

# Resistentie ondermijnt de behandeling van schimmelinfecties

Aan: de ministers voor Medische Zorg en van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit en  
de staatssecretaris van Infrastructuur en Waterstaat  
Nr. 2024/10, Den Haag, 6 juni 2024

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>	<b>04 Vooruitzichten</b>	<b>26</b>
<b>01 Inleiding</b>	<b>6</b>	4.1 De omvang van risicogroepen	27
1.1 Aanleiding	7	4.2 Het schimmelrijk als reservoir voor nieuwe pathogenen	27
1.2 Commissie en doelstelling	8	4.3 Gebruik van fungiciden in de landbouw en als biociden	28
1.3 Werkwijze	8	4.4 Recycling van fungicidenhoudend afval	28
1.4 Leeswijzer	9	4.5 Agrarisch gebruik bedreigt ook effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen	29
<b>02 Antimycotica en resistentieontwikkeling</b>	<b>11</b>	4.6 Aanvullende medische interventies voor preventie en behandeling van schimmelinfecties	31
2.1 Geneesmiddelen voor schimmelinfecties	12	4.7 Beleid nog weinig effectief	31
2.2 Het ontstaan van resistentie	13	<b>05 Advies</b>	<b>34</b>
2.3 Resistentieontwikkeling tijdens medicinaal gebruik	14	5.1 Conclusie	35
2.4 Resistentieontwikkeling in het milieu	15	5.2 Aanbevelingen	36
2.5 Omvang van de resistentieproblematiek	18	<b>Literatuur</b>	<b>40</b>
<b>03 Medische implicaties van resistentie tegen antimycotica</b>	<b>22</b>		
3.1 Invasieve schimmelinfecties	23		
3.2 Oppervlakkige schimmelinfecties	25		



# samenvatting

Schimmels zijn essentieel voor het functioneren van ecosystemen. Ze worden bovendien gebruikt bij de productie van levensmiddelen (brood, kaas, bier en wijn), chemicaliën en geneesmiddelen. Meer dan honderdduizend soorten schimmels zijn bekend, maar hun werkelijke aantal loopt in de miljoenen. Van ongeveer driehonderd soorten schimmels is bekend dat ze infectieziekten bij de mens kunnen veroorzaken. Hierbij gaat het meestal om relatief onschuldige aandoeningen van huid, nagels en slijmvliezen. Als de schimmel echter dieper in het lichaam doordringt, kan een levensbedreigende invasieve infectie ontstaan.

Voor de behandeling van schimmelinfecties worden antischimmelmedicijnen (antimycotica) gebruikt. Bij langdurige of herhaalde behandeling kan de schimmel resistentie ontwikkelen tegen deze antimycotica. Het lukt de antimycotica dan minder goed, of helemaal niet meer, om de schadelijke schimmels op te ruimen. De laatste jaren ontstaat resistentie van schimmels steeds vaker door het gebruik van schimmelbestrijders (fungiciden) in de landbouw. Tegelijkertijd komen er, vaak vanuit het buitenland, steeds meer nieuwe resistente schimmelsoorten in beeld die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de gezondheid. Antimycoticaresistentie wordt daardoor een steeds groter probleem.

De Commissie Signalering gezondheid en milieu gaat in dit advies in op de ontwikkelingen rondom antimycoticaresistentie en de gevolgen hiervan voor de volksgezondheid. Ook doet ze aanbevelingen aan de overheid om dit probleem aan te pakken.

## **Antimycoticaresistentie vergroot ziektelast door schimmelinfecties**

Relatief onschuldige schimmelinfecties van huid, nagels en slijmvliezen komen veel voor: jaarlijks gebruiken ten minste 800 duizend Nederlanders antimycotica tegen deze infecties op advies van een arts. Een onbekend aantal mensen koopt middelen in de drogisterij of supermarkt. Ongeveer 250 duizend mensen hebben te maken met een ernstigere, chronische schimmelinfectie.

Levensbedreigende, invasieve schimmelinfecties zijn met circa drieduizend gevallen per jaar zeldzamer. Ze komen als complicatie voor bij patiënten op intensive-careafdelingen van ziekenhuizen en bij patiënten die in verband met kanker of een stamcel- of orgaantransplantatie langdurig worden behandeld met geneesmiddelen die de afweer onderdrukken. Ze zijn moeilijk te behandelen en soms moet de behandeling tegen de onderliggende ziekte tijdelijk worden verminderd, uitgesteld of stopgezet. De kans op overlijden is groot.



Antimycoticaresistentie maakt invasieve infecties nog vaker dodelijk. Oppervlakkige infecties van huid- en slijmvliezen kunnen door resistentie een chronische en invaliderende vorm aannemen. Dat komt vooral omdat het arsenaal aan antimycotica waarover artsen beschikken heel beperkt is. Als een klasse van geneesmiddelen wegvalt door resistentie, dan blijven weinig alternatieven over. Bij resistentie tegen meerdere of alle klassen geneesmiddelen zijn infecties vrijwel onbehandelbaar.

### **Resistentie door fungiciden neemt toe**

Wereldwijd en ook in Nederland is bij veel schimmelsoorten de resistentie tegen antimycotica aan het toenemen, onder meer bij gisten (*Candida*-soorten) en bij huidschimmels (*Trichophyton*-soorten). Resistentie ontstaat bovendien steeds vaker door niet-medische toepassingen van chemische schimmelbestrijders. De resistentie van de schimmel *Aspergillus fumigatus* tegen antimycotica is hoofdzakelijk het gevolg van diens blootstelling aan nauwverwante fungiciden uit de landbouw en geconserveerd hout. Resistente schimmelsporen bevinden zich in hopen afgestorven plantenresten, zoals die in de bollenteelt en in versnipperd afvalhout. Mensen kunnen resistente schimmelsporen inademen die zich vanaf de afvalhopen via de lucht verspreiden. Voor gezonde mensen is dit geen probleem, maar voor mensen met een verminderde afweer kan dit ernstige gevolgen hebben.

De commissie signaleert verschillende ontwikkelingen waardoor de problematiek rondom resistentie waarschijnlijk in ernst en omvang zal toenemen. De groep mensen die risico loopt, wordt steeds groter door de toename van de vergrijzing, chronische ziektes en weerstandverlagende medische behandelingen. Bovendien zijn recent nieuwe, besmettelijke, multiresistente schimmelsoorten, zoals de gist *Candida auris* en de huidschimmel *Trichophyton indotineae*, opgedoken in Nederland die elders al veel ziekte veroorzaken. Globalisering en mogelijk klimaatverandering spelen hierbij een rol.

De resistentieproblematiek neemt verder toe doordat het gebruik van fungiciden in de landbouw niet voldoende wordt teruggedrongen. Ook komen fungiciden door recycling van verontreinigd afval opnieuw in landbouw- en voedselketens terecht. Verder dreigen nieuwe antimycotica hun effectiviteit snel te verliezen, omdat verwante stoffen voor agrarische doeleinden gelijktijdig op de markt worden gebracht. Effectief beleid komt tot nu toe nauwelijks van de grond door de geringe belangstelling voor schimmelinfecties en omdat de trekkersrol voor de aanpak van het vraagstuk nationaal en internationaal nergens is belegd.



### **Advies: onderneem actie om resistentie aan te pakken**

De commissie concludeert dat de resistentie van schimmels tegen antimycotica de behandelbaarheid van schimmelinfecties bij de mens steeds vaker ondermijnt en een ernstige bedreiging vormt



voor de volksgezondheid. De problematiek doet in veel opzichten denken aan die van bacteriële resistentie tegen antibiotica. Op dat punt heeft Nederland al succesvol beleid en geldt internationaal als gidsland.

De commissie stelt dat ook op het gebied van resistentie tegen antimycotica dringend actie nodig is. Met haar advies onderstreept de commissie het belang van aandacht voor schimmels en hun toenemende resistentie tegen antimycotica in het binnenkort te verschijnen *Nationaal Actieplan Antimicrobiële Resistentie 2024-2030* en doet ze een aantal concrete aanbevelingen die kunnen bijdragen aan het beperken van de problematiek.

- Wijs een coördinator aan voor de aanpak van het probleem, waarbij een trekkersrol voor het ministerie van VWS voor de hand ligt.
- Bundel, versterk en benut beter de bestaande expertise op het gebied van schimmelinfecties en resistentie bij de diverse instituten door de oprichting van een Kennisplatform Schimmelziekten. Bevorder zo een multidisciplinaire aanpak van het vraagstuk. Die was eerder ook succesvol bij de bestrijding van antibioticaresistentie.
- Breid bestaande surveillanceprogramma's voor antibioticaresistentie uit met ziekteverwekkende schimmels.
- Pak bekende bronnen van resistentievorming bij schimmels in het milieu voortvarend aan en identificeer nog onbekende bronnen.
- Dring er binnen de Europese Unie, en bij voorkeur op mondiaal niveau, op aan dat werkzame stoffen van nieuwe antimycotica (of daaraan

nauw verwante stoffen) niet mogen worden gebruikt in fungiciden voor de landbouw of voor andere brede toepassingen, zoals houtconservering. Als dat niet haalbaar blijkt, verlang dan van fabrikanten van nieuwe fungiciden dat ze op voorhand aantonen dat hun middelen geen negatieve invloed zullen hebben op de effectiviteit van antimycotica voor de mens.

- Versterk het bestaande beleid om het gebruik van fungiciden en van gewasbeschermingsmiddelen in het algemeen verder terug te dringen. Stimuleer tevens het verstandig gebruik van antimycotica, vooral in de eerstelijnszorg en beperk waar nodig de vrije verkrijgbaarheid van bepaalde antimycotica. Dat is in lijn met het beleid bij antibiotica, die ook niet vrij verkrijgbaar zijn.
- Stimuleer de ontwikkeling van aanvullende medische interventies (bijvoorbeeld vaccinaties, immunotherapie) voor de preventie of behandeling van schimmelinfecties. Deze kunnen het gebruik van antimycotica en daarmee de ontwikkeling van resistentie beperken.
- Belast het in te stellen Kennisplatform Schimmelziekten met de opstelling van een nationaal actieplan schimmelziekten, waarin de genoemde en eventuele aanvullende acties nader worden uitgewerkt en waarin wordt aangegeven welke actoren daarbij betrokken moeten worden.



# 01 inleiding



## 1.1 Aanleiding

Schimmels zijn planten noch dieren. Ze vormen een eigen groep van organismen. Er zijn meer dan honderdduizend soorten bekend, maar hun werkelijke aantal loopt vermoedelijk in de miljoenen.<sup>1-5</sup> Ze zijn essentieel voor het goed functioneren van ecosystemen.<sup>6</sup> De mens gebruikt ze van oudsher bij de bereiding van levensmiddelen, zoals brood, kaas, bier en wijn en tegenwoordig ook voor de grootschalige industriële productie van bulkchemicaliën en geneesmiddelen.<sup>7</sup> Schimmels kunnen echter ook grote schade aanrichten aan materialen, levensmiddelen, opgeslagen landbouwproducten en landbouwgewassen op het veld. Ze vormen een continue bedreiging voor de agrarische voedselproductie.<sup>8</sup> Met de grootschalige inzet van chemische gewasbeschermingsmiddelen en biociden probeert de mens de schade door schimmels zo veel mogelijk te voorkomen of te beperken.

Van ongeveer driehonderd soorten schimmels is bekend dat ze bij de mens infectieziekten kunnen veroorzaken.<sup>3,9</sup> Meestal gaat het om vrij onschuldige, maar hinderlijke of ontsierende oppervlakkige aandoeningen van nagels, huid en slijmvliezen, zoals kalknagels, zwemmerseczeem, ringworm, roos, spruw en vaginale infecties.<sup>10</sup> Niettemin kunnen deze, als ze vaak terugkeren of chronisch van aard zijn, de kwaliteit van het leven van patiënten aanzienlijk verminderen. Wanneer de schimmel dieper in het lichaam weet door te dringen, resulteert dit in acute, levensbedreigende invasieve infecties. Dit treedt vooral op als complicatie bij

mensen die na een operatie of ongeval op de intensive care liggen. Ook bij mensen met hiv en bij patiënten die vanwege kanker of een orgaantransplantatie langdurig medicijnen gebruiken die de afweer onderdrukken, komen vaker invasieve schimmelinfecties voor. De laatste jaren worden dergelijke invasieve infecties ook waargenomen bij patiënten met ernstige influenza of COVID-19.<sup>11-14</sup> In veel gevallen gaat het om schimmelsoorten die iedereen bij zich draagt, omdat ze deel uitmaken van een normale darmflora of omdat hun sporen dagelijks worden ingeademd. Een korte beschrijving van de meest voorkomende schimmelziekten is te vinden in het bijbehorende achtergronddocument *Beschrijving van enkele schimmelziekten*.

Jaarlijks sterven wereldwijd naar schatting 2,5 miljoen mensen aan de directe gevolgen van een invasieve schimmelinfectie.<sup>15</sup> In Nederland krijgen elk jaar zo'n drieduizend mensen een levensbedreigende schimmelinfectie.<sup>16</sup> Afhankelijk van de schimmelsoort, tijdigheid van de diagnostiek en onderliggend lijden sterft 35-90%.<sup>15</sup> Daarnaast heeft een kwart miljoen Nederlanders te maken met chronische schimmel-aandoeningen die de kwaliteit van leven kunnen aantasten.<sup>16</sup> Jaarlijks gebruiken 0,8 tot 0,9 miljoen Nederlanders geneesmiddelen tegen schimmelinfecties (antimycotica) van huid, nagels en slijmvliezen op advies van een dokter<sup>17</sup> en een onbekend aantal mensen koopt middelen in de drogisterij of supermarkt. Desondanks zagen gezondheidsautoriteiten en medische beroepsgroepen schimmelinfecties tot voor kort



niet als een ernstige bedreiging voor de volksgezondheid, mogelijk omdat levensbedreigende, invasieve infecties vrijwel uitsluitend mensen treffen met een verminderde gezondheid of andere ziekte en nauwelijks of niet overdraagbaar zijn. Vergeleken met andere infectieziekten kregen schimmelinfecties dan ook weinig aandacht.<sup>10,18-22</sup>

De laatste jaren ontwikkelen schimmels steeds vaker resistentie tegen antimycotica. Rond de eeuwwisseling bleek voor het eerst dat patiënten met een ernstige infectie van *Aspergillus fumigatus* niet adequaat konden worden behandeld met azolen, de belangrijkste groep van geneesmiddelen tegen schimmels. De hoofdoorzaak van de resistentie bij deze schimmel bleek het omvangrijke gebruik van nauw verwante azoolverbindingen in de landbouw.<sup>23-26</sup> De laatste tijd lijkt het resistentievraagstuk zich uit te breiden naar andere, deels recent ontdekte en gemakkelijk overdraagbare ziekteverwekkende schimmelsoorten en naar andere klassen van antimycotica. Dat is extra zorgwekkend, omdat het arsenaal aan antimycotica maar heel beperkt is. Daarom heeft de WHO eind 2022 haar *Fungal Priority Pathogens List* gepubliceerd, waarin de in medisch opzicht 19 meest relevante schimmelsoorten zijn opgenomen.<sup>19,27</sup> De resistentieproblematiek bij schimmels tegen antimycotica doet steeds meer denken aan die bij bacteriën tegen antibiotica.

## 1.2 Commissie en doelstelling

Het voorliggende advies is opgesteld door de vaste Commissie Signalering gezondheid en milieu van de Gezondheidsraad. Zij heeft als taak om onderwerpen op het gebied van leefomgeving en gezondheid te volgen en relevante ontwikkelingen onder de aandacht van regering en parlement te brengen. In het advies gaat de commissie in op het vraagstuk van de antimycoticaresistentie en de medische consequenties. Op basis van de actuele stand van wetenschap schetst ze een beeld van de ernst en omvang van het vraagstuk, de onderliggende oorzaken en de kennishiaten. Ze kijkt vooruit naar mogelijke toekomstige ontwikkelingen en doet aanbevelingen aan de overheid en aan producenten en gebruikers van antischimmelmiddelen om de kennishiaten te vullen en het probleem te beteugelen. De commissie is voor dit specifieke onderwerp tijdelijk uitgebreid met een drietal experts op het gebied van schimmelziekten en resistentie. De samenstelling van de commissie staat achterin dit advies.

## 1.3 Werkwijze

De wetenschappelijke literatuur over schimmelziekten en resistentie tegen antimycotica is bijzonder omvangrijk. Daarom heeft de commissie zich voornamelijk gebaseerd op recente overzichtsartikelen in gezaghebbende, wetenschappelijke tijdschriften<sup>3,9,18,28-35</sup> en op rapporten van gezaghebbende nationale, buitenlandse en internationale instanties.<sup>36-39</sup> Waar deze daartoe aanleiding gaven, heeft de commissie publicaties over





de resultaten van afzonderlijke onderzoeken bestudeerd. Voorts heeft de commissie haar beschouwingen grotendeels beperkt tot drie (groepen van) schimmelsoorten: *Aspergillus fumigatus* en soorten van de geslachten *Candida* en *Trichophyton*. Zij veroorzaken in Nederland en elders in de wereld relatief veel ernstige schimmelinfecties en kunnen in hun verscheidenheid samen model staan voor een veel breder palet aan schimmels en hun resistentieontwikkeling. De belangrijkste termen die de commissie gebruikt, staan kort toegelicht in bijgaand kader. Tot slot trekt de commissie parallellen met de problematiek van de antibioticaresistentie en probeert ze lering te trekken uit de ervaringen die daar inmiddels met maatregelen zijn opgedaan. Waar nuttig legt de commissie een verband met eerdere adviezen van de raad.

