



Resistente schimmels

**De bijdrage van
biologische landbouw
en complementaire
zorginterventies
aan het oplossen van
deze problematiek**

Monique Hospers-Brands
Erik W. Baars



© 2014 Louis Bolk Instituut

Resistente schimmels - De bijdrage van biologische landbouw en complementaire zorginterventies aan het oplossen van deze problematiek.

Ir. Monique Hospers-Brands, Dr. Erik W. Baars

Zoekwoorden: resistente schimmels, *Aspergillus fumigatus*, triazolen, biologische landbouw, complementaire zorginterventies

Publicatienummer 2014-020 LbP

22 pagina's

www.louisbolk.nl

Foto omslag: Frederike Stock- Universiteit Leiden

Inhoud

Samenvatting	5
1 Inleiding	7
1.1 Schets problematiek schimmelresistentie	9
1.2 <i>Aspergillus fumigatus</i>	9
1.3 Patiëntgroepen en prevalentie	9
2 Resistentie	11
2.1 Resistentie en mutaties	11
2.2 Oorzaken van de resistentie	11
2.3 Bijdrage van biociden en gewasbeschermingsmiddelen aan resistentie ontwikkeling	11
2.4 Verspreiding van resistentie	12
2.5 Gevaren van resistentie	12
3 Middelen	13
3.1 Gebruik van azolen in de geneeskunde	13
3.2 Gebruik van azolen in de landbouw	13
3.3 Overig gebruik van azolen	13
4 Alternatieven	15
4.1 Aanvullende zorginterventies in de geneeskunde	15
4.2 Alternatieven in de landbouw	16
5 Schets onderzoeksprogramma	19
Literatuur	21

Samenvatting

Resistente stammen van de schimmel *Aspergillus fumigatus* zijn in toenemende mate een probleem in de gezondheidszorg. Bepaalde groepen patiënten kunnen door deze resistentie niet of onvoldoende behandeld worden aan een infectie en kunnen daar vervolgens aan overlijden. Er zijn sterke aanwijzingen dat deze resistentie, voor het eerst gevonden in 1998, (mede) veroorzaakt is door het gebruik van azool-fungiciden in de landbouw.

In dit rapport wordt samenvattend de problematiek van de schimmelresistentie in de landbouw en gezondheidszorg beschreven en worden de bouwstenen voor een onderzoeksprogramma waarin de bijdragen van biologische landbouw en complementaire gezondheidszorg worden onderzocht, op een rij gezet.

Voorwoord

Voor U ligt een rapport over Resistente schimmels, en de mogelijke bijdrage van de biologische landbouw en complementaire zorginterventies aan het oplossen van deze problematiek.

Dit rapport is gebaseerd op een literatuuronderzoek, uitgevoerd in de eerste maanden van 2014.

Het onderzoek is mogelijk gemaakt door een financiële bijdrage van de IONA Stichting. Wij zijn de IONA Stichting daarvoor zeer erkentelijk.

1 Inleiding

1.1 Schets problematiek schimmelresistentie

Resistente schimmels zijn in toenemende mate een probleem in de gezondheidszorg, omdat bepaalde groepen patiënten door de resistentie niet of onvoldoende behandeld kunnen worden aan een schimmelinfectie en daar vervolgens aan kunnen overlijden. Het vraagstuk van resistentie van schimmels kwam in 2012 en 2013 steeds meer in het nieuws (Anonymous, 2013) toen onderzoekers van de Radboud Universiteit in Nijmegen aantoonden dat de ontwikkeling van resistentie in *Aspergillus fumigatus* tegen medische triazolen zeer waarschijnlijk niet alleen geïnduceerd is door de behandeling van patiënten, maar ook door het grootschalige gebruik van triazolen in de landbouw en de industrie (verduurzaming van bv. hout) (Snelders e.a., 2012). In reactie op deze groeiende problematiek heeft het Centrum voor Landbouw en Milieu (CLM) in 2013 al voorgesteld om een Masterplan Schimmels op te zetten om deze problematiek het hoofd te bieden (Van Weijden en Van der Wal, 2013). Door Schoep en Sterenberg (2013) is er een uitgebreid overzicht gemaakt van de bestaande kennis over de resistentieontwikkeling van *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) tegen triazolen door gebruik van biociden en gewasbeschermingsmiddelen. Zij doen ook aanbevelingen met betrekking tot een mogelijk onderzoeksprogramma, evenals het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (ECDC, 2013)(zie verder Hoofdstuk 5 van dit rapport). Tot op heden is er nog geen onderzoek gedaan naar de mogelijke bijdrage van de biologische landbouw en de complementaire gezondheidszorg aan het voorkomen van schimmelresistentie en het oplossen van deze problematiek. In dit rapport wordt samenvattend de problematiek van de schimmelresistentie in de landbouw en gezondheidszorg beschreven en worden de bouwstenen voor een onderzoeksprogramma waarin de bijdrage van biologische landbouw en complementaire gezondheidszorg worden onderzocht, op een rij gezet.