#### 1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 beschrijft de commissie eerst kort het beperkte arsenaal aan geneesmiddelen waarmee artsen schimmelinfecties kunnen bestrijden. Vervolgens laat ze zien hoe schimmels resistent kunnen worden tegen deze middelen, welke omstandigheden deze ontwikkeling in de hand werken en welke omvang het resistentievraagstuk wereldwijd inmiddels heeft bereikt. In hoofdstuk 3 gaat de commissie in op de aanzienlijke medische consequenties. In hoofdstuk 4 beschrijft ze de vooruitzichten om in het slothoofdstuk haar conclusie te trekken en met aanbevelingen aan de regering te komen ter beteugeling van de resistentieproblematiek.

#### Terminologie

- Antimycoticum (meervoud antimycotica): geneesmiddel voor de behandeling of het voorkomen van schimmelinfecties bij mens en dier.
- Biocide: chemisch bestrijdingsmiddel dat wordt gebruikt voor onder meer de bestrijding van ongedierte in en rond woningen en stallen, voor desinfectie of voor de conservering van materialen als hout, textiel en verf.
- Fungicide: gewasbeschermingsmiddel of biocide dat wordt gebruikt tegen schimmelinfecties of bederf door schimmels.
- Gewasbeschermingsmiddel: chemisch bestrijdingsmiddel dat wordt gebruikt voor de bestrijding van ziekten en plagen in gewassen en voor de bescherming van de oogst.
- Herbicide: gewasbeschermingsmiddel dat wordt gebruikt voor de bestrijding van onkruid op akkers en bestratingen.
- Isolaat (bij schimmels): schimmel die geïsoleerd (dat wil zeggen vrijgemaakt) is uit een monster verkregen van een patiënt (klinisch isolaat) of uit het milieu (milieu-isolaat) en die daarna in reïncultuur is opgekweekt voor identificatie en verder onderzoek.
- Kruisresistentie (bij schimmels): het bezit of de verwerving van één resistentiemechanisme maakt de schimmel tegelijkertijd resistent tegen meerdere, meestal nauw verwante (dat wil zeggen met hetzelfde werkingsmechanisme) antimycotica of fungiciden.
- Multiresistent (bij schimmels): resistent tegen meerdere klassen antimycotica of fungiciden
- One Health: een aanpak voor het ontwerpen en implementeren van programma's, beleid, wetgeving of onderzoek, waarbij deskundigen op het gebied van de humane gezondheid, veterinaire gezondheid en de gezondheid van ecosystemen informatie uitwisselen en samenwerken ter bevordering van de volksgezondheid. Het uitgangspunt daarbij is dat de gezondheid van mensen, van dieren en van het milieu onderling nauw zijn verweven.



- Panresistent (bij schimmels): resistent tegen alle beschikbare klassen antimycotica of fungiciden.
- Resistentie (bij schimmels): een verminderde gevoeligheid of algehele ongevoeligheid van een schimmel voor een antimycoticum of een fungicide, waardoor de schimmel onvoldoende of niet effectief met het middel kan worden bestreden. Resistentie kan verworven zijn, dat wil zeggen het gevolg zijn van een recente, genetische verandering in de schimmel. Resistentie kan ook intrinsiek zijn, dat wil zeggen dat de schimmel altijd al, dus van nature, ongevoelig is voor het middel.
- Stam (bij schimmels): bepaalde genetische variant van een schimmelsoort.



# 02 antimycotica en resistentieontwikkeling



Schimmels kunnen resistent worden tijdens de behandeling van een infectie met antimycotica. De kans is groter als de middelen langdurig of herhaaldelijk worden toegediend. Resistentie ontstaat echter ook steeds vaker door de aanwezigheid van fungiciden in het milieu door het gebruik van deze middelen in de landbouw of voor de conservering van hout, textiel en verf. Daardoor zijn bij veel gevaarlijke schimmelsoorten resistente en soms multiresistente stammen ontstaan, die zich snel over de wereld verspreiden via de lucht, de trek van wilde dieren of via reizigers en handelsstromen.

## 2.1 Geneesmiddelen voor schimmelinfecties

Voor de behandeling van schimmelinfecties bij de mens beschikken artsen over een beperkt arsenaal aan geneesmiddelen, de zogenoemde antimycotica. Er zijn vier klassen van middelen en enkele losse middelen (zie het achtergronddocument *Chemische schimmelbestrijders in diverse sectoren en omvang van het gebruik*). Een klasse bestaat uit een aantal chemisch nauw verwante middelen die op dezelfde manier werken. Alle klassen antimycotica beschadigen de celmembranen of de celwand van schimmels of verhinderen de vorming van nieuwe, waardoor schimmels niet meer kunnen groeien. De verschillende klassen doen dat ieder op hun eigen manier. Dat er meerdere klassen beschikbaar zijn, is van groot belang. Als een schimmel resistent, dat wil zeggen minder gevoelig of geheel ongevoelig, wordt tegen een middel uit een klasse, zijn de andere middelen uit diezelfde klasse meestal ook minder of niet meer

effectief. De arts moet dan uitwijken naar een andere klasse van middelen om een patiënt met succes te kunnen behandelen.

Slechts drie klassen antimycotica kunnen worden ingezet tegen de meest voorkomende ernstige invasieve schimmelinfecties: azolen, polyenen (amfotericine B) en echinocandines.<sup>40</sup> Azolen genieten de voorkeur bij de behandeling van een invasieve *Aspergillus*-infectie (aspergillose). Ze kunnen zowel intraveneus (via de bloedbaan) als oraal (via de mond) worden toegediend, zijn goedkoop en hebben relatief weinig bijwerkingen. De beide andere klassen moeten intraveneus worden toegediend. Echinocandines zijn duur en polyenen (amfotericine B) hebben relatief veel bijwerkingen.<sup>41</sup> Azolen worden ook gebruikt voor de behandeling van *Candida* vaginitis en voor schimmelinfecties van huid en nagels. Voor die laatste twee kunnen ook allylamines (bijvoorbeeld terbinafine) worden gebruikt. Beide groepen van middelen kunnen zowel oraal als lokaal dermaal worden toegepast. Andere polyenen dan amfotericine B worden gebruikt voor de behandeling van onder meer oogontstekingen (natamycine, maar niet in Nederland), spruw en *Candida* vaginitis (nystatine). Ze worden lokaal toegepast.

Het aantal beschikbare klassen van antimycotica voor de behandeling van schimmelinfecties is gering vergeleken met het aantal klassen van antibiotica voor de bestrijding van bacteriële infecties. Voor de behandeling van de methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (de MRSA-bacterie)



zijn bijvoorbeeld zes verschillende klassen van antibiotica beschikbaar.<sup>40</sup> Dat er tegen schimmelinfecties relatief weinig geneesmiddelen zijn, komt omdat schimmels op celniveau nauwer verwant zijn met de mens dan bacteriën. Dat maakt het lastig om middelen tegen schimmels te ontwikkelen die weinig of geen schadelijke bijwerkingen hebben voor de mens. Bovendien is het voor fabrikanten moeilijk om de benodigde grote investeringen terug te verdienen. Dat geldt bij antimycotica vermoedelijk nog sterker dan bij antibiotica. Bij antimycotica is de kans immers groter dat een middel in de loop van het ontwikkeltraject toch te toxisch voor de mens blijkt te zijn. De kosten gemaakt voor voortijdig gesneuvelde middelen moeten terug worden verdiend met de weinige middelen die de eindstreep halen. Daarbij komt dat de afzetmarkt voor antimycotica kleiner is.

## 2.2 Het ontstaan van resistentie

Bijna alle antimycotica beschadigen de celmembraan of celwand van schimmels of belemmeren de productie van bouwstenen voor de aanleg van nieuwe celmembranen of een nieuwe celwand. Zo stoppen ze de groei van de schimmel. Schimmels kunnen op verschillende manieren minder gevoelig worden voor antimycotica.<sup>42</sup> Ze kunnen transporteiwitten (effluxpompen) in de celmembraan activeren en daarmee versneld de antimycotica uit de cel verwijderen. Ook kunnen ze zich omhullen met een slijm laag (biofilm) die het contact van antimycotica met de cel en het binnendringen bemoeilijkt. In beide gevallen bereikt een kleiner deel van

de toegediende dosis antimycotica de doelen op of in de cellen waartegen ze zijn gericht. Dat zijn meestal enzymen die betrokken zijn bij de vorming van belangrijke bouwstenen van de celmembraan of celwand. De antimycotica maken deze enzymen onwerkzaam door zich eraan te binden.

Schimmels kunnen ook minder gevoelig worden door veranderingen in de enzymen zelf.<sup>42</sup> Door mutaties in de betreffende genen veranderen de enzymen enigszins van vorm. De antimycotica kunnen zich er dan niet meer goed aan binden. Een eventuele vermindering van de effectiviteit van de enzymen door de vormverandering kan worden gecompenseerd via een verhoogde productie door aanvullende genetische veranderingen. Activatie van effluxpompen, biofilmvorming en veranderingen in de enzymen zelf spelen ook een belangrijke rol bij het ontstaan van antibioticaresistentie in bacteriën.<sup>43,44</sup>

De genetische veranderingen die aan deze resistentiemechanismen ten grondslag liggen, ontstaan voortdurend spontaan en ongericht in levende schimmelpopulaties. Sommige soorten schimmels beschikken echter van nature al over dergelijke mechanismen. In dat geval spreekt men van intrinsieke in plaats van verworven resistentie. De resistentiemechanismen verschaffen de schimmels die ze bezitten een concurrentievoordeel ten opzichte van schimmels die ze niet hebben. Dat gebeurt al bij hele lage concentraties antimycotica, waar de schimmels wel last van ondervinden, maar die nog groei toelaten. Geleidelijk verdringen de



schimmels met dergelijke mechanismen hun gevoeliger soortgenoten en vormen zij een steeds groter deel van de populatie. Dit proces noemt men selectie.

Plaatsen met lage concentraties antimycotica ontstaan onvermijdelijk bij elke toepassing. Op sommige plekken in het lichaam kunnen de middelen moeilijk doordringen. Op andere plekken zorgen afbraak- en transportprocessen voor lage concentraties. Er ontstaan daarom ook altijd plaatsen waar selectie van minder gevoelige schimmels kan plaatsvinden.

Bij bepaalde schimmelsoorten is aangetoond dat hun geslachtelijke voortplanting ertoe kan leiden dat de nakomelingen de gecombineerde resistentiemechanismen van beide ouders ontvangen.<sup>45</sup> Door nieuwe, aanvullende genetische veranderingen kan verdere stapeling van resistentiemechanismen optreden en kan de schimmelpopulatie geleidelijk steeds minder gevoelig worden. Blootstelling aan verschillende klassen antimycotica kan ertoe leiden dat schimmels tegen meerdere klassen en in uitzonderlijke gevallen zelfs tegen alle klassen resistent worden. Men spreekt dan van multi- en panresistente stammen.

### 2.3 Resistentieontwikkeling tijdens medicinaal gebruik

De ontwikkeling van resistentie tegen antimycotica tijdens de behandeling van patiënten is een bekend, zij het vrij zeldzaam verschijnsel. Het risico is het grootst als middelen langdurig of bij herhaling moeten worden toegediend. Vooral azolen blijken bevattelijk te zijn voor

resistentieontwikkeling. Bij een azoolbehandeling van chronische schimmelziekten, zoals chronische aspergillose, spruw in hiv-patiënten en terugkerende vulvovaginitis, kunnen schimmels als *A. fumigatus* en *Candida albicans* resistent worden.<sup>25,46-49</sup> Dat kan ook als patiënten met een sterk verminderde afweer (hiv-patiënten, kankerpatiënten, ontvangers van stamcellen of donororganen) langdurig azolen krijgen toegediend ter voorkoming (profylaxe) van een schimmelziekte.<sup>46,50</sup> Daarnaast kan een langdurige azoolbehandeling zeldzamere schimmelsoorten uitselecteren die intrinsiek resistent zijn of die gemakkelijk resistentie kunnen verwerven, zoals *Aspergillus calidoustus*<sup>51</sup> of *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* en *Candida parapsilosis*.<sup>30,39,50,52-55</sup>

Ook bij een langdurige toediening van echinocandines kan resistentieontwikkeling plaatsvinden in pathogene schimmels.<sup>56-58</sup> Bij polyenen wordt dat minder vaak gezien.<sup>41,59,60</sup> De schimmel *Candida auris*, die pas in 2009 in Japan werd ontdekt en nu overal in de wereld in ziekenhuizen uitbraken van infecties veroorzaakt, blijkt echter tijdens een behandeling relatief gemakkelijk resistent te worden tegen de polyeenverbinding amfotericine B.<sup>61</sup> Huidschimmels als *Trichophyton rubrum* kunnen resistent worden tegen allylamines, met name terbinafine.<sup>62-64</sup> In India is *T. rubrum* als belangrijkste veroorzaker van huidinfecties inmiddels verdrongen door een onlangs ontdekte, terbinafine-resistente soort, *Trichophyton indotineae*, vermoedelijk door het omvangrijke gebruik van vrij verkrijgbare combinatiecrèmes met corticosteroïden, antimycotica en antibiotica.<sup>65,66</sup>



Het thuisgebruik van vrij verkrijgbare antimycotica voor oppervlakkige schimmelinfecties heeft in westerse landen (nog) niet geresulteerd in een ernstige resistentieproblematiek.<sup>67,68</sup>

## 2.4 Resistentieontwikkeling in het milieu

Resistentie tegen antimycotica kan ook buiten het medisch domein ontstaan. Dat geldt in het bijzonder voor de azolen, omdat chemisch nauw verwante verbindingen op grote schaal als fungiciden in de landbouw en voor de conservering van hout, textiel en verf worden gebruikt (zie het betreffende achtergronddocument).<sup>69</sup> Azolen zijn daarom overal in de leefomgeving aanwezig. Echinocandines en polyenen daarentegen kennen vrijwel uitsluitend een medicinaal gebruik. Alleen de polyeenverbinding natamycine wordt ook als conserveringsmiddel toegepast in de levensmiddelenbranche. Niettemin komen ook de antimycotica uit de geneeskunde en de diergeneeskunde in aanzienlijke hoeveelheden in het milieu terecht via waterzuiveringsinstallaties, riooloverstorten en uitgereden mest en (in het buitenland) slib van waterzuiveringsinstallaties.<sup>70</sup> Hieronder vat de commissie per schimmelsoort samen wat er bekend is over de betekenis van blootstellingen in het milieu voor de resistentieontwikkeling, op welke plaatsen (*hot spots*) resistentieontwikkeling voornamelijk plaatsvindt en langs welke routes (transmissieroutes) mens en dier met resistente schimmels besmet kunnen raken.

### *Aspergillus fumigatus*

In Nederland blijkt ruim de helft van alle patiënten met een ernstige azoolresistente *A. fumigatus*-infectie nooit eerder met antimycotica te zijn behandeld.<sup>71</sup> De van deze patiënten geïsoleerde schimmels bezitten een kenmerkende combinatie van genetische veranderingen. Diezelfde combinatie wordt ook volop aangetroffen in stammen die in het milieu leven op plaatsen met veel dood plantenmateriaal (de natuurlijke habitat van deze schimmelsoort), als die plaatsen verontreinigd zijn met azoolhoudende fungiciden uit de landbouw. *A. fumigatus* is zelf geen plantpathogeen en vormt dus geen doelwit van de bespuitingen; die zijn gericht tegen andere schimmels. Hij wordt echter wel blootgesteld en daarom vindt selectie plaats van stammen die resistent zijn tegen de fungiciden. Dat resulteert in kruisresistentie tegen de chemisch nauw verwante antimycotica uit de zorg. Vaak bevatten de van patiënten geïsoleerde schimmels tevens resistentiegenen tegen andere fungiciden die uitsluitend in de landbouw toepassing vinden.<sup>72-75</sup> Dat alles duidt erop dat de patiënten geïnfecteerd zijn geraakt door schimmels die al voor de infectie in hun natuurlijke leefomgeving resistent zijn geworden.<sup>24,71,76,77</sup> De patiënten zijn besmet geraakt door inademing van resistente sporen van *A. fumigatus* die overal in de lucht aanwezig zijn en die bij mensen met een verzwakte afweer kunnen gaan ontkiemen.

In Nederland zijn in eerste instantie afvalhopen van plantaardig materiaal in de bollenteelt, afvalhopen van ander plantaardig materiaal en hopen



van versnipperd, met schimmelwerende middelen behandeld hout geïdentificeerd als belangrijke bronnen van resistente sporen.<sup>78</sup> In bollenafval worden resistente stammen aangetroffen in aanwezigheid van uiterst lage gehalten van azolen (80µg prochloraz per kg plantenmateriaal).<sup>37</sup> Later is gebleken dat ook afvalhopen in de uienteelt, aardbeienteelt en consumptieaardappelenteelt grote bronnen van resistente sporen zijn.<sup>79</sup> Vermoedelijk zijn er nog meer bronnen, maar die zijn nog niet geïdentificeerd. Afval van de graan- en de fruitteelt, maïskuilvoer en huishoudelijk groenafval blijken in ons land geen bronnen van resistente sporen te zijn. In het Verenigd Koninkrijk is vastgesteld dat bodems in particuliere tuinen die verrijkt zijn met zelfgemaakte of gekochte compost eveneens een bron van resistente sporen vormen.<sup>80</sup> Duidelijk is dat resistentie niet zozeer ontstaat tijdens de teelt, maar daarna tijdens de verwerking van het plantaardige afval van met fungiciden behandelde gewassen.<sup>81</sup>

### *Candida*-soorten

Bij *Candida*-soorten is de rol van het milieu in de ontwikkeling van resistentie moeilijker vast te stellen.<sup>82</sup> Bij hen is er geen kenmerkende genetische signatuur geïdentificeerd die geassocieerd is met resistentieontwikkeling in het milieu. Daarnaast zijn resistente isolaten van onbehandelde patiënten verklaarbaar door overdracht tussen patiënten. Niettemin lijkt de rol van het milieu ook bij *Candida*-soorten groter dan tot voor kort gedacht.<sup>39</sup> Laboratoriumproeven laten zien dat agrarische azolen

in principe het vermogen hebben om kruisresistentie tegen medische azolen op te roepen in *C. glabrata* en *C. parapsilosis*.<sup>83,84</sup> Resistente en niet-resistente stammen van *Candida*-soorten, waaronder *C. auris*, worden op veel plaatsen in bodems en oppervlaktewateren aangetroffen.<sup>85-90</sup> De aanwijzingen voor resistentieontwikkeling in het milieu lijken het sterkst bij *C. tropicalis*.<sup>28</sup> Azoolresistente isolaten van deze gistsoort uit het milieu en van patiënten in Azië en Zuid-Amerika komen genetisch overeen.<sup>85,91-95</sup> Bovendien is een aanzienlijk deel van de patiënten met een resistente *C. tropicalis*-infectie niet eerder met azolen behandeld, terwijl er geen aanwijzingen zijn voor overdracht tussen patiënten.<sup>28,91,96-99</sup>

Wilde dieren en landbouwhuisdieren vormen mogelijk ook reservoirs en verspreiders van resistentie.<sup>82,92,100</sup> *Candida*-soorten vormen een normale component van het natuurlijke microbiom van de huid en van slijmvliezen van dieren. Er komen steeds meer meldingen van azoolresistente *Candida*-soorten op of in landbouwhuisdieren en wilde dieren, terwijl er nauwelijks (veterinaire praktijk) of geen (wilde dieren) azolen als diergeneesmiddel worden toegepast.<sup>82</sup> Mogelijk pikken dieren resistente *Candida*'s op uit het milieu. Een andere verklaring kan zijn dat ze blootstaan aan azolen in hun voeding of in hun leefomgeving die resistentieontwikkeling bevorderen in hun microbiom. Dat laatste scenario is ook bekend van antibioticaresistente bacteriën. Diervoeders en mest van landbouwhuisdieren blijken inderdaad sporen van azolen te





bevatten.<sup>101</sup> Of de resistentiemechanismen in isolaten van dieren dezelfde zijn als in humane klinische isolaten, moet nog worden onderzocht.<sup>82</sup>

Ook bij de mens worden steeds vaker *Candida*-soorten aangetroffen die resistent zijn tegen antischimmelmiddelen. Onduidelijk is of deze toename in resistentie in klinische instellingen alleen het gevolg is van het klinisch gebruik van antimycotica of deels ook van gebruik van azolen in het milieu.<sup>82</sup> Ook de mens staat via (bespoten) voedsel, tijdens het werk en door de nabijheid van bespoten akkers in de leefomgeving bloot aan azolen en andere fungiciden.<sup>102-104</sup> Sommige deskundigen spreken de zorg uit dat toxicologisch veilig geachte innameniveaus via de voeding mogelijk resistentieontwikkeling kunnen bevorderen bij *Candida*-soorten in het natuurlijke microbiom van de mens.<sup>105,106</sup> Soortgelijke zorgen zijn geuit over het gebruik van natamycine als conserveringsmiddel in yoghurt en dranken.<sup>107-110</sup> Voorts is gesuggereerd dat vruchten die na de oogst ter conservering met fungiciden zijn behandeld, wellicht een rol spelen bij de selectie en transmissie van resistente *Candida*-soorten, waaronder *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* en *C. auris*, naar de mens.<sup>111-115</sup>

#### *Trichophyton*-soorten

De huidschimmel *Trichophyton rubrum* is van oorsprong een bodembewoner die leeft van de afbraak van keratine (hoorn), een moeilijk afbreekbaar eiwit dat rijkelijk aanwezig is in dierlijke resten, zoals huid, nagels, haren en veren. In de loop van de evolutie zijn stammen die

keratine het best kunnen afbreken bij een temperatuur van 30-40°C en een licht alkalische pH – omstandigheden die ook heersen in de hoornlaag van de menselijke huid – veranderd van bodembewoners naar huidbewoners. Vermoedelijk heeft de pas ontdekte soort *T. indotineae* recent dezelfde overstap gemaakt. Nauw verwante schimmelsoorten zijn in bodems in India aangetroffen.<sup>65</sup> Mogelijk heeft het omvangrijke gebruik van aldaar vrij verkrijgbare antischimmelcrèmes hierbij een rol gespeeld. Deze crèmes bevatten naast antimycotica namelijk ook vaak krachtige corticosteroiden en antibiotica. Deze onderdrukken het immuunsysteem van de gastheer en veranderen het microbiom van de huid, twee natuurlijke barrières tegen dergelijke schimmelinfecties. Of *T. indotineae* zijn resistentie tegen azolen en terbinafine pas na de overstap van bodem naar huid heeft verworven of eerder al door contact met agrarische fungiciden of medicijnresten in het milieu is niet bekend.

Geconcludeerd kan worden dat resistentie tegen azolen in *A. fumigatus* vooral het gevolg is van de inzet van azoolhoudende fungiciden in de landbouw en dat bij *Candida*- en *Trichophyton*-soorten de betekenis van blootstellingen aan antischimmelmiddelen in het milieu nog niet duidelijk is. Bij alle drie de schimmelsoorten zal nader onderzoek moeten uitwijzen welke plaatsen en transmissieroutes relevant zijn voor de ontwikkeling van resistentie en de besmetting van de mens.



## 2.5 Omvang van de resistentieproblematiek

Sommige deskundigen suggereren dat resistentie tegen antimycotica in schimmels zich geleidelijker ontwikkelt dan resistentie tegen antibiotica in bacteriën.<sup>43,44</sup> Als reden wordt aangevoerd dat schimmels, anders dan bacteriën, nauwelijks of niet de mogelijkheid hebben om over soortgrenzen heen DNA, en dus resistentiegenen, uit te wisselen. Dat betekent dat resistentie in elke schimmelsoort opnieuw moet ontstaan.<sup>31</sup> Dat laat echter onverlet dat resistente schimmelsoorten zich in korte tijd over de wereld kunnen verspreiden via sporen door de lucht, op of in reizende mensen of trekkende wilde dieren of via de handel en het transport van vee, agrarische producten, compost en andere producten.<sup>116-121</sup>

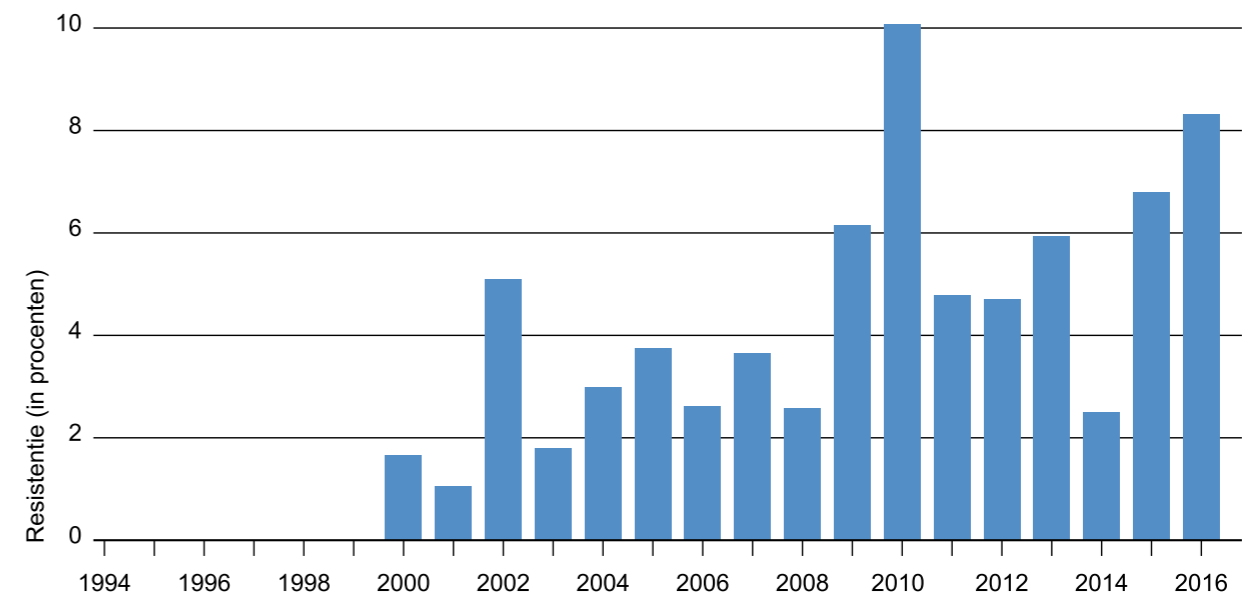
### *Aspergillus fumigatus*

Azoolresistentie wordt tegenwoordig wereldwijd waargenomen in klinische isolaten van *A. fumigatus*, veelal met de kenmerkende combinatie van genetische veranderingen van schimmels die in het milieu resistent zijn geworden. Het aandeel resistente isolaten bedraagt doorgaans enkele procenten, maar is in Nederland en het Verenigd Koninkrijk 10-15%.<sup>26,122,123</sup> In isolaten afkomstig uit *hot spots* in het milieu (hopen van plantaardig afval in de bollenteelt in Nederland, bodems in kassen in China) kan het resistentiepercentage oplopen tot 50-80%.<sup>37,124</sup> Resistenties in *A. fumigatus* tegen echinocandines en polyenen zijn veel zeldzamer.<sup>123,125</sup> Niettemin neemt de resistentie tegen amfotericine B de

laatste jaren geleidelijk toe.<sup>126</sup> In Brazilië<sup>127,128</sup> en Canada<sup>129,130</sup> vormt ze een toenemend probleem in de gezondheidszorg.

Uit onderzoek van het Radboudumc in Nijmegen blijkt dat azoolresistentie in klinische isolaten van *A. fumigatus* pas wordt gezien na 1999. In oudere isolaten wordt geen resistentie gevonden (zie Figuur 1).<sup>131</sup>

### Resistentie van *Aspergillus fumigatus* tegen azolen neemt sinds 2000 toe



**Figuur 1** Het percentage gekweekte klinische isolaten van *Aspergillus fumigatus* in het Radboudumc dat resistent is tegen azolen over de periode van 1994-2016. In 2000 werden resistente isolaten voor het eerst aangetroffen.<sup>131</sup>

Sinds 2007 wordt de resistentieontwikkeling bij *A. fumigatus* in Nederland breder gevolgd, vanaf 2013 door de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Daartoe worden in vijf UMCs en vijf andere opleidings-



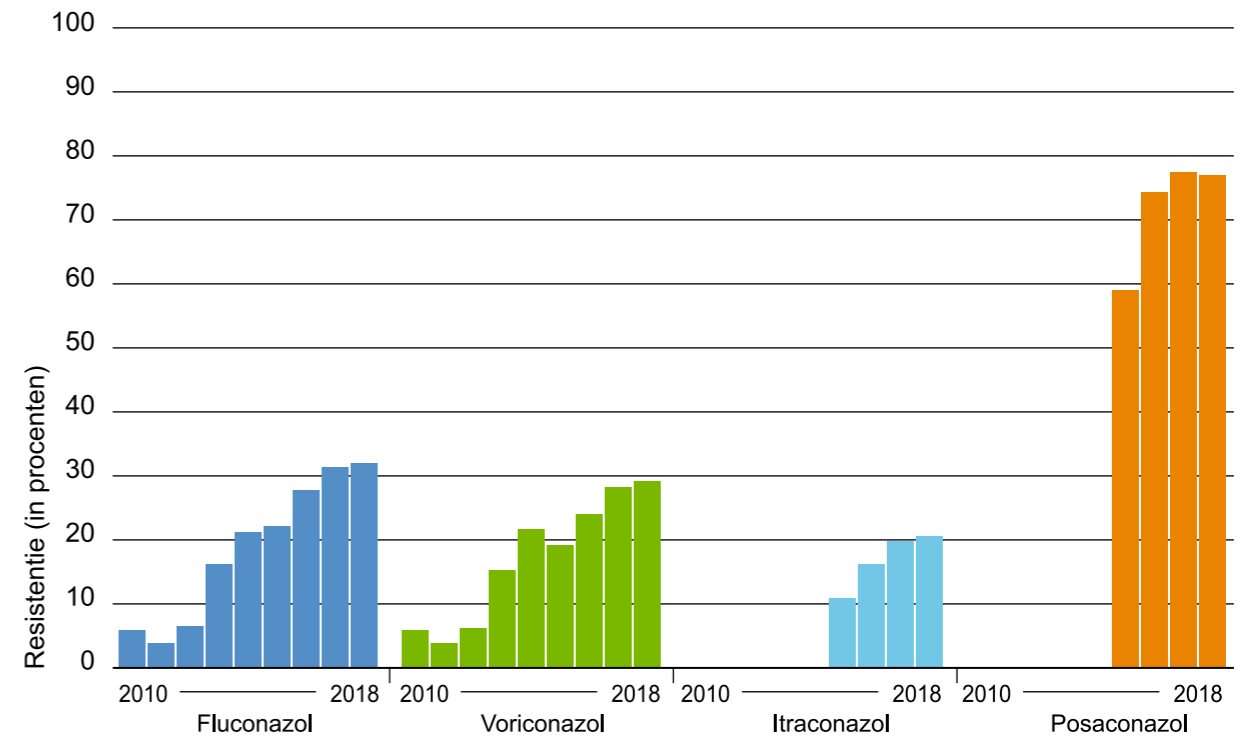
ziekenhuizen de klinische isolaten van patiënten met een *Aspergillus*-infectie onderzocht op hun gevoeligheid voor medische azolen.<sup>132</sup> In 2022 was de frequentie van triazolresistentie gemiddeld 7,7%, wat hoger in de UMCs (10,6%) en wat lager in de andere opleidingsziekenhuizen (4,8%). Na een aanvankelijk sterke stijging tot 14,7% in 2018 laten de gegevens van alle ziekenhuizen samen over de laatste vijf jaren een licht dalende trend zien, maar die is niet in elk afzonderlijk ziekenhuis even duidelijk waarneembaar. Uit de kenmerkende genetische signatuur bleek de schimmel in 82,5% van de gevallen zijn resistentie in het milieu te hebben verworven. Er zijn geen duidelijke, consistente regionale verschillen.