1.2 *Aspergillus fumigatus*

Aspergillus fumigatus is een schimmel die op vele plaatsen in de natuur voorkomt. Ze breekt dood organisch materiaal af en speelt daarmee een belangrijke rol in de koolstof- en stikstofkringloop. Sporen verspreiden zich via de lucht. In de luchtwegen van een gastheer kunnen sporen ontkiemen en het weefsel ingroeien (invasieve aspergillose) (Snelders e.a., 2012).

1.3 Patiëntgroepen en prevalentie

A. fumigatus komt op veel plaatsen voor en is voor de meeste mensen ongevaarlijk (Antoniusziekenhuis, 2014). Aspergillose is de term voor een groep van ziekten die veroorzaakt worden door de *Aspergillus* schimmel. De ziekten die tot deze groep behoren zijn: allergische bronchopulmonaire aspergillose, chronische pulmonaire aspergillose, aspergilloom en (de meest ernstige) invasieve aspergillose. In 70-80% van de gevallen is de *A. fumigatus* de veroorzaker van een aspergillose (ECDC, 2013).

De prevalentie van de totale groep aspergillosen in 2010 in Europa is geschat op 2.4 miljoen mensen. De prevalentie van de afzonderlijke groepen aspergillosen in 2010 in Europa is geschat op 2,5% (887.000) allergische bronchopulmonaire aspergillose patiënten, 1-10% (gemiddeld 240.000) chronische pulmonaire aspergillose patiënten, en 0,75 – 7% (230 – 34.000) invasieve aspergillose patiënten (ECDC, 2013).

2 Resistentie

2.1 Resistentie en mutaties

In 1998 is voor het eerst bij een patiënt een stam van *A. fumigatus* gevonden die resistent was tegen triazolen. In de jaren daarna werden steeds vaker resistente stammen gevonden. Van de Aspergillus stammen die bij patiënten wordt gevonden is 6 tot 13 % resistent (Arendrup e.a., 2010). Resistentie ontwikkelt zich niet alleen in patiënten die met azolen behandeld worden. Ruim 90% van de patiënten die behandeld worden met azolen en daarop niet reageren, zijn geïnfecteerd met resistente schimmelstammen die afkomstig kunnen zijn uit de omgeving (Camps, 2013).

In de laatste 15 jaar zijn er drie verschillende mutaties gevonden: TR34/L98H, TR53 en TR46/Y121F/T289A. Camps (2013) vindt bij resistente stammen van *A. fumigatus* verschillende mutaties in het cyp51A-gen, bv. de TR34/L98H (Snelders e.a., 2009; Schouten, 2010; Snelders e.a., 2012; Tekwu e.a., 2012; Schoep en Sterenborg, 2013) en de TR46/Y121F/T289A (Vermeulen e.a., 2013). Door de mutaties verandert het enzym waarvoor dit gen codeert, waardoor azolen er geen vat meer op hebben. Ook mutaties in het hapE-gen kunnen resistentie tot gevolg hebben. Terwijl de meeste mutaties het cyp51A betreffen, zijn er ook andere mutaties die een rol spelen. Zo werden er bijvoorbeeld in Groot Brittannië resistente schimmels aangetroffen zonder de cyp51A mutatie (Cuenca-Estrella, 2014).

2.2 Oorzaken van de resistentie

In 2012 constateerde de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) dat er aanwijzingen waren dat de resistentie niet alleen veroorzaakt werd door het gebruik van triazolen bij de behandeling van patiënten, maar ook door het gebruik van triazolen buiten de medische zorg (NVWA, 2010; Camps, 2013; ECDC, 2013).