### Candida-soorten

Ook bij *Candida*-soorten vormt resistentie tegen antimycotica een toenemend probleem.<sup>30,55,82,133</sup> Er vindt een voortschrijdende verschuiving plaats in het soortenspectrum, waarbij soorten die gemakkelijk resistentie verwerven, zoals *C. glabrata* en *C. parapsilosis*, een steeds groter aandeel in de ziektelast voor hun rekening nemen ten koste van het aandeel van *C. albicans*.<sup>39,55,134</sup> De verschillen tussen geografische gebieden en tussen de diverse soorten zijn echter aanzienlijk. De grootste uitdagingen doen zich voor bij de resistentie van *C. glabrata* tegen echinocandines en van *C. tropicalis* tegen azolen. Die laatste doet zich vooral voor in Azië en de Pacific regio met percentages van resistentie tegen fluconazol in klinische isolaten die kunnen oplopen tot >40%, veel meer dan elders in de wereld. In China is de resistentie van klinische

isolaten van *C. tropicalis* tegen azolen in tien jaar tijd sterk gestegen (Figuur 2).<sup>135</sup>

### De resistentie van *Candida tropicalis* tegen medische azolen neemt toe in China



**Figuur 2** Trend in de resistentie tegen diverse medische azolen van *C. tropicalis* in China in de periode 2010-2018. Voor itraconazol en posaconazol zijn over de eerste vijf jaren geen meetgegevens beschikbaar.<sup>135</sup>

Resistentie tegen fluconazol in *C. parapsilosis* komt daarentegen met 15,1% het meest voor in Europa. Die bij *C. albicans* in dezelfde regio valt daarbij met 0,4% in het niet.<sup>82</sup> Fluconazol-resistente *C. parapsilosis* heeft in Duitsland, Frankrijk, Griekenland, Italië, Mexico, Spanje, Turkije en Zuid-Afrika tot uitbraken in ziekenhuizen geleid.<sup>30,136-140</sup> Bij deze soort



wordt ook steeds vaker kruisresistentie tegen echinocandines waargenomen.<sup>18,141,142</sup>

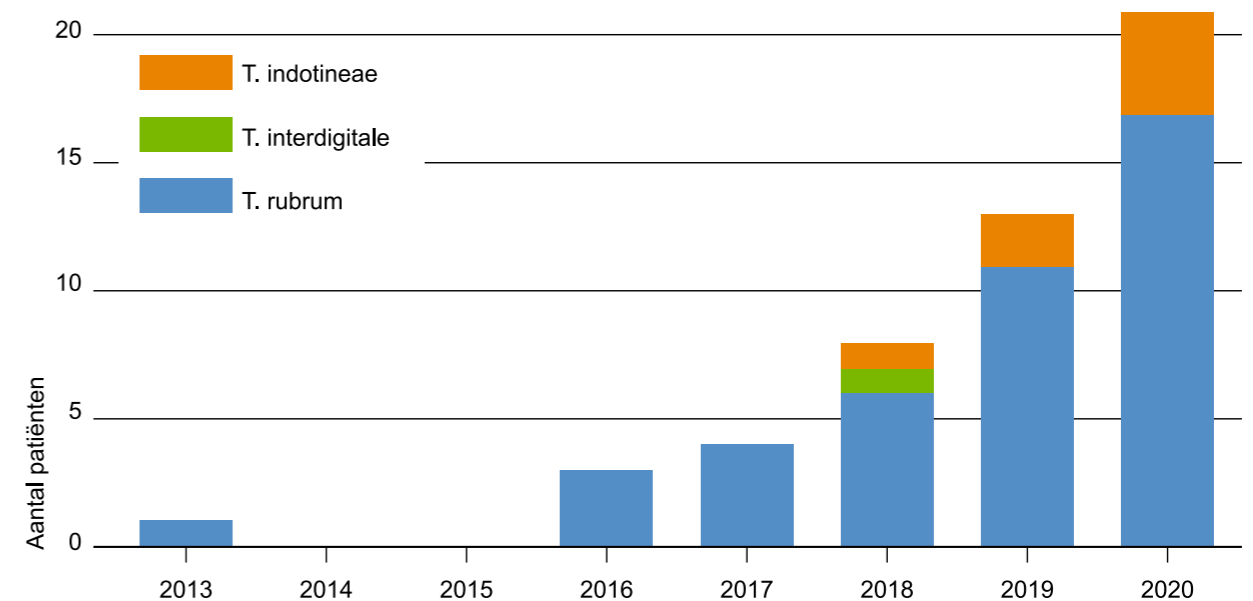
Een nieuwe, grote uitdaging vormt *C. auris*, een soort die voor het eerst in 2009 in Japan werd ontdekt in het oor van een patiënt en die nu in ruim 50 landen op vijf continenten uitbraken van invasieve candidiasis veroorzaakt in ziekenhuizen.<sup>143</sup> In Europa zijn uitbraken geweest in ziekenhuizen in het Verenigd Koninkrijk, Italië en Spanje.<sup>144,145</sup> Van alle isolaten is meer dan 90% resistent tegen fluconazol, 30-50% resistent tegen amfotericine B en circa 5% resistent tegen echinocandines.<sup>20,61</sup> *C. auris* is de enige gist waarbij meermaals resistentie is gevonden voor alle klassen antifungale middelen die momenteel beschikbaar zijn, tot 4% in subpopulaties.<sup>143</sup> In Nederland heeft *C. auris* tot dusver geen uitbraken veroorzaakt. De soort is wel ten minste 20 maal aangetroffen bij patiënten die vanuit een ziekenhuis in het buitenland werden overgeplaatst naar een Nederlands ziekenhuis.<sup>146</sup>

### *Trichophyton*-soorten

*T. rubrum* is een veel voorkomende veroorzaker van tinea corporis (ringworm). Het eerste geval van terbinafineresistentie in *T. rubrum* werd opgetekend in Noord-Amerika in 2003.<sup>147</sup> In Nederland zijn ook gevallen waargenomen van terbinafineresistentie bij deze huidschimmel, maar hoe vaak dit voorkomt is niet bekend, omdat er op dit punt geen surveillance of epidemiologisch onderzoek plaatsvindt.<sup>148</sup> Voor 2018 zijn nauwelijks

gevallen beschreven. Ook in andere Europese landen is terbinafineresistentie en soms ook azoolresistentie in *T. rubrum* waargenomen.<sup>149-152</sup> In Denemarken lijkt er sinds kort sprake te zijn van een toename (zie Figuur 3).<sup>63</sup>

### Resistentie van *Trichophyton* tegen terbinafine neemt toe in Denemarken



**Figuur 3** Jaarlijks aantal Deense patiënten met een *Trichophyton*-isolaat dat resistent is tegen terbinafine in de periode 2013-2020.<sup>63</sup> In 2014 en 2015 werd geen resistentie aangetroffen.

Vanuit Azië verspreidt een andere recent ontdekte huidschimmel zich snel over de wereld, namelijk *T. indotineae*.<sup>120,153-155</sup> In India, waar ernstige huidinfecties een epidemische omvang hebben bereikt, is 17-70% van de isolaten resistent tegen terbinafine en een deel ook tegen azolen.<sup>119,154,155</sup> Deze soort is inmiddels ook in de Verenigde Staten gevonden<sup>156,157</sup> en in



diverse Europese landen, waaronder Duitsland<sup>119</sup>, Frankrijk<sup>151,158</sup> en Denemarken.<sup>63</sup> Ook in Nederland is de soort al aangetroffen.<sup>66,159</sup>

Voor alle genoemde schimmelsoorten geldt dat de geobserveerde toename in resistentie niet alleen verklaard kan worden door de toegenomen aandacht voor de problematiek en het steeds gevoeliger worden van de analysetechnieken. Uit de screening van grote sets van isolaten die over periodes van vele jaren zijn verzameld, blijkt dat er sprake is van een werkelijke toename in resistentie.<sup>63,131,135,160-163</sup>



# 03

## medische implicaties van resistentie tegen antimycotica



Schimmelinfecties zijn vaak moeilijk te behandelen. Ernstige invasieve schimmelinfecties worden door resistentie nog dodelijker dan ze al zijn en relatief onschuldige oppervlakkige infecties kunnen invaliderende vormen aannemen. Dat komt vooral omdat het arsenaal aan antimycotica waarover artsen beschikken zeer beperkt is. Bij resistentie tegen meerdere of alle klassen geneesmiddelen zijn infecties vrijwel onbehandelbaar.

### 3.1 Invasieve schimmelinfecties

De behandeling van schimmelinfecties verloopt vaak moeizaam. Bij ernstige invasieve infecties is het overlijdensrisico aanzienlijk. Daarvoor zijn verschillende oorzaken. Allereerst hebben patiënten met ernstige schimmelinfecties bijna altijd andere ernstige onderliggende aandoeningen of een sterk verminderde afweer, wat een succesvolle behandeling van de infectie aanzienlijk bemoeilijkt. Daarnaast denken artsen vaak niet meteen aan een pathogene schimmel als oorzaak van de klachten. Voorts zijn de isolatie, kweek en diagnostiek van schimmels lastig door gebrek aan kennis en geschikte identificatiemiddelen<sup>25,164,165</sup>, terwijl de benodigde behandeling per schimmelsoort sterk kan verschillen.<sup>166</sup> Er is gespecialiseerde kennis nodig om relevante immuundefecten vast te stellen en indien mogelijk gerichte immunotherapie in te stellen. Ook is van veel antifungale middelen bekend dat ze bijwerkingen geven of interacties met andere geneesmiddelen. Er is

daarom farmacologische expertise nodig voor een optimale geneesmiddel keuze en om eventuele interacties te managen.

Resistentie bij schimmels wordt over het algemeen pas laat vastgesteld.<sup>25,164</sup> Bij patiënten met een invasieve aspergillose wordt een resistentieonderzoek meestal niet uitgevoerd, omdat er geen positieve kweek is en dus geen isolaat beschikbaar is. Bij patiënten die nooit met azolen zijn behandeld, zijn er ook geen klinische risicofactoren die duiden op resistentie. De meeste ziekenhuizen voeren resistentietests bij schimmels bovendien niet zelf uit, maar sturen monsters op naar gespecialiseerde laboratoria. Beschikbare commerciële genetische tests voor gebruik in ziekenhuizen hebben maar een beperkte gevoeligheid en detecteren niet alle bekende resistentiemutaties.<sup>25,164</sup> Bovendien komen gemengde infecties voor door azoolgevoelige én azoolresistente sporen. In voorkomende gevallen kan het rond de tien dagen duren voor de juiste behandeling wordt gestart.<sup>25</sup> Bij patiënten met een invasieve aspergillose gaat dat gepaard met een 20-30% lagere overlevingskans ten opzichte van patiënten die meteen de juiste behandeling krijgen.<sup>167-169</sup> Daarom schrijven de huidige richtlijnen voor om in gebieden waar de resistentie in klinische isolaten 10% of meer bedraagt een invasieve aspergillose van begin af aan te behandelen met een combinatietherapie van azolen en echinocandines of amfotericine B en te de-escaleren naar een monotherapie met azolen, zodra de resultaten van het resistentieonderzoek daartoe aanleiding geven.<sup>164,170</sup> Deze aanpak bevordert naar verwachting



de overlevingskansen van patiënten met een azoolresistente invasieve infectie. Niettemin overlijdt meer dan de helft van de patiënten met een azoolresistente invasieve aspergillose. Sommige vormen van invasieve aspergillose, zoals voriconazolresistente cerebrale aspergillose, zijn onbehandelbaar.<sup>171</sup>

Bij ernstige invasieve *Candida*-infecties wordt een steeds groter deel veroorzaakt door andere soorten dan *C. albicans*, zoals *C. glabrata* en *C. parapsilosis*. Mede omdat resistentie tegen fluconazol relatief veel voorkomt in deze soorten, is een behandeling met echinocandines de standaard. De toenemende resistentie tegen echinocandines, vooral in *C. glabrata*, is zorgwekkend, omdat dan alleen een behandeling met amfotericine B rest. Bij *C. auris*, die in grote delen van Europa nog relatief weinig voorkomt, is 90% resistent tegen fluconazol en 30% (ook) tegen amfotericine B. Monotherapie met echinocandines geniet daarom de voorkeur. Tegen deze klasse kan echter gemakkelijk resistentie ontstaan tijdens de behandeling. Enkele procenten van de isolaten zijn panresistent en onbehandelbaar. Van de patiënten met *C. auris* in de bloedbaan overlijdt 30-70%.<sup>143,145</sup> *C. auris* en *C. parapsilosis* zijn bovendien gemakkelijk overdraagbaar via direct contact en kunnen lange tijd overleven op en in het lichaam van patiënten en op oppervlakken in het ziekenhuis. Deze eigenschappen maken beide soorten tot gevreesde veroorzakers van uitbraken in ziekenhuizen.<sup>140,142,143,172</sup> Het oprukken van deze vaak multiresistente soorten in Europa heeft verregaande

consequenties voor het preventiebeleid in ziekenhuizen, die vergelijkbaar zijn met die van de MRSA-bacterie.<sup>143</sup>

Onderzoek heeft uitgewezen dat in Nederland weliswaar minder mensen overlijden aan een invasieve schimmelinfectie dan aan een bacteriële infectie, maar dat de impact van resistentie op het overlijdensrisico aanmerkelijk groter is bij invasieve schimmelinfecties. Vermoedelijk komt dat, omdat artsen bij bacteriële infecties over voldoende alternatieve behandelingsopties beschikken en bij schimmelinfecties niet.<sup>164</sup>

Bij chronische longaspergillose moet de arts in geval van azoolresistentie overstappen op een behandeling met echinocandines of amfotericine B. Gezien het feit dat deze middelen alleen intraveneus kunnen worden toegediend, is dit een onaantrekkelijk (maar vaak onvermijdbaar) alternatief, mede omdat patiënten thuis worden behandeld en de behandelduur typisch 6 tot 12 maanden bedraagt.

De conclusie is dat resistentie in pathogene schimmels ertoe leidt dat patiënten met ernstige en levensbedreigende schimmelinfecties noodgedwongen moeten worden behandeld met combinaties van middelen of met andere middelen die in feite tweede of derde keus zijn. Die middelen zijn niet alleen duurder, ze hebben meestal ook meer en ernstigere bijwerkingen.<sup>164</sup> Dat is extra bezwaarlijk omdat het doorgaans om patiënten gaat die door een onderliggende ziekte al ernstig verzwakt zijn.





Dat verklaart mede de hogere sterfte in geval van resistentie. Bij sommige schimmelinfecties die optreden bij kankerpatiënten moet een behandeling van de onderliggende ziekte, zoals chemotherapie, tijdelijk worden verminderd, uitgesteld of stopgezet, wat de kans op een succesvolle kankerbehandeling vermindert. Op de langere termijn werkt de vervanging van azolen door echinocandines en amfotericine B de ontwikkeling van resistentie tegen deze middelen in de hand.

invaliderend effect op patiënten en grote gevolgen voor hun kwaliteit van leven.<sup>49,174</sup>

### 3.2 Oppervlakkige schimmelinfecties

Ook bij oppervlakkige schimmelinfecties kunnen de consequenties van resistentie groot zijn. De toenemende azoolresistentie in *C. albicans* en de verschuiving naar andere, meer resistente soorten zoals *C. glabrata* en *C. krusei* als veroorzakers van terugkerende vulvovaginale *Candida*-infecties leiden er in veel gevallen toe dat een effectieve behandeling niet meer mogelijk is.<sup>30,48,49</sup> De toenemende resistentie in *T. rubrum* en vooral *T. indotineae* tegen terbinafine bemoeilijkt de behandeling van ernstige ringworminfecties.<sup>120,153-155,173</sup> Orale toediening van itraconazol, liefst in combinatie met een topicale azool-behandeling, heeft dan de voorkeur. Vanwege de hoge besmettelijkheid is gelijktijdige behandeling van alle aangedane gezinsleden cruciaal.<sup>173</sup> Deze behandeling is echter duur.<sup>120</sup> Bovendien neemt ook de resistentie tegen azolen in *Trichophyton*-soorten toe. Er blijven dan nauwelijks behandelingsopties over.<sup>120</sup> Terugkerende vulvovaginitis en persisterende ernstige huidinfecties hebben een sterk



# 04 vooruitzichten



De commissie verwacht dat de problematiek rondom antimycotica-resistentie de komende jaren in ernst en omvang zal toenemen. Risicogroepen voor schimmelinfecties worden steeds omvangrijker. Ook worden voortdurend nieuwe, resistente pathogene schimmelsoorten ontdekt. Het gebruik van fungiciden neemt toe en door recycling komen fungiciden en antimycotica (weer) in de agrarische productie- en voedselketens terecht. Nieuwe antimycotica dreigen al voor ze op de markt zijn minder effectief te worden door de gelijktijdige ingebruikname van nieuwe fungiciden met dezelfde werkingsmechanismen in de landbouw. Effectief beleid om de problematiek aan te pakken ontbreekt tot nu toe.

#### 4.1 De omvang van risicogroepen

Het aantal ernstige schimmelinfecties bij de mens neemt wereldwijd toe en de verwachting is dat deze ontwikkeling zich de komende decennia zal voortzetten. Dit komt omdat de groepen die een verhoogd risico lopen op een ernstige schimmelinfectie steeds omvangrijker worden door de vergrijzing van de bevolking, de toename van ziekten die mensen bevattelijk maken voor schimmelinfecties (kanker, diabetes, infecties door influenzavirus en SARS-CoV2) en de groeiende mogelijkheden in de geneeskunde om kanker te behandelen en organen te transplanteren. Dit geldt mogelijk ook voor minder ernstige infecties. Uit gegevens over het antimycoticagebruik in Nederlandse verpleeghuizen blijkt dat het percentage bewoners dat een antimycoticum gebruikte tussen 2017 en

2021 toenam van 2,3% tot 6,0%. De stijging betrof vooral het gebruik van ketoconazol, een middel tegen schimmelinfecties van de huid. Nader onderzoek moet uitwijzen of de toename het gevolg is van een veranderde vatbaarheid van de bewonerspopulatie of van andere factoren, zoals een gewijzigd voorschrijfgedrag. Het gebruik van antibiotica steeg in dezelfde periode nauwelijks.<sup>175</sup>

#### 4.2 Het schimmelrijk als reservoir voor nieuwe pathogenen

Schimmels worden ook wel het *Hidden Kingdom* genoemd.<sup>176</sup> Minder dan 10% van de naar schatting enkele miljoenen bestaande schimmelsoorten is door de wetenschap beschreven. De sterk verbeterde genetische analysetechnieken zorgen in rap tempo voor nieuwe ontdekkingen en maken het mogelijk om nieuwe soorten te onderscheiden van oude bekenden. Momenteel gaat veel aandacht van wetenschappers en gezondheidsautoriteiten uit naar nieuwe pathogene schimmels, zoals *C. auris* en *T. indotineae* en de bijkomende resistentieproblematiek. In Azië zijn echter de volgende ziekteverwekkende schimmels al ontdekt: *C. vulturna*<sup>177</sup> en *C. khanbhai*<sup>178</sup>, twee nauwe verwanten van *C. auris*, die net als deze pathogeen multiresistent zijn. De eerstgenoemde heeft onlangs een uitbraak in China veroorzaakt.<sup>179</sup> Dit laat zien dat het schimmelrijk een eindeloos reservoir vormt van nieuwe pathogenen. Bekend is inmiddels dat ze zich door de globalisering snel over de wereld kunnen verspreiden.



Deskundigen verwachten dat klimaatverandering zal bijdragen aan een toename in het aantal schimmelinfecties bij de mens.<sup>9,180-185</sup> Het aantal extreem hete dagen is fors gestegen. Deze vormen evenzovele selectiemomenten voor warmtetolerantie die schimmelsoorten uit het milieu in staat kan stellen om zich te ontwikkelen tot nieuwe ziekteverwekkers voor de mens. Sommige experts zien hierin een plausibele verklaring voor de opkomst van *C. auris*.<sup>180,186-189</sup> De verwachting is dat andere schimmels zullen volgen. Anderen twijfelen echter aan dit argument. Ze achten de temperatuurstijging te gering en wijzen erop dat veel bodemschimmels ondanks hun vermogen om bij 37°C te groeien geen opportunistische pathogenen voor de mens zijn.<sup>185</sup> Ze achten andere factoren die met klimaatverandering samenhangen van groter belang, zoals gewijzigde neerslag- en windpatronen, woestijnvorming en stofstormen die resulteren in de uitbreiding van geografisch verspreidingsgebieden van schimmelsoorten en die de verspreiding van sporen via de lucht kunnen bevorderen. Andere relevante factoren zijn migratiestromen van vluchtelingen door klimaatverandering en directe en indirecte effecten van klimaatverandering op het afweersysteem.<sup>190</sup>

### 4.3 Gebruik van fungiciden in de landbouw en als biociden

Het gebruik van fungiciden en van gewasbeschermingsmiddelen in het algemeen stijgt wereldwijd en de verwachting is dat deze trend zich de komende jaren zal voortzetten.<sup>191,192</sup> In Nederland is het gebruik de laatste

jaren relatief stabiel of licht dalend.<sup>193</sup> De Nederlandse overheid en de Europese Unie streven al jaren naar een vermindering van de afhankelijkheid van chemische gewasbeschermingsmiddelen door bevordering van geïntegreerde plaagbestrijding (IPM) in de conventionele landbouw en stimulering van de biologische landbouw<sup>194,195</sup>, tot nu toe met beperkt succes.<sup>196,197</sup> Onderzoek laat zien dat combinaties van verschillende beleidsinstrumenten, gericht op verschillende niveaus (nationaal en lokaal) en op samenwerking met alle ketenpartners het meeste effect sorteren.<sup>196,198-200</sup> Eind 2023 heeft het Europees Parlement een voorstel van de Europese Commissie om het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen met 50% te reduceren afgewezen. Om tegemoet te komen aan de zorgen van agrariërs die door de vele milieumaatregelen in de knel dreigen te komen, heeft de Europese Commissie het voorstel begin 2024 ingetrokken. Daarom zal het gebruik van fungiciden in de landbouw in de EU de komende jaren vermoedelijk niet of nauwelijks dalen. Ook kan de klimaatverandering op vele manieren (onder meer veranderingen in gewaskeuze, plaagdruk en houdbaarheid van producten) invloed hebben op het gebruik van fungiciden, maar het netto-effect is niet te voorspellen.

### 4.4 Recycling van fungicidenhoudend afval

Nederland en de EU streven naar een circulaire economie in 2050. In een circulaire economie wordt zo veel mogelijk hergebruikt en zo min mogelijk afval geproduceerd. Voor de landbouw betekent dit dat reststromen



optimaal worden benut. Circulaire landbouw heeft als risico dat fungiciden accumuleren in het milieu, zeker wanneer deze op grote schaal worden gebruikt zoals op dit moment het geval is. Onderzoeken uit het buitenland wijzen in die richting. In de ons omringende landen wordt bijvoorbeeld het slib van waterzuiveringsinstallaties uitgereden over akkers als meststof. Op deze wijze komen grote hoeveelheden fungiciden en antimycotica (samen met andere medicijnresten) terecht in de bodem.<sup>70,201</sup> In Nederland wordt zuiveringsslib verbrand. Wel worden in Nederland sinds kort sinaasappelschillen op grote schaal gerecycled en verwerkt tot veevoer en tot grondstoffen voor voedingsproducten voor de mens (zie [www.sinaasappelschillen.nl](http://www.sinaasappelschillen.nl)). De schillen zijn afkomstig van vruchten die na de oogst voorzien zijn van een waslaag met antischimmelmiddelen, waaronder imazalil (ook bekend onder de naam enilconazol in veterinaire geneesmiddelen), om de houdbaarheid te vergroten. Op deze manieren komen fungiciden opnieuw terecht in de agrarische productieketen en de voedselketen. De Gezondheidsraad adviseerde eerder om nadrukkelijk aandacht te besteden aan de mogelijke risico's van gevaarlijke stoffen bij het hergebruik van afval.<sup>202</sup>

#### 4.5 Agrarisch gebruik bedreigt ook effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen

Bij azolen is de fout gemaakt dat nauw verwante stoffen tegelijkertijd worden gebruikt als antimycotica en als fungiciden, wat het ontstaan van kruisresistentie in de hand heeft gewerkt. Diezelfde fout lijkt nu te worden

herhaald bij nieuwe antimycotica door de toelating van nieuwe gewasbeschermingsmiddelen op basis van nauw verwante stoffen met dezelfde, nieuwe werkingsmechanismen als de nieuwe antimycotica. Daardoor dreigen de nieuwe geneesmiddelen hun effectiviteit al te verliezen voor ze goed en wel op de markt zijn. Diverse nieuwe antimycotica met een eigen werkingsmechanisme, zoals olorofim, fosmanogepix en ibrexafungerp bevinden zich momenteel in late klinische testfasen van ontwikkeling.<sup>32,203-209</sup> Olorofim is een nieuw, veelbelovend medicijn dat uitkomst kan bieden voor patiënten met azoolresistente invasieve aspergillose.<sup>210</sup> Hoewel olorofim nog niet beschikbaar is als humaan geneesmiddel, is een nieuw agrarisch fungicide, ipflufenocin, met hetzelfde werkingsmechanisme recent toegelaten in de Verenigde Staten, Canada en Australië. In Europa loopt een aanvraag voor toelating.<sup>26</sup> Laboratoriumonderzoek heeft aangetoond dat ipflufenocin resistentie kan bevorderen tegen het geneesmiddel olorofim in *A. fumigatus*.<sup>211</sup> De zorg dat kruisresistentie een probleem gaat worden in de toekomst, wordt versterkt door de recente ontdekking dat sommige azoolresistente stammen van deze schimmel een verhoogde mutatiesnelheid bezitten. Daardoor kunnen ze waarschijnlijk versneld resistentie ontwikkelen tegen nieuwe generaties geneesmiddelen.<sup>212</sup> Twee andere gewasbeschermingsmiddelen, het fungicide quinofumelin<sup>213</sup> en het herbicide tetflupyrolimet<sup>214,215</sup>, met hetzelfde werkingsmechanisme bevinden zich in een later stadium van ontwikkeling. Ook bij fosmanogepix ligt het probleem van kruisresistentie op de loer.<sup>26</sup> Dit geneesmiddel heeft



eveneens een eigen werkingsmechanisme en het is behalve tegen azool-resistente aspergillose ook werkzaam tegen echinocandineresistente invasieve *Candida*-infecties.<sup>216</sup> Een agrarisch fungicide, aminopyrifen, gericht tegen hetzelfde doelenzym bevindt zich echter ook in een ver gevorderd stadium van toelating.<sup>217</sup>

Deskundigen adviseren dat voor de toelating van het fungicide ipflufenocin voor grootschalig commercieel gebruik veldproeven worden uitgevoerd (1) om te bepalen hoe groot het risico is dat in de praktijk stammen van *A. fumigatus* zullen ontstaan die resistent zijn tegen het geneesmiddel olorofim door blootstelling aan ipflufenocin en (2) om hoog-risico toepassingen te identificeren die kunnen resulteren in het ontstaan van *hot spots* voor de ontwikkeling en verspreiding van resistentie.<sup>211</sup> In de Verenigde Staten hebben het *Environmental Protection Agency* (verantwoordelijk voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen in dat land), het *Department of Health and Human Services* en het *Department of Agriculture* gezamenlijk in het najaar van 2023 een eerste aanzet gepubliceerd voor een beoordelingskader. Daarmee moet worden bepaald of antimicrobiële gewasbeschermingsmiddelen een bedreiging kunnen vormen voor de effectiviteit van toegelaten of in ontwikkeling zijnde geneesmiddelen die van groot belang zijn voor de gezondheid van mensen en dieren.<sup>218</sup>

Belanghebbende partijen zijn uitgenodigd om het voorstel te becommentariëren. Het doel is om het beoordelingskader te zijner tijd te

gaan gebruiken bij de toelating van gewasbeschermingsmiddelen in de Verenigde Staten.

De procedures voor markttoelating van geneesmiddelen, gewasbeschermingsmiddelen en biociden zijn nu nog volkomen gescheiden. Juridisch lijken er op dit moment weinig mogelijkheden om gewasbeschermingsmiddelen van de markt te weren, die een bedreiging vormen voor de effectiviteit van toegelaten geneesmiddelen met eenzelfde werkingsmechanisme of van veelbelovende nieuw geneesmiddelen in een ver gevorderd stadium van ontwikkeling. Niettemin zijn er in de Europese Unie inmiddels geen antibiotica meer toegelaten als gewasbeschermingsmiddel om de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie via deze route te voorkomen.<sup>219</sup> Dit biedt mogelijk een precedent voor een analoge regeling voor toelating van fungiciden met hetzelfde werkingsmechanisme als geneesmiddelen.

Er is op dit moment geen uitwisseling van informatie over welke middelen in de ontwikkelingsfase zitten tussen de toelatende instanties EMA, EFSA en ECHA binnen Europa en ditzelfde geldt voor toelatingsinstanties elders in de wereld. De drie Europese instanties hebben echter onlangs samen met het EEA en het ECDC te kennen gegeven onderling nauwer te willen gaan samenwerken op het gebied van *One Health*-vraagstukken.<sup>220,221</sup>

Dat biedt hopelijk in de toekomst meer mogelijkheden om te voorkomen



dat de werkzaamheid van voor de mens belangrijke geneesmiddelen wordt aangetast door in de landbouw gebruikte chemicaliën.

#### 4.6 Aanvullende medische interventies voor preventie en behandeling van schimmelinfecties

Dat ernstige schimmelinfecties vooral optreden in personen met een verzwakte afweer, duidt op het grote belang van een goed werkend immuunsysteem voor de beheersing van deze infecties. De kennis over hoe het afweersysteem schimmels herkent, in toom houdt en bestrijdt is de laatste jaren aanzienlijk gegroeid. Dat opent nieuwe mogelijkheden om via versterking van bepaalde immuunreacties schimmelinfecties te bestrijden.<sup>222-224</sup> Daartoe worden verschillende opties onderzocht: therapieën op basis van cytokines, al of niet genetisch gemodificeerde cellen van het immuunsysteem (T-cellen, granulocyten) en monoklonale antilichamen. Voor een succesvolle klinische toepassing moeten echter nog aanzienlijke hindernissen worden overwonnen. Door de grote variabiliteit tussen patiënten, laat zich lastig voorspellen welke therapie effectief is bij een gegeven patiënt. Bovendien kan een te sterke stimulatie van bepaalde immuunreacties tot ernstige bijwerkingen leiden. Daarnaast vindt onderzoek plaats naar de ontwikkeling van vaccins om schimmelinfecties in risicogroepen te voorkomen.<sup>223,224</sup> Er zijn nog geen vaccins op de markt, maar drie bevinden zich in klinische testfasen: twee tegen *Candida* en een tegen *Coccidioides*, de veroorzaker van Valley Fever, een ziekte die endemisch is in het zuidwesten van de Verenigde Staten.

Omdat *Candida albicans* deelt uitmaakt van de normale darmflora van de mens, bestaat er enige bezorgdheid over mogelijke bijwerkingen van de eerste vaccins. Een vaccin tegen *A. fumigatus* verkeert nog in een preklinische testfase.<sup>225</sup> Verder wordt er gewerkt aan vaccins die tegen een breder palet aan schimmels effectief is.<sup>226</sup> Dit bevindt zich nog in een preklinische fase. Bijzondere hoop is gevestigd op de ontwikkeling van vaccins op basis van mRNA.<sup>223,224</sup> Omdat het natuurlijke microbiom een belangrijke rol speelt bij de afweer tegen of het in toom houden van pathogene schimmels, biedt ook de manipulatie van dat microbiom waarschijnlijk mogelijkheden bij de bestrijding van schimmelinfecties.<sup>227,228</sup> Het onderzoek hiernaar staat echter nog in de kinderschoenen. Al met al liggen hier zeker kansen om het beperkte arsenaal van artsen ter voorkoming en bestrijding van schimmelinfecties aan te vullen, maar voor de meeste interventies geldt dat ze niet op de korte termijn in de klinische praktijk zullen kunnen worden ingezet.

#### 4.7 Beleid nog weinig effectief

Het is al zeker vijftien jaar bekend dat het gebruik van azolen als schimmelbestrijders in de landbouw de belangrijkste oorzaak is van de toegenomen resistentie in *A. fumigatus* tegen de nauw verwante medische azolen, die de behandelbaarheid van invasieve aspergillosen ernstig bemoeilijkt. In al die jaren is geen effectief beleid tot stand gekomen. Weliswaar was korte tijd een protocol van kracht dat voorschreef dat afvalhopen in de bollenteelt afgedekt moesten worden om



verspreiding van resistente schimmelsporen te voorkomen, maar dat werd weer ingetrokken toen bleek dat het niet effectief was en dat nathouden van de hopen als alternatieve maatregel praktisch onuitvoerbaar was.

In de nationale aanpak van de antibioticaresistentie is tot nu toe weinig aandacht geweest voor de resistentieproblematiek bij pathogene schimmels. Wel vindt sinds 2013 surveillance plaats van azoolresistentie in klinische isolaten van *A. fumigatus*.<sup>132</sup> Van overheidswege wordt de ontwikkeling van resistentie in het milieu niet gemonitord, maar de WUR is onlangs een *Citizen Science*-project, de Schimmelradar (<https://www.wur.nl/nl/project/schimmelradar.htm>) gestart. Daarin verzamelen burgers verspreid over het hele land sporen van *A. fumigatus* uit de lucht en sturen deze op naar Wageningen, waar ze op resistentie worden onderzocht. Andere schimmelsoorten, waaronder *Candida*- en *Trichophyton*-soorten, maken geen deel uit van nationale surveillance-programma's en de resistentieontwikkeling bij deze soorten wordt in Nederland niet gevolgd. Ook het oprukken van nieuwkomers als *C. auris*, *C. parapsilosis* en *T. indotineae* wordt niet gemonitord. Verder vindt er geen surveillance van schimmelinfecties plaats, waardoor niet goed bekend is met welke frequentie deze voorkomen en of daarin verschuivingen optreden. Tot slot ontbreekt een goed inzicht in het gebruik van antimycotica, vooral omdat de omvang van de vrije verkoop van antimycotica onbekend is. De totale afzet van fungiciden (inclusief azolen) in de landbouw is wel per middel goed bekend. Echter, bestaande

gegevens over welke middelen in welke hoeveelheid op welk perceel in welk gewas en op welk tijdstip zijn toegepast (elke teler is verplicht een boekhouding bij te houden voor eventuele controles), worden niet centraal verzameld en beschikbaar gesteld voor onderzoek. De Gezondheidsraad heeft dat wel bepleit.<sup>229</sup> Betrouwbare gegevens over de omvang van het gebruik van fungiciden in biociden, onder meer voor de conservering van hout, textiel en verf, ontbreken.

Dat effectief beleid ten aanzien van antimycoticaresistentie amper van de grond komt, heeft meerdere oorzaken. Allereerst hebben gezondheidsautoriteiten, onderzoekers en beroepsgroepen nog steeds relatief weinig belangstelling voor infectieziekten die door schimmels worden veroorzaakt. In de periode van 2006 tot 2018 is binnen het infectieziektebestrijdingsprogramma van ZonMw aan 114 projecten subsidie toegekend. Slechts een daarvan betrof onderzoek naar schimmelinfecties.<sup>164</sup> Sindsdien is er weinig veranderd. Binnen het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM houdt zich maar een kleine groep van experts bezig met schimmelinfecties. Voorts vergt de oplossing van dit *One Health*-vraagstuk inspanningen van meerdere departementen; de trekkersrol voor de aanpak van het probleem is echter nergens duidelijk belegd. Dat geldt ook op het niveau van de EU en op wereldschaal.

Er lijkt op korte termijn verbetering te komen in deze situatie. Op 4 april 2024 heeft de Minister voor Medische Zorg de Tweede Kamer laten weten





dat de Kamer binnenkort het *Nationaal Actieplan Antimicrobiële Resistentie 2024-2030* zal ontvangen. In dit plan, dat alle lidstaten van de EU verplicht moeten opstellen, staan volgens de minister de continuïteit van het staande beleid plus een versterking van de *One Health*-aanpak centraal. Het plan bundelt de activiteiten op het gebied van antimicrobiële resistentie van de verschillende betrokken departementen: VWS, LNV en IenW. Er worden drie nieuwe accenten geplaatst: versterking van de integratie en samenwerking, zowel nationaal als internationaal, een verbreding van de focus van antibiotica naar antimicrobiële middelen, waarbij het niet langer alleen gaat om bacteriën, maar ook om virussen, schimmels en parasieten, en een verbreding van de focus naar milieu, inclusief planten en water.<sup>230</sup>



# 05 advies



## 5.1 Conclusie

De commissie concludeert dat de resistentie van schimmels tegen geneesmiddelen in toenemende mate de behandelbaarheid van schimmelinfecties bij de mens ondermijnt en een ernstige bedreiging voor de volksgezondheid vormt. Agrarisch gebruik van verwante schimmelbestrijders in de landbouw speelt hierbij een belangrijke rol.