Er lijken in het milieu resistente Aspergillus stammen voor te komen, die zich ontwikkeld hebben o.i.v. landbouwfungiciden die erg lijken op de azolen die in de geneeskunde gebruikt worden. Resistente stammen zijn in Europa, maar ook in Azië aangetroffen (Camps, 2013; ECDC, 2013). Chowdhary et al. (2013) vindt dat alle *A. fumigatus* isolaten met de TR34/L98H mutatie in het cyp51A-gen niet alleen resistent zijn tegen de drie medische triazolen maar ook tegen vijf in de landbouw gebruikte triazol-fungiciden. Genetische analyse lijkt er op te wijzen dat de resistentie uit één, recente, bron afkomstig is.

Snelders (2012) vindt dat de structuurformule van een aantal fungiciden (in gebruik in de gewasbescherming of als biocide), alle toegelaten als gewasbeschermingsmiddel tussen 1990 en 1996, sterk overeenkomt met die van de medische triazolen en dat deze op een vergelijkbare wijze hechten aan enzymen in *A. fumigatus*. Dat ondersteunt de hypothese dat resistentie tegen medische triazolen, voor het eerst gevonden in 1998, (mede) veroorzaakt is door het gebruik van azool-fungiciden in de landbouw (Snelders e.a., 2012; Schoep en Sterenborg, 2013). Het gaat hierbij om propiconazool, tebuconazool, bromuconazool, difenoconazool en epoxiconazool (RIVM, 2011).

2.3 Bijdrage van biociden en gewasbeschermingsmiddelen aan resistentie ontwikkeling

Buiten de geneeskunde worden geen middelen (biociden of landbouwbestrijdingsmiddelen) direct tegen *A. fumigatus* gebruikt. *A. fumigatus* komt echter op vele plekken in het milieu voor en ze deelt deze omgeving met vele plantpathogene schimmels. Daardoor kan ze op vele plekken in aanraking komen met triazolen, in de loop van de tijd resistentie tegen deze middelen ontwikkelen

(positieve selectie op resistente stammen), en zich van daar uit via sporen door de lucht verspreiden (Chowdhary e.a., 2013; Schoep en Sterenborg, 2013).

Dat kan gebeuren tijdens de toepassing van deze middelen (bv. bij de behandeling van hout of bij de toepassing van gewasbeschermingsmiddelen), door residuen in of op behandeld materiaal (hout) of behandelde gewassen (bv. granen, fruit), of door residuen in de omgeving (bv. in de bodem na toepassing in de landbouw). In de gebruiksvoorschriften van de diverse middelen zijn regels opgenomen om emissies naar het milieu te minimaliseren. Regels om risico's op resistentie ontwikkeling te beperken zijn daarin echter niet meegenomen (Schoep en Sterenborg, 2013). De kans op emissies naar het milieu als gevolg van gebruik van triazolen in de houtverduurzaming lijkt relatief gering. Bij landbouwkundig gebruik is echter niet te voorkomen dat de middelen in de grond terecht komen en / of op plantenresten achterblijven. Residuen op plantenresten en in de bodem lijken daarom een groter risico dan residuen in of op behandeld hout. Metingen die dit ondersteunen zijn echter niet beschikbaar (Schoep en Sterenborg, 2013).

2.4 Verspreiding van resistentie

Voor schimmels is horizontale genen transfer niet gebruikelijk. Toch kan een resistent gen zich zeer snel verspreiden naar niet alleen andere geografische regio's (Mortensen et al., 2010; Vermeulen et al., 2012), maar ook andere ecologische niches. Dit gebeurt door vegetatieve cellen en door de lucht verspreide sporen (conidia) (Chowdhary e.a., 2013).

“De resistente stammen worden op diverse locaties teruggevonden: in het milieu, in compost, in huizen en ziekenhuizen. *Aspergillus* sporen kunnen zich verspreiden door de lucht. In de afgelopen jaren is duidelijk geworden dat de resistente stam over heel Europa is verspreid. Ook buiten Europa wordt TR34/L98H gevonden zoals in Azië en het Midden Oosten. De meest recent ontdekte mutatie (TR46/Y121F/T289A) is reeds aanwezig in het milieu in Nederland en is inmiddels ook gevonden in omgevingsonderzoek in België (in Schoep en Sterenborg, 2013, p. 4: persoonlijke communicatie P. Verweij).