De problematiek doet in veel opzichten denken aan die van bacteriële resistentie tegen antibiotica en actie is dan ook nodig. De commissie baseert zich daarbij op de volgende overwegingen.

### **De ziektelast door schimmelinfecties is fors**

Schimmelinfecties zorgen voor een grote ziektelast. Relatief onschuldige infecties van huid, nagels en slijmvliezen komen heel veel voor.

Ongeveer 250.000 mensen hebben te maken met een ernstigere, chronische schimmelinfectie. Invasieve infecties, waarbij de schimmel organen aantast of in de bloedbaan terechtkomt, zijn met circa drieduizend gevallen per jaar zeldzamer. Ze treden voornamelijk op als levensbedreigende complicatie bij mensen die door een onderliggende ziekte verzwakt zijn of die langdurig geneesmiddelen krijgen toegediend die de afweer onderdrukken. Ze zijn moeilijk te behandelen en soms moet de behandeling tegen de onderliggende ziekte tijdelijk worden verminderd, uitgesteld of stopgezet. De kans op overlijden is groot.

### **Resistentie bemoeilijkt steeds meer de behandeling van schimmelinfecties**

Resistentie tegen geneesmiddelen voor schimmelinfecties (antimycotica), maakt het risico op overlijden aan invasieve infecties nog groter.

Oppervlakkige infecties van huid- en slijmvliezen kunnen door resistentie een chronische en invaliderende vorm aannemen. Dat komt vooral omdat het arsenaal aan antimycotica waarover artsen beschikken heel beperkt is. Als een klasse van geneesmiddelen wegvalt, blijven weinig alternatieven over, die meer bijwerkingen hebben, moeilijk thuis zijn toe te dienen en duurder zijn. Bij resistentie tegen meerdere of alle klassen geneesmiddelen zijn infecties vrijwel onbehandelbaar. Door een gebrek aan behandelopties is de impact van resistentie tegen antimycotica groter dan die tegen antibiotica bij bacteriële infecties. Wel eisen bacteriële infecties op dit moment meer levens, omdat ze frequenter voorkomen.

In Nederland is bij circa 10% van de infecties door *A. fumigatus*, een belangrijke veroorzaker van invasieve infecties, sprake van resistentie. Bij een andere belangrijke veroorzaker van invasieve infecties en van slijmvliesinfecties, *C. albicans*, ligt dat percentage lager, maar diens plaats wordt steeds vaker overgenomen door andere *Candida*-soorten die wel resistent zijn. Bij huidschimmels zoals *T. rubrum* is nog weinig resistentie vastgesteld. In de ons omringende landen en wereldwijd spelen dezelfde problemen bij deze en vele andere schimmelsoorten. Resistentieproblemen doen zich hoofdzakelijk voor bij azolen, de belangrijkste klasse



van antimycotica, maar spelen ook steeds meer bij echinocandines en polyenen. Steeds vaker zijn schimmels multi- en panresistent.

### **Resistentie ontstaat vooral door schimmelbestrijders uit de landbouw**

De resistentie van *A. fumigatus* tegen medische azolen is hoofdzakelijk het gevolg van zijn blootstelling aan nauw verwante agrarische azolen en houtconserveringsmiddelen in zijn natuurlijke leefmilieu, hopen afgestorven plantenresten, zoals die in de bollenteelt en van versnipperd afvalhout. Mensen raken geïnfecteerd door inademing van schimmelsporen die zich vanaf die hopen via de lucht verspreiden. In hoeverre *Candida*-soorten hun azoolresistentie danken aan blootstellingen in het milieu is onzeker, maar de aanwijzingen voor een milieubijdrage nemen toe. Azoolresistentie bij huidschimmels als *T. rubrum* moet vooral worden toegeschreven aan medicinaal gebruik. De resistentie van schimmels tegen echinocandines, polyenen en allylamines komt nagenoeg geheel door hun medicinale gebruik. Deze stoffen worden in andere maatschappelijke sectoren (bijna) niet toegepast.

### **De resistentieproblematiek zal waarschijnlijk toenemen**

De problematiek zal vermoedelijk in ernst en omvang toenemen. De groep mensen die risico loopt wordt steeds groter, doordat de vergrijzing, vatbaar makende ziektes en weerstand verlagende medische behandelingen allemaal toenemen. Recent zijn bovendien nieuwe,

besmettelijke, multiresistente schimmelsoorten, met name *C. auris* en *T. indotineae*, verschenen die elders al veel ziekte veroorzaken, zich snel over de wereld verspreiden en die inmiddels ook in Nederland zijn opgedoken. Globalisering en mogelijk klimaatverandering spelen hierbij een rol. De terugdringing van het gebruik van schimmelbestrijders in de landbouw en voor conserveringsdoeleinden stagneert en recycling van verontreinigd afval brengt de stoffen opnieuw in agrarische en voedselketens. Verder dreigen nieuwe antimycotica, zoals olorofim en fosmanogepix, waaraan jarenlang onderzoek is verricht en die dringend nodig zijn voor de behandeling van patiënten met resistente invasieve schimmelinfecties, hun effectiviteit snel te verliezen, omdat gelijktijdig verwante stoffen voor agrarische doeleinden op de markt komen. Effectief beleid komt tot nu toe nauwelijks van de grond door de geringe belangstelling voor schimmelinfecties, door verkokerde en gescheiden toelatingsprocedures en omdat er nationaal en internationaal geen instantie is aangewezen om het voortouw te nemen bij de aanpak van het vraagstuk van antimycoticaresistentie.

## **5.2 Aanbevelingen**

De resistentieproblematiek bij antibiotica laat zien dat eenmaal ontstane resistentie in bacteriën bijna niet meer verdwijnt. Dat geldt waarschijnlijk ook voor resistentie tegen antimycotica in schimmels. Daarom is snel ingrijpen geboden. Daarbij kan lering worden getrokken uit de ervaringen die opgedaan zijn bij antibioticaresistentie, waarvoor Nederland inmiddels



succesvol beleid heeft en internationaal als gidsland wordt gezien.

Onlangs heeft de Minister voor Medische Zorg het *Nationaal Actieplan Antimicrobiële Resistentie 2024-2030* aangekondigd. Daarin zal ook aandacht zijn voor de bestrijding van resistentie bij schimmels tegen antimycotica. De commissie onderstreept het belang daarvan en doet daartoe de volgende concrete aanbevelingen:

#### 1. *Zorg voor één coördinator*

Beleg de trekkersrol voor de aanpak van het vraagstuk bij één departement (VWS ligt voor de hand, omdat het ook verantwoordelijk is voor antimicrobiële resistentie), dat in nauwe samenspraak met andere betrokken departementen (LNV, IenW, SZW) initiatieven ontplooit of stimuleert voor onderzoek (bijvoorbeeld via ZonMw) en maatregelen, werkzaamheden coördineert en toeziet op de vorderingen.

Geef daarmee gevolg aan de recente aanbevelingen van de Sociaaleconomische Raad over domeinoverstijgend gezondheidsbeleid en *Health in all policies*.<sup>231</sup>

#### 2. *Benut de bestaande expertise op het gebied van schimmelinfecties beter en versterk en bundel deze*

Nederland bezit een expertisecentrum voor schimmelinfecties, het Radboudumc-CWZ in Nijmegen. De benutting van die expertise door artsen in het land voor een optimale behandeling van patiënten kan echter beter, niet alleen bij acute, invasieve schimmelinfecties, maar

ook bij chronische infecties, zoals chronische longaspergillose en terugkerende vulvovaginitis. Versterk de infrastructuur op het gebied van schimmelinfecties bij het Centrum voor Infectieziektebestrijding van het RIVM voor aspecten die samenhangen met de publieke gezondheid, zoals surveillance en het voorbereid zijn op mogelijke uitbraken van infecties door pathogene schimmels. Bundel de bestaande expertise van verschillende universiteiten, medische centra en kennisinstituten in een Kennisplatform Schimmelziekten voor een betere benutting en uitwisseling van kennis over de agrarische en milieu-, veterinaire en gezondheidsaspecten ten behoeve van een *One Health*-benadering van het resistentievraagstuk bij schimmels. Zo'n multidisciplinaire aanpak was eerder ook succesvol bij het terugdringen van de antibioticaresistentie.

#### 3. *Voeg schimmels toe aan bestaande programma's voor AMR-surveillance*

Breid bestaande surveillanceprogramma's voor antimicrobiële resistentie (AMR) uit met ziekteverwekkende schimmels. Daarbij is van belang dat de surveillance een *One Health*-karakter krijgt. Dat houdt in dat ze naast pathogeensurveillance en ziektesurveillance ook milieusurveillance (inclusief chemische schimmelbestrijders) en veterinaire surveillance behoort te omvatten. Bestaande programma's (de surveillance van *A. fumigatus* in Nethmap; de Schimmelradar van de WUR) kunnen als voorbeeld dienen.



#### 4. *Pak bronnen van resistentievorming voortvarend aan*

Neutraliseer bekende bronnen van het ontstaan en de verspreiding van resistente schimmels (*hot spots*) zo snel mogelijk. Onderzoek of inzameling en centrale vergisting van bollenafval en versnipperd hout een effectieve maatregel vormt tegen de vorming en verspreiding van resistente sporen van *A. fumigatus*. Personen die werkzaamheden verrichten met dergelijke bronnen dienen persoonlijke beschermmiddelen te dragen. Verricht snel onderzoek naar mogelijke andere bronnen van resistentieontwikkeling in de landbouw, de veehouderij en het milieu. Gegevens uit surveillanceprogramma's (zie vorige aanbeveling) kunnen bij de identificatie helpen.

Onderzoek of gangbare, toxicologisch acceptabel geachte gehalten aan schimmelbestrijders in voedingsmiddelen voor de mens en in veevoer resistentie kunnen oproepen bij *Candida*-soorten in het darmmicrobioom.

#### 5. *Voorkom het gelijktijdig gebruik van verwante middelen in landbouw en geneeskunde zo veel mogelijk*

Bep leit binnen de Europese Unie, en bij voorkeur op wereldschaal, dat werkzame stoffen van nieuwe antimycotica, of nauw verwante stoffen met hetzelfde werkingsmechanisme, niet mogen worden gebruikt voor de vervaardiging van gewasbeschermingsmiddelen of biociden. In de EU werd eerder zo'n verbod ingesteld voor bepaalde antibiotica.<sup>219</sup>

Als dat niet haalbaar is, verlang dan dat fabrikanten van

gewasbeschermingsmiddelen en biociden verplicht worden om via een risk assessment op basis van laboratorium- en veldtests aan te tonen dat de voorgestelde toepassing van hun middel geen kruisresistentie tegen verwante geneesmiddelen zal oproepen in voor de mens gevaarlijke schimmelsoorten. Kaart binnen de EU aan dat dit vraagt om een goede en tijdige informatie-uitwisseling tussen de betrokken toelatingsautoriteiten binnen de EU (EMA, EFSA en ECHA) en bij voorkeur ook daarbuiten. Deze ontbreekt nu geheel.

#### 6. *Bevorder Integrated Pest Management en antimicrobial stewardship*

Probeer het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen en biociden in Nederland verder terug te dringen, onder meer door de bevordering van geïntegreerde plaagbestrijding (IPM). Combinaties van verschillende beleidsinstrumenten, gericht op verschillende niveaus (nationaal, lokaal) en op samenwerking met ketenpartners lijken daarbij het meest effectief.<sup>196,198-200</sup> Stimuleer, in overleg met de relevante beroepsgroepen, het verstandig gebruik van antimycotica, vooral ook in de eerstelijnszorg en beperk de vrije verkrijgbaarheid van sommige antimycotica, zodra gegevens uit de surveillance erop duiden dat deze de verspreiding van nieuwe resistente huidschimmels als *C. auris* en *T. indotineae* in de hand werken. Antibiotica zijn ook niet vrij verkrijgbaar.

#### 7. *Stimuleer onderzoek naar aanvullende medische interventies*

Stimuleer (bijvoorbeeld via ZonMw) onderzoek naar aanvullende



medische interventies voor het voorkomen of behandelen van schimmelinfecties, zoals vaccins, immuuntherapieën of ingrepen in het microbioom. Deze kunnen niet alleen hulp bieden waar geneesmiddelen niet meer effectief zijn, ze bieden ook kansen om het gebruik van antimycotica te reduceren en zo de ontwikkeling van resistentie te beperken.

8. *Laat een nationaal actieplan schimmelziekten opstellen*

Belast het in te stellen Kennisplatform Schimmelziekten met de opstelling van een nationaal actieplan schimmelziekten, waarin de reeds genoemde en eventuele aanvullende noodzakelijke acties nader worden uitgewerkt en waarin wordt aangegeven welke actoren daarbij betrokken moeten worden.



# literatuur





- <sup>1</sup> Blackwell M. *The fungi: 1, 2, 3 ... 5.1 million species?* Am J Bot 2011; 98(3): 426-438.
- <sup>2</sup> Cheek M, Lughadha E, Kirk P, Lindon H, et al. *New scientific discoveries: Plants and fungi*. Plants People Planet 2020; 2: 371-388.
- <sup>3</sup> Wiederhold NP. *Emerging Fungal Infections: New Species, New Names, and Antifungal Resistance*. Clinical Chemistry 2022; 68(1): 83-90.
- <sup>4</sup> Hyde KD. *The numbers of fungi*. Fungal diversity 2022; 114(1): 1.
- <sup>5</sup> Phukhamsadka C, Nilsson R, Bhunjun C, Gomes de Farias A, et al. *The numbers of fungi: contributions from traditional taxonomic studies and challenges of metabarcoding*. Fungal diversity 2022; 114(1): 327-386.
- <sup>6</sup> Case NT, Berman J, Blehert DS, Cramer RA, Cuomo C, Currie CR, et al. *The future of fungi: threats and opportunities*. G3 (Bethesda) 2022; 12(11): jkac224.
- <sup>7</sup> Niego A, Lambert C, Mortimer P, Thongklang N, et al. *The contribution of fungi to the global economy*. Fungal diversity 2023; 121: 95-137.
- <sup>8</sup> Fisher MC, Gurr SJ, Cuomo CA, Blehert DS, Jin H, Stukenbrock EH, et al. *Threats Posed by the Fungal Kingdom to Humans, Wildlife, and Agriculture*. mBio 2020; 11(3): e00449-20.
- <sup>9</sup> van Rhijn N, Bromley M. *The Consequences of Our Changing Environment on Life Threatening and Debilitating Fungal Diseases in Humans*. J Fungi (Basel) 2021; 7(5): 367.
- <sup>10</sup> Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. *Hidden killers: human fungal infections*. Sci Transl Med 2012; 4(165): 165rv113.
- <sup>11</sup> Waldeck F, Boroli F, Suh N, Wendel Garcia PD, Flury D, Notter J, et al. *Influenza-associated aspergillosis in critically-ill patients-a retrospective bicentric cohort study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020; 39(10): 1915-1923.
- <sup>12</sup> Verweij PE, Bruggemann RJM, Wauters J, Rijnders BJA, Chiller T, van de Veerdonk FL. *Influenza Coinfection: Be(a)ware of Invasive Aspergillosis*. Clin Infect Dis 2020; 70(2): 349-350.
- <sup>13</sup> Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, Cunha C, Oliverio M, Goldman GH, et al. *COVID-19-associated fungal infections*. Nat Microbiol 2022; 7(8): 1127-1140.
- <sup>14</sup> Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A, Luyt CE, Botterel F, De Prost N, et al. *Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study*. Lancet Respir Med 2022; 10(2): 180-190.
- <sup>15</sup> Denning DW. *Global incidence and mortality of severe fungal disease*. Lancet Infect Dis 2024: doi: 10.1016/S1473-3099(1023)00692-00698.
- <sup>16</sup> Buil JB, Meijer EFJ, Denning DW, Verweij PE, Meis JF. *Burden of serious fungal infections in the Netherlands*. Mycoses 2020; 63(6): 625-631.
- <sup>17</sup> GIP databank. *Aantal gebruikers 2018-2022 voor ATC-subgroep D01: Antimycotica voor dermatologisch gebruik*. Zorginstituut Nederland,



2023. <https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=01-basis&geg=gebr&item=D01>. Geraadpleegd: 2 maart 2024.
- <sup>18</sup> Kainz K, Bauer MA, Madeo F, Carmona-Gutierrez D. *Fungal infections in humans: the silent crisis*. Microb Cell 2020; 7(6): 143-145.
- <sup>19</sup> Fisher MC, Denning DW. *The WHO fungal priority pathogens list as a game-changer*. Nat Rev Microbiol 2023; 21(4): 211-212.
- <sup>20</sup> Rubin R. *On the Rise, Candida auris Outwits Treatments and Travels Incognito in Health Care Settings*. JAMA 2023; 329(3): 197-199.
- <sup>21</sup> Walsh TJ, Alastruey-Izquierdo A. *A view of excellence for the future of medical mycology in Clinical Microbiology and Infection*. Clin Microbiol Infect 2024; 30(1): 1-3.
- <sup>22</sup> Correa-Moreira D, Baptista BO, Giosa D, Oliveira MME. *Editorial: Emerging fungal pathogens: perspectives*. Front Fungal Biol 2024; 5: 1369062.
- <sup>23</sup> Verweij PE, Te Dorsthorst DT, Rijs AJ, De Vries-Hospers HG, Meis JF. *Nationwide survey of in vitro activities of itraconazole and voriconazole against clinical Aspergillus fumigatus isolates cultured between 1945 and 1998*. J Clin Microbiol 2002; 40(7): 2648-2650.
- <sup>24</sup> Snelders E, Huis In 't Veld RA, Rijs AJ, Kema GH, Melchers WJ, Verweij PE. *Possible environmental origin of resistance of Aspergillus fumigatus to medical triazoles*. Appl Environ Microbiol 2009; 75(12): 4053-4057.
- <sup>25</sup> Verweij PE, Lucas, J.A., Arendrup, M.C. et al. *The one health problem of azole resistance in Aspergillus fumigatus: current insights and future research agenda*. Fungal Biology Reviews 2020; 34: 202-214.
- <sup>26</sup> Verweij PE, Arendrup MC, Alastruey-Izquierdo A, Gold JAW, Lockhart SR, Chiller T, et al. *Dual use of antifungals in medicine and agriculture: How do we help prevent resistance developing in human pathogens?* Drug Resist Updat 2022; 65: 100885.
- <sup>27</sup> World Health Organization (WHO). *WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action*. Geneva: WHO, 2022.
- <sup>28</sup> Arastehfar A, Lass-Flörl C, Garcia-Rubio R, Daneshnia F, Ilkit M, Boekhout T, et al. *The Quiet and Underappreciated Rise of Drug-Resistant Invasive Fungal Pathogens*. J Fungi (Basel) 2020; 6(3): 138.
- <sup>29</sup> Arastehfar A, Gabaldon T, Garcia-Rubio R, Jenks JD, Hoenigl M, Salzer HJF, et al. *Drug-Resistant Fungi: An Emerging Challenge Threatening Our Limited Antifungal Armamentarium*. Antibiotics (Basel) 2020; 9(12): 877.
- <sup>30</sup> Denning DW. *Antifungal drug resistance: an update*. Eur J Hosp Pharm 2022; 29(2): 109-112.
- <sup>31</sup> Fisher MC, Alastruey-Izquierdo A, Berman J, Bicanic T, Bignell EM, Bowyer P, et al. *Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health*. Nat Rev Microbiol 2022; 20(9): 557-571.



- <sup>32</sup> Gow NAR, Johnson C, Berman J, Coste AT, Cuomo CA, Perlin DS, et al. *The importance of antimicrobial resistance in medical mycology*. *Nat Commun* 2022; 13(1): 5352.
- <sup>33</sup> McDermott A. *Drug-resistant fungi on the rise*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022; 119(48): e2217948119.
- <sup>34</sup> Rodriguez Stewart RM, Gold JAW, Chiller T, Sexton DJ, Lockhart SR. *Will invasive fungal infections be The Last of Us? The importance of surveillance, public-health interventions, and antifungal stewardship*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2023; 21(8): 787-790.
- <sup>35</sup> Lockhart SR, Chowdhary A, Gold JAW. *The rapid emergence of antifungal-resistant human-pathogenic fungi*. *Nat Rev Microbiol* 2023; 21: 818-832.
- <sup>36</sup> Norwegian Veterinary Institute. *Knowledge and knowledge gaps on azole resistance in a One Health perspective*. As: Norwegian Veterinary Institute, 2019.
- <sup>37</sup> Schoustra SE, Zhang J, Zwaan BJ, Debets AJM, et al. *New insights in the development of azole-resistance in Aspergillus fumigatus*. Bilthoven: RIVM, 2019.
- <sup>38</sup> Casadevall A, Burnham C-A, Cassell GH, Dermody DS, et al. *One Health: Fungal Pathogens of Humans, Animals, and Plants - Report on an American Academy of Microbiology Colloquium held in Washington, DC, on October 18, 2017*. Washington: American Society for Microbiology, 2019.
- <sup>39</sup> National Academies of Sciences Engineering and Medicine. *The Role of Plant Agricultural Practices on Development of Antimicrobial Resistant Fungi Affecting Human Health: Proceedings of a Workshop Series*. Washington DC: The National Academies Press, 2023.
- <sup>40</sup> Berman J, Krysan DJ. *Drug resistance and tolerance in fungi*. *Nat Rev Microbiol* 2020; 18(6): 319-331.
- <sup>41</sup> Carolus H, Pierson S, Lagrou K, Van Dijck P. *Amphotericin B and Other Polyenes-Discovery, Clinical Use, Mode of Action and Drug Resistance*. *J Fungi (Basel)* 2020; 6(4): 321.
- <sup>42</sup> Perez-Cantero A, Lopez-Fernandez L, Guarro J, Capilla J. *Azole resistance mechanisms in Aspergillus: update and recent advances*. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(1): 105807.
- <sup>43</sup> Hof H. *Will resistance in fungi emerge on a scale similar to that seen in bacteria?* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27(5): 327-334.
- <sup>44</sup> Hof H. *Is there a serious risk of resistance development to azoles among fungi due to the widespread use and long-term application of azole antifungals in medicine?* *Drug Resist Updat* 2008; 11(1-2): 25-31.
- <sup>45</sup> Auxier B, Debets AJM, Stanford FA, Rhodes J, Becker FM, Reyes Marquez F, et al. *The human fungal pathogen Aspergillus fumigatus can produce the highest known number of meiotic crossovers*. *PLoS Biol* 2023; 21(9): e3002278.
- <sup>46</sup> Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Azole-Resistant Aspergillosis: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment*. *J Infect Dis* 2017; 216(suppl\_3): S436-S444.



- <sup>47</sup> Johnson EM, Warnock DW, Luker J, Porter SR, Scully C. *Emergence of azole drug resistance in Candida species from HIV-infected patients receiving prolonged fluconazole therapy for oral candidosis.* J Antimicrob Chemother 1995; 35(1): 103-114.
- <sup>48</sup> Sobel JD, Sobel R. *Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant Candida species.* Expert Opin Pharmacother 2018; 19(9): 971-977.
- <sup>49</sup> Donders G, Sziller IO, Paavonen J, Hay P, de Seta F, Bohbot JM, et al. *Management of recurrent vulvovaginal candidosis: Narrative review of the literature and European expert panel opinion.* Front Cell Infect Microbiol 2022; 12: 934353.
- <sup>50</sup> Ahn H, Lee R, Cho SY, Lee DG. *Advances in prophylaxis and treatment of invasive fungal infections: perspectives on hematologic diseases.* Blood Res 2022; 57(S1): 101-111.
- <sup>51</sup> Glampedakis E, Erard V, Lamoth F. *Clinical Relevance and Characteristics of Aspergillus calidoustus and Other Aspergillus Species of Section Usti.* J Fungi (Basel) 2020; 6(2): 84.
- <sup>52</sup> Kullberg BJ, Voss A. *[The changing pattern of Candida infections: different species and increased resistance].* Ned Tijdschr Geneeskd 1996; 140(3): 148-151.
- <sup>53</sup> Tulyaprawat O, Pharkjaksu S, Chongtrakool P, Ngamskulrungrroj P. *An Association of an eBURST Group With Triazole Resistance of Candida tropicalis Blood Isolates.* Front Microbiol 2020; 11: 934.
- <sup>54</sup> Parslow BY, Thornton CR. *Continuing Shifts in Epidemiology and Antifungal Susceptibility Highlight the Need for Improved Disease Management of Invasive Candidiasis.* Microorganisms 2022; 10(6): 1208.
- <sup>55</sup> Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Jorgensen KM, Barac A, Steinmann J, Toscano C, et al. *European candidaemia is characterised by notable differential epidemiology and susceptibility pattern: Results from the ECMM Candida III study.* J Infect 2023; 87(5): 428-437.
- <sup>56</sup> Laverdiere M, Lalonde RG, Baril JG, Sheppard DC, Park S, Perlin DS. *Progressive loss of echinocandin activity following prolonged use for treatment of Candida albicans oesophagitis.* J Antimicrob Chemother 2006; 57(4): 705-708.
- <sup>57</sup> Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jimenez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. *Increasing echinocandin resistance in Candida glabrata: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations.* Clin Infect Dis 2013; 56(12): 1724-1732.
- <sup>58</sup> Jimenez-Ortigosa C, Moore C, Denning DW, Perlin DS. *Emergence of Echinocandin Resistance Due to a Point Mutation in the fks1 Gene of Aspergillus fumigatus in a Patient with Chronic Pulmonary Aspergillosis.* Antimicrob Agents Chemother 2017; 61(12): e01277-17.
- <sup>59</sup> Moosa MY, Alangaden GJ, Manavathu E, Chandrasekar PH. *Resistance to amphotericin B does not emerge during treatment for invasive aspergillosis.* J Antimicrob Chemother 2002; 49(1): 209-213.



- <sup>60</sup> Vincent BM, Lancaster AK, Scherz-Shouval R, Whitesell L, Lindquist S. *Fitness trade-offs restrict the evolution of resistance to amphotericin B*. PLoS Biol 2013; 11(10): e1001692.
- <sup>61</sup> Rybak JM, Barker KS, Munoz JF, Parker JE, Ahmad S, Mokaddas E, et al. *In vivo emergence of high-level resistance during treatment reveals the first identified mechanism of amphotericin B resistance in Candida auris*. Clin Microbiol Infect 2022; 28(6): 838-843.
- <sup>62</sup> Gu D, Hatch M, Ghannoum M, Elewski BE. *Treatment-resistant dermatophytosis: A representative case highlighting an emerging public health threat*. JAAD Case Rep 2020; 6(11): 1153-1155.
- <sup>63</sup> Astvad KMT, Hare RK, Jorgensen KM, Saunte DML, Thomsen PK, Arendrup MC. *Increasing Terbinafine Resistance in Danish Trichophyton Isolates 2019-2020*. J Fungi (Basel) 2022; 8(2): 150.
- <sup>64</sup> Kano R, Kimura U, Noguchi H, Hiruma M. *Clinical Isolate of a Multi-Antifungal-Resistant Trichophyton rubrum*. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66(4): e0239321.
- <sup>65</sup> Nenoff P, Verma SB, Vasani R, Burmester A, Hipler UC, Wittig F, et al. *The current Indian epidemic of superficial dermatophytosis due to Trichophyton mentagrophytes-A molecular study*. Mycoses 2019; 62(4): 336-356.
- <sup>66</sup> Buil J, Bosch T, Meijer E, al. e. *De opkomst van T. mentagrophytes ITSgenotype VIII/T indotineae*. Ned Tijdschr Med Microbiol 2022; 30(4): 167-173.
- <sup>67</sup> Hudson MM. *Antifungal resistance and over-the-counter availability in the UK: a current perspective*. J Antimicrob Chemother 2001; 48(3): 345-350.
- <sup>68</sup> Sobel JD. *Recurrent vulvovaginal candidiasis*. Am J Obstet Gynecol 2016; 214(1): 15-21.
- <sup>69</sup> Fisher MC, Hawkins NJ, Sanglard D, Gurr SJ. *Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security*. Science 2018; 360(6390): 739-742.
- <sup>70</sup> Martin I, Hart A. *Antifungal medicines in the terrestrial environment: Levels in biosolids from England and Wales*. Sci Total Environ 2023; 870: 161999.
- <sup>71</sup> van der Linden JW, Snelders E, Kampinga GA, Rijnders BJ, Mattsson E, Debets-Ossenkopp YJ, et al. *Clinical implications of azole resistance in Aspergillus fumigatus, The Netherlands, 2007-2009*. Emerg Infect Dis 2011; 17(10): 1846-1854.
- <sup>72</sup> Fraaije B, Atkins S, Hanley S, Macdonald A, Lucas J. *The Multi-Fungicide Resistance Status of Aspergillus fumigatus Populations in Arable Soils and the Wider European Environment*. Front Microbiol 2020; 11: 599233.
- <sup>73</sup> Gonzalez-Jimenez I, Garcia-Rubio R, Monzon S, Lucio J, Cuesta I, Mellado E. *Multiresistance to Nonazole Fungicides in Aspergillus fumigatus TR(34)/L98H Azole-Resistant Isolates*. Antimicrob Agents Chemother 2021; 65(9): e0064221.



- <sup>74</sup> Kang SE, Sumabat LG, Melie T, Mangum B, Momany M, Brewer MT. *Evidence for the agricultural origin of resistance to multiple antimicrobials in Aspergillus fumigatus, a fungal pathogen of humans*. G3 (Bethesda) 2022; 12(2): jkab427.
- <sup>75</sup> Schurch S, Gindro K, Schnee S, Dubuis PH, Codina JM, Wilhelm M, et al. *Occurrence of Aspergillus fumigatus azole resistance in soils from Switzerland*. Med Mycol 2023; 61: myad110.
- <sup>76</sup> Verweij PE, Snelders E, Kema GH, Mellado E, Melchers WJ. *Azole resistance in Aspergillus fumigatus: a side-effect of environmental fungicide use?* Lancet Infect Dis 2009; 9(12): 789-795.
- <sup>77</sup> Rhodes J, Abdolrasouli A, Dunne K, Sewell TR, Zhang Y, Ballard E, et al. *Population genomics confirms acquisition of drug-resistant Aspergillus fumigatus infection by humans from the environment*. Nat Microbiol 2022; 7(5): 663-674.
- <sup>78</sup> Schoustra SE, Debets AJM, Rijs A, Zhang J, Snelders E, Leendertse PC, et al. *Environmental Hotspots for Azole Resistance Selection of Aspergillus fumigatus, the Netherlands*. Emerg Infect Dis 2019; 25(7): 1347-1353.
- <sup>79</sup> Leendertse PC, van Beek J, R. G. *Verkenning naar de aanwezigheid van resistente Aspergillus fumigatus in de land- en tuinbouwketen*. Culemborg: Centrum voor Landbouw en Milieu - Onderzoek en Advies, 2021; publicatienummer 1067.
- <sup>80</sup> Shelton JMG, Collins R, Uzzell CB, Alghamdi A, Dyer PS, Singer AC, et al. *Citizen Science Surveillance of Triazole-Resistant Aspergillus fumigatus in United Kingdom Residential Garden Soils*. Appl Environ Microbiol 2022; 88(4): e0206121.
- <sup>81</sup> Doughty KJ, Sierotzki H, Semar M, Goertz A. *Selection and Amplification of Fungicide Resistance in Aspergillus fumigatus in Relation to DMI Fungicide Use in Agronomic Settings: Hotspots versus Coldspots*. Microorganisms 2021; 9(12): 2439.
- <sup>82</sup> Castelo-Branco D, Lockhart SR, Chen YC, Santos DA, Hagen F, Hawkins NJ, et al. *Collateral consequences of agricultural fungicides on pathogenic yeasts: A One Health perspective to tackle azole resistance*. Mycoses 2022; 65(3): 303-311.
- <sup>83</sup> Faria-Ramos I, Tavares PR, Farinha S, Neves-Maia J, Miranda IM, Silva RM, et al. *Environmental azole fungicide, prochloraz, can induce cross-resistance to medical triazoles in Candida glabrata*. FEMS Yeast Res 2014; 14(7): 1119-1123.
- <sup>84</sup> Brilhante RSN, Alencar LP, Bandeira SP, Sales JA, Evangelista AJJ, Serpa R, et al. *Exposure of Candida parapsilosis complex to agricultural azoles: An overview of the role of environmental determinants for the development of resistance*. Sci Total Environ 2019; 650(Pt 1): 1231-1238.
- <sup>85</sup> Yang YL, Lin CC, Chang TP, Lauderdale TL, Chen HT, Lee CF, et al. *Comparison of human and soil Candida tropicalis isolates with reduced susceptibility to fluconazole*. PLoS One 2012; 7(4): e34609.