2.5 Gevaren van resistentie

Sinds ca. 1998 slaat een behandeling van patiënten met aspergillose met triazolen steeds vaker niet aan vanwege resistentie van *A. fumigatus*. Een infectie met *A. fumigatus* is alleen riskant voor mensen met verminderde afweer, bv. door leukemie, chemotherapie, of aandoeningen aan de luchtwegen. Het probleem van invasieve aspergillose is dan ook veel groter geworden met de introductie van agressieve therapieën die het eigen immuunsysteem onderdrukken (Snelders e.a., 2012). Dit komt bijvoorbeeld tot uitdrukking in het mortaliteitscijfer van 88% bij patiënten met een invasieve aspergillose door een TR34/L98H multiazole-resistente schimmel, terwijl de mortaliteit van dezelfde groep patiënten met niet-resistente schimmel 30–50% is (Denning en Bowyer, 2013). Op dit moment zijn de enige overige behandelmogelijkheden de intraveneuze behandeling met Amphotericine B of echinocandines. Amphotericine B heeft echter ernstige bijwerkingen (o.a. schade aan lever en nieren) en de echinocandines zijn niet in staat om de schimmel volledig te doden of remmen (Chowdhary, 2013).

3 Middelen

De fungiciden (in gebruik in de gewasbescherming of als biocide) waarop het onderzoek naar resistentie ontwikkeling zich heeft geconcentreerd zijn propiconazool, tebuconazool, bromuconazool, difenoconazool en epoxiconazool (RIVM, 2011; Schoep en Sterenberg, 2013). Deze middelen zijn toegelaten als biociden (2 middelen) en als gewasbeschermingsmiddel (4 middelen) (Tabel 1). Bromuconazool heeft in Nederland geen toelating op deze gebieden.

Tabel 1. Overzicht van in Nederland toegelaten biociden en gewasbeschermingsmiddelen op basis van triazolen, onderverdeeld naar toelating voor professioneel en particulier gebruik (uit: Schoep en Sterenberg, 2013).

Toegelaten	Biociden	Toegelaten	Gewasbeschermingsmiddelen	
Stof	Professioneel	Particulier	Professioneel	Particulier
Bromuconazool	-	-	-	-
Difenoconazool	-	-	6	-
Epoxiconazool	-	-	12	-
Propiconazool	12*	3*	2	-
Tebuconazool	4	-	13	3

*) Drie producten (Delta Imprægnerlasur 3.01 BPD, Tenco Houtconservering en Wocosen SF) zijn zowel voor professioneel als niet-professioneel gebruik toegelaten.

3.1 Gebruik van azolen in de geneeskunde

Een van de standaard behandelingen van aspergillose bestaat uit het voorschrijven van triazolen (itraconazol, posaconazol en voriconazol) (Farmacotherapeutisch Kompas, 2014).

3.2 Gebruik van azolen in de landbouw

In de landbouw worden veel triazolen gebruikt als fungiciden. Meer dan een derde van alle fungiciden zijn azolen en daarvan behoort het merendeel tot de triazolen (Chowdhary, 2013). Epoxiconazool, difluniconazool, propiconazool en tebuconazool worden gebruikt tegen schimmelaantastingen in granen, verschillende (grove) groentegewassen, bloembollen en in de fruitteelt. Schimmels waar tegen azolen gebruikt worden, zijn o.m. Septoria, Fusarium, roesten, meeldauw en Botrytis (Schoep en Sterenberg, 2013).

3.3 Overig gebruik van azolen

De genoemde middelen worden gebruikt in de houtverduurzaming (alleen voor hout dat slechts sporadisch nat wordt), en voor het verduurzamen van tenttextiel . Daarnaast worden triazolen gebruikt in diergeneesmiddelen, maar aangezien deze enkel op recept verkrijgbaar zijn en bovendien in het lichaam worden afgebroken, lijkt het risico op resistentie ontwikkeling als gevolg hiervan zeer klein (Schoep en Sterenberg, 2013).

4 Alternatieven

De toename van resistentie van *A. fumigatus* tegen medische triazolen leidt bij ongewijzigd beleid, in de gezondheidszorg naar alle waarschijnlijkheid tot steeds grotere problemen. Ten eerste voor patiënten en ten tweede voor de kosten van de zorg. Dit kan dus mogelijk vergelijkbaar worden met de problemen die veroorzaakt worden door de toenemende antibioticaresistentie.

Naar schatting sterven er jaarlijks in de EU 25.000 mensen aan een infectie met een multiresistente bacterie (ECDC/EMA, 2009). Infecties als gevolg van deze multiresistente bacteriën in de EU leiden tot extra kosten voor de gezondheidszorg en productiviteitsverlies van ten minste 1,5 miljard euro per jaar (ECDC/EMA, 2009).

Voor schimmels en schimmelresistenties zijn dergelijke kostenberekeningen (nog) niet gemaakt. Het lijkt op basis van de vergelijking met de antibioticaresistentie, aannemelijk dat de kosten aanzienlijk kunnen zijn (Denning en Bowyer, 2013).

Het is daarom van belang om de opbouw en uitbreiding van resistenties tot staan te brengen en indien mogelijk, de opgebouwde resistentie weer ongedaan te maken. In de landbouw dient het gebruik van triazolen in de gewasbescherming teruggedrongen te worden. Daarnaast dient in de humane gezondheidszorg gezocht te worden naar alternatieven voor bestaande behandelingen. Zowel in de landbouw als in de gezondheidszorg dient bij de toepassing van triazolen rekening gehouden te worden met het risico op resistentieontwikkeling.

4.1 Aanvullende zorginterventies in de geneeskunde

4.1.1 Preventie van schimmelziekten

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) geeft in de Standaard Dermatomycosen richtlijnen voor diagnostiek en beleid bij infecties van huid, haren en nagels door schimmels en gisten. De NHG standaard Dermatomycosen beschrijft dat veronderstelt wordt dat “het ontstaan van dermatomycosen wordt bevorderd door factoren die de barrièrefunctie van de huid aantasten zoals langdurig contact met water en occlusie, bijvoorbeeld door afsluitend schoeisel. Contact met besmettingsbronnen draagt bij aan het ontstaan van een dermatomycose. Hierbij kan men denken aan contact met besmette huis- of klasgenoten of met (huis)dieren met dermatomycosen. Ook gemeenschappelijke doucheruimten en zwembaden zijn een belangrijke besmettingsbron (NHG, 2014)”. Preventie van schimmelinfecties is dan ook gericht op het intact houden van de barrièrefunctie van de huid en het vermijden van contact met besmettingsbronnen.

4.1.2 Complementaire middelen

Een literatuuronderzoek naar anti-fungale complementaire zorginterventies leverde de volgende resultaten op. Martin & Ernst (2004) verrichtten een systematische review van zeven gecontroleerde klinische trials naar de anti-schimmel effecten van verschillende plantenextracten. Theeboomolie (*Melaleuca alternifolia*), nachtschade families (*Solanum*) en zure sinaasappel (*Citrus aurantium*) olie demonstreerden allen positieve resultaten, waarbij de theeboomolie het meest getest was en de meest veelbelovende resultaten toonde. Mondello e. a. (2006) vonden zowel *in vitro* als *in vivo* positieve effecten van de inhoudsstof Terpinen-4 olie van theeboomolie op het controleren van vaginale *Candida Albicans* bij ratten. Pietrella e.a. (2011) testten het inhiberende effect van vier Traditional Chinese Medicine extracten op zes verschillende soorten *Candida in vitro*. Hierbij bleek dat er duidelijke aanwijzingen voor effectiviteit waren bij pseudolaric acid B bij orale candida infecties. Yan e.a. (2012) demonstreerden candida remmende en dodende effecten

van witte munt *Mentha suaveolens in vitro*, en aanwijzingen voor antischimmel werking ervan *in vivo* in een vaginaal model. Tekwu e.a. (2012) toonden *in vitro* de anti-candida effecten van een methanol extract van de bladeren en bast van *N. latifolia*. Dota e.a. (2009) demonstreerden de *in vitro* anti-candida effecten van propolis, een extract van de *Apis mellifera* L. bijen. Tenslotte vonden Zeng e.a. (2011) zowel *in vitro* als *in vivo* anti-candida effecten van de essentiële van de zaden van *Anethum graveolens* L. in een vulvovaginaal model met muizen.

4.1.3 Versterking van het zelfherstellend vermogen

Naast de behandeling met natuurlijke complementaire en alternatieve (CAM) middelen die een direct antifungaal effect hebben, is er ook nog een aanvullende CAM behandelaanpak die gericht is op het versterken van het zelfherstellend vermogen van het menselijk organisme (zoals weerstand, veerkracht en resilience).

We beschrijven hier samenvattend, de antroposofische mens- en behandelvisie, als voorbeeld van een van de CAM stromingen. Deze visie gaat er vanuit dat de mens uit meer dan materie bestaat en dat er hogere ordeningsniveaus in de mens zijn die verantwoordelijk zijn voor de complexiteit van de anatomie en fysiologische processen van de mens. Een schimmelinfectie is binnen deze visie dan de uitdrukking van een specifieke disbalans van deze ordeningsniveaus. De aanvullende (health promotion) behandeling is er dan ook op gericht de balans weer te herstellen. Deze benadering sluit naadloos aan bij de nieuwe visie op gezondheid, waarbij gezondheid gedefinieerd wordt als de mogelijkheid 'to adapt and self-manage' (Huber e.a., 2011).

Algemene behandel mogelijkheden gericht op het versterken van het zelfherstellend vermogen van het organisme met antroposofische middelen zijn, onder meer: *Hepatodoron* en *Phosphorus D6*. Aanvullende, meer specifieke behandelingen zijn onder meer: *Rozemarijn olie* en *koperzalf* uitwendig bij schimmelinfecties van de huid; *Gentiana lutea*, *Cichorium*, *Taraxacum officinale* en *Artemisia absinthum* bij darminfecties; en *Majorana* bij vaginale schimmels (Jachens, 2012).

4.2 Alternatieven in de landbouw

In de landbouw is het verminderen van het gebruik van azoofungiciden de belangrijkste maatregel. Dat kan enerzijds gebeuren door het voorkómen van schimmelaantastingen (preventie), anderzijds door geleide bestrijding (middelen alleen toepassen als het echt nodig is) en toepassing van alternatieve middelen (Van der Weijden en van der Wal, 2013).

Overigens gebruikt de biologische landbouw in het geheel geen (azool)fungiciden. Zij gebruikt ecologische maatregelen om de ziektedruk te verminderen, zoals verbeteren van de bodemvruchtbaarheid en bodemstructuur om groeistagnaties te voorkomen, een lagere bemesting zodat het gewas niet te weelderig wordt, keuze van resistente rassen, etcetera. Dat brengt met zich mee dat de opbrengst gemiddeld 20 % lager is dan in de reguliere landbouw (Slobbe e.a., 2011).

- Om schimmelaantastingen te voorkomen is raskeuze (gebruik van resistente rassen) een eerste maatregel. Vanloqueren e.a. (2008) benoemen een twaalftal factoren die er aan bijdragen dat het gebruik van tarwerassen die resistent zijn tegen meerdere schadeverwekkers minder wijd verbreid is dan wenselijk zou zijn. Veel van deze factoren hebben te maken met het gegeven dat op alle niveau's (boeren, voorlichters, veredelaars, beleidsmakers) resistentie veelal nog steeds een lagere prioriteit heeft dan opbrengst.

- Daarnaast kunnen bedrijfshygiënische maatregelen en een aangepaste bemesting een bijdrage leveren (Van der Weijden en van der Wal, 2013).
- Alternatieve middelen tegen schimmels zijn bijvoorbeeld celkalk, of biologische bestrijding met antagonisten. Voordeel van deze laatste aanpak is dat als de schimmel een resistentie ontwikkelt, de antagonist mogelijk deze resistentie weer kan doorbreken (Van der Weijden en van der Wal, 2013).
- Op basis van de resultaten van het literatuuronderzoek naar mogelijk aanvullende strategieën in de humane gezondheidszorg, is het in analogie denkbaar dat er in de landbouw experimenten gedaan worden met complementaire anti-schimmelmiddelen en managementstrategieën die de resilience van de landbouwgewassen en het systeem waarin zij geteeld worden, versterken.

5 Schets onderzoeksprogramma

Om het probleem van resistente schimmels het hoofd te kunnen bieden is een brede aanpak noodzakelijk. Zie ook de onderzoekslijnen die voorgesteld zijn door het European Centre for Disease Prevention and Control (2010), door Schoep en Sterenberg (2013) en door Van der Weijden en Van der Wal (2013).

- Fundamentele kennis is nodig op het gebied van het vóórkomen van resistente *Aspergillus* stammen en de mutaties die bij deze resistenties betrokken zijn.
- Het ontstaan en de verspreiding van resistenties dient verder onderzocht te worden om eventuele maatregelen zo gericht mogelijk te kunnen inzetten.
 - Een van de vraagstukken is bijvoorbeeld in hoeverre het vóórkomen van resistenties afneemt indien het gebruik van azolen gestaakt of sterk verminderd wordt.
 - Consequenties voor de toelatingsprocedure en gebruiksvoorschriften voor geneesmiddelen en bestrijdingsmiddelen en biociden kunnen hieruit afgeleid worden.
- Om de ernst van de situatie goed te kunnen beoordelen zal een inschatting gemaakt moeten worden van de extra kosten voor de behandeling van patiënten met een resistente schimmelinfectie.
- Tevens zullen de kosten van maatregelen gericht op het verminderen van resistentie ontwikkeling afgewogen moeten worden tegen de baten.

Het Louis Bolk Instituut heeft de expertise en een netwerk om kostenonderzoeken op dit gebied uit te voeren.

Het gebruik van azolen in de landbouw en in de humane gezondheidszorg zal met veel meer terughouding moeten geschieden dan tot op heden is gebeurd, analoog aan de terughouding bij het gebruik van antibiotica. Dat betekent dat sterk ingezet moet worden op het zoeken naar alternatieven en op de monitoring van het gebruik van azolen.

- In de humane gezondheidszorg zijn complementaire behandelingen voor schimmelinfecties bekend, o.m. natuurlijke middelen uit traditional medicine cultures. Deze interventies dienen verder in kaart gebracht te worden, en vervolgens *in vitro* en *in vivo* getest op effectiviteit en veiligheid. Hierbij is het van belang om onderzoek te doen naar de effecten van deze middelen bij zowel resistente schimmels als niet-resistente schimmels, en de interactie van de behandeling met chemische en natuurlijke middelen.

Het Louis Bolk Instituut maakt deel uit van een onderzoeksconsortium met drie lectoraten (Antroposofische Gezondheidszorg, Biodiversiteit en Innovatieve moleculaire diagnostiek) van Hogeschool Leiden om dit gehele traject van *in vitro* en klinisch onderzoek op te zetten en uit te voeren.

- In de landbouw worden op biologische bedrijven in het geheel geen azool-fungiciden gebruikt. Nagegaan moet worden of op en in de omgeving van deze bedrijven minder azool-resistente schimmels vóórkomen.
- Verder is het van belang om in kaart te brengen hoe op deze bedrijven omgegaan wordt met schimmelinfecties van de gewassen, zowel preventief als curatief, wat de effecten daarvan zijn op opbrengst en kwaliteit van de producten. Op basis daarvan kunnen alternatieven voor de reguliere sector ontwikkeld worden.

Het Louis Bolk Instituut heeft goede contacten en een brede ervaring in de praktijk van de biologische en de reguliere landbouw en heeft meermalen aangetoond koploper te zijn in het

participatief ontwikkelen en toetsen van innovaties in de landbouw. De participatieve aanpak maakt de kans dat innovaties ook daadwerkelijk toegepast worden beduidend groter.

- Tenslotte dient te worden nagegaan of een aanvullende CAM-aanpak en CAM-middelen die in de humane gezondheidszorg ontwikkeld worden ook aanknopingspunten geven voor toepassing in de landbouw, en andersom.

Het Louis Bolk Instituut heeft beide disciplines onder één dak. Dit biedt een uitgelezen kans voor het slagen van deze kruisbestuiving.

Literatuur

- Anonymous (2013). Azoolresistentie bij schimmel *Aspergillus* serieus probleem. Nieuwsbericht UMC St Radboud, maart 2013.
- Antoniusziekenhuis (2014). <http://www.antoniusziekenhuis.nl/etc/aandoeningen/a/aspergillose/>
- Arendrup MC, Mavridou E, Mortensen KL, Snelders E, Frimodt-Møller N, et al. (2010). Development of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus* during Azole Therapy Associated with Change in Virulence. *PLoS ONE* 5(4): e10080. doi:10.1371/journal.pone.0010080.
- Camps S (2013). Resistentie van ziekmakende schimmel is groeiend probleem. Nieuwsbericht UMC St Radboud, augustus 2013.
- Chowdhary A, Kathuria S, Xu J, Meis JF (2013). Emergence of Azole-Resistant *Aspergillus fumigatus* Strains due to Agricultural Azole Use Creates an Increasing Threat to Human Health. *PLoS Pathog* 9(10): e1003633. doi:10.1371/journal.ppat.1003633.
- Cuenca-Estrella M (2014). Antifungal drug resistance mechanisms in pathogenic fungi: from bench to bedside. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(s6): 54-59.
- Denning DW, Bowyer P (2013). Editorial Commentary: Voriconazole Resistance in *Aspergillus fumigatus*: Should We Be Concerned?. *Clinical infectious diseases*, 57(4): 521-523.
- Dota KF, Dalben T, Consolaro MEL, Svidzinski TIE, Bruschi ML (2011). Antifungal Activity of Brazilian Propolis Microparticles against Yeasts Isolated from Vulvovaginal Candidiasis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011. doi: 10.1093/ecam/nej029.
- ECDC (2013). Risk assessment on the impact of environmental usage of triazoles on the development and spread of resistance to medical triazoles in *Aspergillus* species. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control.
- ECDC/EMA (2009). The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000439.jsp.
- Farmacotherapeutisch Kompas (2014). <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/inleidendeteksten/i/inl%20antimycotica.asp>
- Huber M, Knottnerus JA, Green L, Horst HVD, Jadad AR, Kromhout D, ..., Smid H (2011). How should we define health?. *BMJ-British Medical Journal*, 343(6): d4163.
- Jachens L (2012). *Dermatologie. Grundlagen und therapeutische Konzepte der Anthroposophischen Medizin*. Berlin: Salumed Verlag.
- Martin K W, Ernst E (2004). Herbal medicines for treatment of fungal infections: a systematic review of controlled clinical trials. *Mycoses*, 47(3-4): 87-92.
- Mondello F, De Bernardis F, Girolamo A, Cassone A, Salvatore G (2006). In vivo activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and-resistant human pathogenic *Candida* species. *BMC infectious diseases*, 6(1): 158.
- Mortensen KL, Mellado E, Lass-Floerl C, Rodriguez-Tudela JL, Johansen HK, et al. (2010). Environmental study of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* and other aspergilli in Austria, Denmark, and Spain. *Antimicrob Agents Chemother*, 54: 4545-4549.
- NHG (2014). Standaard Dermatomycosen. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-dermatomycosen>
- NVWA (2010). Meer kennis nodig over resistentie in schimmel *Aspergillus fumigatus*. Nieuwsbericht Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit, december 2010.
- Pietrella D, Angiolella L, Vavala E, Rachini A, Mondello F, Ragno R, . . . Vecchiarelli A (2011). Beneficial effect of *Mentha suaveolens* essential oil in the treatment of vaginal candidiasis assessed by real-time monitoring of infection. *BMC complementary and alternative medicine*, 11(1): 18.
- RIVM (2011). Biociden en resistentie. RIVM rapport 601712009/2011.
- Schoep PS, Sterenborg I (2013). Resistentieontwikkeling van *Aspergillus fumigatus* tegen triazolen door gebruik van biociden en gewasbeschermingsmiddelen. Royal HaskoningDHV, rapport nr 9X5052.

- Schouten EG (2010). Resistentie van *Aspergillus fumigatus* tegen azool fungiciden. Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering Aan de ministers van LNV, VROM en VWS, oktober 2012, ref. nVWA/BuRo/2010/22718.
- Slobbe R, Monteny A, Wijnands F (2011). Perspectief op duurzaamheid; de biologische landbouw bekeken. Wageningen: Wageningen UR.
- 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.
- Snelders E, Huis In 't Veld RA, Rijs AJJM, Kema GHJ, Melchers WJ, et al. (2009). Possible environmental origin of resistance of *Aspergillus fumigatus* to medical triazoles. Appl Environ Microbiol, 75: 4053–4057.
- Tekwu EM, Pieme AC, Beng VP (2012). Investigations of antimicrobial activity of some Cameroonian medicinal plant extracts against bacteria and yeast with gastrointestinal relevance. Journal of ethnopharmacology, 142(1): 265-273.
- Vanloqueren G, Baret PV (2008). Why are ecological, low-input, multi-resistant wheat cultivars slow to develop commercially? A Belgian agricultural 'lock-in' case study. Ecological Economics, 66: 436–446, doi:10.1016/j.ecolecon.2007.10.007.
- Vermeulen E, Lagrou K, Verweij PE (2013). Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a growing public health concern. Current opinion in infectious diseases, 26(6): 493-500.
- Vermeulen E, Maertens J, Schoemans H, Lagrou K (2012). Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* due to TR46/Y121F/T289A mutation emerging in Belgium, July 2012. Euro Surveill 17. pii:20326.
- Weijden W van der, Wal E van der (2013). Resistente schimmels zijn tijdbom. Centrum voor Landbouw en Milieu. <http://www.foodlog.nl/artikel/resistente-schimmels-zijn-tijdbom/>
- Yan Z, Hua H, Xu Y, Samaranyake LP (2012). Potent antifungal activity of pure compounds from traditional chinese medicine extracts against six oral *Candida* species and the synergy with fluconazole against azole-resistant *Candida albicans*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012.
- Zeng H, Tian J, Zheng Y, Ban X, Zeng J, Mao Y, Wang Y (2011). In Vitro and In Vivo Activities of Essential Oil from the Seed of *Anethum graveolens* L. against *Candida* spp. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2011. doi: 10.1155/2011/659704.