- <sup>86</sup> Pagani DM, Heidrich D, Tormente F, Milani G, Jank L, They NH, et al. *High MICs for antifungal agents in yeasts from an anthropized lagoon in South America*. *Microbiol Res* 2022; 262: 127083.
- <sup>87</sup> Caicedo-Bejarano LD, Osorio-Vanegas LS, Ramirez-Castrillon M, Castillo JE, Martinez-Garay CA, Chavez-Vivas M. *Water Quality, Heavy Metals, and Antifungal Susceptibility to Fluconazole of Yeasts from Water Systems*. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20(4): 3428.
- <sup>88</sup> Monapathi ME, Bezuidenhout CC, Rhode OHJ. *Efflux pumps genes of clinical origin are related to those from fluconazole-resistant Candida albicans isolates from environmental water*. *Water Sci Technol* 2018; 77(3-4): 899-908.
- <sup>89</sup> Arora P, Singh P, Wang Y, Yadav A, Pawar K, Singh A, et al. *Environmental Isolation of Candida auris from the Coastal Wetlands of Andaman Islands, India*. *mBio* 2021; 12(2): e03181-20.
- <sup>90</sup> Escandon P. *Novel Environmental Niches for Candida auris: Isolation from a Coastal Habitat in Colombia*. *J Fungi (Basel)* 2022; 8(7): 748.
- <sup>91</sup> Chen PY, Chuang YC, Wu UI, Sun HY, Wang JT, Sheng WH, et al. *Clonality of Fluconazole-Nonsusceptible Candida tropicalis in Bloodstream Infections, Taiwan, 2011-2017*. *Emerg Infect Dis* 2019; 25(9): 1660-1667.
- <sup>92</sup> Lima R, Ribeiro F, Colombo A, De Almeida Jr J. *The emerging threat antifungal-resistant Candida tropicalis in humans, animals, and environment*. *Frontiers in Fungal Biology* 2022; 3: 957021.
- <sup>93</sup> Liu Y, Chen Z, Li J, Zhu Z, Pang S, Xu J, et al. *Extensive Diversity and Prevalent Fluconazole Resistance among Environmental Yeasts from Tropical China*. *Genes (Basel)* 2022; 13(3): 444.
- <sup>94</sup> Leepattarakit T, Tulyaprawat O, Ngamskulrungrroj P. *The Risk Factors and Mechanisms of Azole Resistance of Candida tropicalis Blood Isolates in Thailand: A Retrospective Cohort Study*. *J Fungi (Basel)* 2022; 8(10): 983.
- <sup>95</sup> Hu T, Wang S, Bing J, Zheng Q, Du H, Li C, et al. *Hotspot mutations and genomic expansion of ERG11 are major mechanisms of azole resistance in environmental and human commensal isolates of Candida tropicalis*. *Int J Antimicrob Agents* 2023; 62(6): 107010.
- <sup>96</sup> Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, Ito Y, Miyamoto T, Shimono N, et al. *Fatal candidemia caused by azole-resistant Candida tropicalis in patients with hematological malignancies*. *J Infect Chemother* 2012; 18(5): 741-746.
- <sup>97</sup> Arastehfar A, Hilmioglu-Polat S, Daneshnia F, Hafez A, Salehi M, Polat F, et al. *Recent Increase in the Prevalence of Fluconazole-Non-susceptible Candida tropicalis Blood Isolates in Turkey: Clinical Implication of Azole-Non-susceptible and Fluconazole Tolerant Phenotypes and Genotyping*. *Front Microbiol* 2020; 11: 587278.
- <sup>98</sup> Arastehfar A, Daneshnia F, Hafez A, Khodavaisy S, Najafzadeh MJ, Charsizadeh A, et al. *Antifungal susceptibility, genotyping, resistance mechanism, and clinical profile of Candida tropicalis blood isolates*. *Med Mycol* 2020; 58(6): 766-773.



- <sup>99</sup> Zhou ZL, Tseng KY, Chen YZ, Tsai DJ, Wu CJ, Chen YC, et al. *Genetic relatedness among azole-resistant Candida tropicalis clinical strains in Taiwan from 2014 to 2018*. Int J Antimicrob Agents 2022; 59(6): 106592.
- <sup>100</sup> Castelo-Branco D, Paiva MAN, Teixeira CEC, Caetano EP, Guedes GMM, Cordeiro RA, et al. *Azole resistance in Candida from animals calls for the One Health approach to tackle the emergence of antimicrobial resistance*. Med Mycol 2020; 58(7): 896-905.
- <sup>101</sup> Bruinenberg M, Pijlman J, Van Agtmaal M, Sleiderink J, Van Eekeren N. *Verspreidingsroutes van residuen van gewasbeschermingsmiddelen in krachtvoer op melkveebedrijven en de mogelijke effecten hiervan op het voedselaanbod voor weidevogels*. Bunnik: Louis Bolk Instituut, 2021.
- <sup>102</sup> Kennedy MC, Glass CR, Fustinoni S, Moretto A, Mandic-Rajcevic S, Riso P, et al. *Testing a cumulative and aggregate exposure model using biomonitoring studies and dietary records for Italian vineyard spray operators*. Food Chem Toxicol 2015; 79: 45-53.
- <sup>103</sup> Gooijer YM, Hoftijser GW, Lageschaar LCC, Oerlemans A, Scheepers PTJ, Kivits CM, et al. *Research on exposure of residents to pesticides in the Netherlands - OBO flower bulbs*. Utrecht: Utrecht University, IRAS, 2019.
- <sup>104</sup> Ottenbros I, Lebret E, Huber C, Lommen A, Antignac JP, Cupr P, et al. *Assessment of exposure to pesticide mixtures in five European countries by a harmonized urinary suspect screening approach*. Int J Hyg Environ Health 2023; 248: 114105.
- <sup>105</sup> Rocha MF, Alencar LP, Paiva MA, Melo LM, Bandeira SP, Ponte YB, et al. *Cross-resistance to fluconazole induced by exposure to the agricultural azole tetraconazole: an environmental resistance school?* Mycoses 2016; 59(5): 281-290.
- <sup>106</sup> Berger S, El Chazli Y, Babu AF, Coste AT. *Azole Resistance in Aspergillus fumigatus: A Consequence of Antifungal Use in Agriculture?* Front Microbiol 2017; 8: 1024.
- <sup>107</sup> Dalhoff AA, Levy SB. *Does use of the polyene natamycin as a food preservative jeopardise the clinical efficacy of amphotericin B? A word of concern*. Int J Antimicrob Agents 2015; 45(6): 564-567.
- <sup>108</sup> Streekstra H, Verkennis AE, Jacobs R, Dekker A, Stark J, Dijksterhuis J. *Fungal strains and the development of tolerance against natamycin*. Int J Food Microbiol 2016; 238: 15-22.
- <sup>109</sup> Dalhoff A. *For Debate: May the Use of the Polyene Macrolide Natamycin as a Food Additive Foster Emergence of Polyene-Resistance in Candida Species?* Clin Microbiol 2017; 6(4): 1000287.
- <sup>110</sup> Dalhoff A. *Does the use of antifungal agents in agriculture and food foster polyene resistance development? A reason for concern*. J Glob Antimicrob Resist 2018; 13: 40-48.
- <sup>111</sup> Lo HJ, Tsai SH, Chu WL, Chen YZ, Zhou ZL, Chen HF, et al. *Fruits as the vehicle of drug resistant pathogenic yeasts*. J Infect 2017; 75(3): 254-262.





- <sup>112</sup> Yadav A, Jain K, Wang Y, Pawar K, Kaur H, Sharma KK, et al. *Candida auris on Apples: Diversity and Clinical Significance*. mBio 2022; 13(2): e0051822.
- <sup>113</sup> Yadav V, Heitman J. *On Fruits and Fungi: A Risk of Antifungal Usage in Food Storage and Distribution in Driving Drug Resistance in Candida auris*. mBio 2022; 13(3): e0073922.
- <sup>114</sup> Glushakova A, Kachalkin A, Rodionova E. *The role of fruits as reservoirs for resistant and virulent strains of opportunistic yeasts*. World J Microbiol Biotechnol 2023; 39(11): 313.
- <sup>115</sup> Chen YZ, Tseng KY, Wang SC, Huang CL, Lin CC, Zhou ZL, et al. *Fruits are vehicles of drug-resistant pathogenic Candida tropicalis*. Microbiol Spectr 2023; 11(6): e0147123.
- <sup>116</sup> Dunne K, Hagen F, Pomeroy N, Meis JF, Rogers TR. *Intercountry Transfer of Triazole-Resistant Aspergillus fumigatus on Plant Bulbs*. Clin Infect Dis 2017; 65(1): 147-149.
- <sup>117</sup> Hagiwara D. *Isolation of azole-resistant Aspergillus fumigatus from imported plant bulbs in Japan and the effect of fungicide treatment*. J Pestic Sci 2020; 45(3): 147-150.
- <sup>118</sup> Nakano Y, Tashiro M, Urano R, Kikuchi M, Ito N, Moriya E, et al. *Characteristics of azole-resistant Aspergillus fumigatus attached to agricultural products imported to Japan*. J Infect Chemother 2020; 26(10): 1021-1025.
- <sup>119</sup> Nenoff P, Verma SB, Ebert A, Suss A, Fischer E, Auerswald E, et al. *Spread of Terbinafine-Resistant Trichophyton mentagrophytes Type VIII (India) in Germany-“The Tip of the Iceberg?”*. J Fungi (Basel) 2020; 6(4): 207.
- <sup>120</sup> Chowdhary A, Singh A, Kaur A, Khurana A. *The emergence and worldwide spread of the species Trichophyton indotineae causing difficult-to-treat dermatophytosis: A new challenge in the management of dermatophytosis*. PLoS Pathog 2022; 18(9): e1010795.
- <sup>121</sup> Uehara S, Takahashi Y, Iwakoshi K, Nishino Y, Wada K, Ono A, et al. *Isolation of azole-resistant Aspergillus spp. from food products*. Med Mycol 2024; 62(4): myae026.
- <sup>122</sup> Bosetti D, Neofytos D. *Invasive Aspergillosis and the Impact of Azole-resistance*. Curr Fungal Infect Rep 2023: 1-10.
- <sup>123</sup> De Francesco MA. *Drug-Resistant Aspergillus spp.: A Literature Review of Its Resistance Mechanisms and Its Prevalence in Europe*. Pathogens 2023; 12(11): 1305.
- <sup>124</sup> Zhou D, Korfanty GA, Mo M, al. e. *Extensive Genetic Diversity and Widespread Azole Resistance in Greenhouse Populations of Aspergillus fumigatus in Yunnan, China*. mSphere 2021; 6(1): e00066-21.
- <sup>125</sup> van Ingen J, van der Lee HA, Rijs TA, Zoll J, Leenstra T, Melchers WJ, et al. *Azole, polyene and echinocandin MIC distributions for wild-type, TR34/L98H and TR46/Y121F/T289A Aspergillus fumigatus isolates in the Netherlands*. J Antimicrob Chemother 2015; 70(1): 178-181.
- <sup>126</sup> Fakhim H, Badali H, Dannaoui E, Nasirian M, Jahangiri F, Raei M, et al. *Trends in the Prevalence of Amphotericin B-Resistance (AmBR) among*



- Clinical Isolates of Aspergillus Species*. J Mycol Med 2022; 32(4): 101310.
- <sup>127</sup> Reichert-Lima F, Lyra L, Pontes L, Moretti ML, Pham CD, Lockhart SR, et al. *Surveillance for azoles resistance in Aspergillus spp. highlights a high number of amphotericin B-resistant isolates*. Mycoses 2018; 61(6): 360-365.
- <sup>128</sup> da Fonseca LMM, Braga VF, Tonani L, Grizante Bariao PH, Nascimento E, Martinez R, et al. *Surveillance of Amphotericin B and Azole Resistance in Aspergillus Isolated from Patients in a Tertiary Teaching Hospital*. J Fungi (Basel) 2023; 9(11): 1070.
- <sup>129</sup> Ashu EE, Korfanty GA, Samarasinghe H, Pum N, You M, Yamamura D, et al. *Widespread amphotericin B-resistant strains of Aspergillus fumigatus in Hamilton, Canada*. Infect Drug Resist 2018; 11: 1549-1555.
- <sup>130</sup> Fan Y, Korfanty GA, Xu J. *Genetic Analyses of Amphotericin B Susceptibility in Aspergillus fumigatus*. J Fungi (Basel) 2021; 7(10): 860.
- <sup>131</sup> Buil JB, Snelders E, Denardi LB, Melchers WJG, Verweij PE. *Trends in Azole Resistance in Aspergillus fumigatus, the Netherlands, 1994-2016*. Emerg Infect Dis 2019; 25(1): 176-178.
- <sup>132</sup> Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB). *NethMap 2023 Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands*. Leiden: SWAB, 2023.
- <sup>133</sup> Jensen RH, Johansen, H.K. Soes, L.M., et al. *Posttreatment Antifungal Resistance among Colonizing Candida Isolates in Candidemia Patients: Results from a Systematic Multicenter Study*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2016; 60(3): 1500-1508.
- <sup>134</sup> Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. *Invasive candidiasis*. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 18026.
- <sup>135</sup> Wang Y, Fan X, Wang H, Kudinha T, Mei YN, Ni F, et al. *Continual Decline in Azole Susceptibility Rates in Candida tropicalis Over a 9-Year Period in China*. Front Microbiol 2021; 12: 702839.
- <sup>136</sup> Escribano P, Guinea J. *Fluconazole-resistant Candida parapsilosis: A new emerging threat in the fungi arena*. Front Fungal Biol 2022; 3: 1010782.
- <sup>137</sup> Trevijano-Contador N, Torres-Cano A, Carballo-Gonzalez C, Puig-Asensio M, Martin-Gomez MT, Jimenez-Martinez E, et al. *Global Emergence of Resistance to Fluconazole and Voriconazole in Candida parapsilosis in Tertiary Hospitals in Spain During the COVID-19 Pandemic*. Open Forum Infect Dis 2022; 9(11): ofac605.
- <sup>138</sup> Fekkar A, Blaize M, Bougle A, Normand AC, Raelina A, Kornblum D, et al. *Hospital outbreak of fluconazole-resistant Candida parapsilosis: arguments for clonal transmission and long-term persistence*. Antimicrob Agents Chemother 2021; 65(5): e02036-20.
- <sup>139</sup> Brassington P, Klefisch F-R, Graf B, Pfüller R, Kurzai O, Walther G, et al. *Genomic reconstruction of an azole-resistant Candida parapsilosis*



- outbreak and the creation of a multilocus sequence typing scheme.* medRxiv 2024: doi: 10.1101/2024.1102.1122.24302918.
- <sup>140</sup> Govrins M, Lass-Flörl C. *Candida parapsilosis complex in the clinical setting.* Nat Rev Microbiol 2024; 22(1): 46-59.
- <sup>141</sup> Ning Y, Xiao M, Perlin DS, Zhao Y, Lu M, Li Y, et al. *Decreased echinocandin susceptibility in Candida parapsilosis causing candidemia and emergence of a pan-echinocandin resistant case in China.* Emerg Microbes Infect 2023; 12(1): 2153086.
- <sup>142</sup> Daneshnia F, de Almeida Junior JN, Ilkit M, Lombardi L, Perry AM, Gao M, et al. *Worldwide emergence of fluconazole-resistant Candida parapsilosis: current framework and future research roadmap.* Lancet Microbe 2023; 4(6): e470-e480.
- <sup>143</sup> Meijer EFJ, Voss, A., Meis, J.F. *Candida auris: huidige inzichten.* Ned Tijdschr Med Microbiol 2022; 30(2): 61-66.
- <sup>144</sup> Kohlenberg A, Monnet DL, Plachouras D, Candida auris survey collaborative group. *Increasing number of cases and outbreaks caused by Candida auris in the EU/EEA, 2020 to 2021.* Euro Surveill 2022; 27(46): pii=2200846.
- <sup>145</sup> Geremia N, Brugnaro P, Solinas M, Scarparo C, Panese S. *Candida auris as an Emergent Public Health Problem: A Current Update on European Outbreaks and Cases.* Healthcare (Basel) 2023; 11(3): 425.
- <sup>146</sup> Leonhard SE, Chong GM, Foudraine DE, Bode LGM, Croughs P, Popping S, et al. *Proposal for a screening protocol for Candida auris colonization.* J Hosp Infect 2024; 146: 31-36.
- <sup>147</sup> Mukherjee PK, Leidich SD, Isham N, Leitner I, Ryder NS, Ghannoum MA. *Clinical Trichophyton rubrum strain exhibiting primary resistance to terbinafine.* Antimicrob Agents Chemother 2003; 47(1): 82-86.
- <sup>148</sup> Buil JB, Bronckers I, Driessen RJB, Do Nguyen Dan T, Melchers WJG, Verweij PE. *[Terbinafine resistance explains treatment failure in a patient with tinea corporis].* Ned Tijdschr Geneesk 2021; 165: D5009.
- <sup>149</sup> Sacheli R, Hayette MP. *Antifungal Resistance in Dermatophytes: Genetic Considerations, Clinical Presentations and Alternative Therapies.* J Fungi (Basel) 2021; 7(11): 983.
- <sup>150</sup> Saunte DML, Pereiro-Ferreiros M, Rodriguez-Cerdeira C, Sergeev AY, Arabatzis M, Prohic A, et al. *Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe: take care or it may become endemic.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2021; 35(7): 1582-1586.
- <sup>151</sup> Moreno-Sabater A, Normand AC, Bidaud AL, Cremer G, Foulet F, Brun S, et al. *Terbinafine Resistance in Dermatophytes: A French Multicenter Prospective Study.* J Fungi (Basel) 2022; 8(3): 220.
- <sup>152</sup> Shen JJ, Arendrup MC, Verma S, Saunte DML. *The Emerging Terbinafine-Resistant Trichophyton Epidemic: What Is the Role of Antifungal Susceptibility Testing?* Dermatology 2022; 238(1): 60-79.
- <sup>153</sup> Uhrlass S, Verma SB, Graser Y, Rezaei-Matehkolaei A, Hatami M, Schaller M, et al. *Trichophyton indotineae-An Emerging Pathogen Causing Recalcitrant Dermatophytoses in India and Worldwide-A Multidimensional Perspective.* J Fungi (Basel) 2022; 8(7): 757.



- <sup>154</sup> Jabet A, Normand AC, Brun S, Dannaoui E, Bachmeyer C, Piarroux R, et al. *Trichophyton indotineae, from epidemiology to therapeutic*. J Mycol Med 2023; 33(3): 101383.
- <sup>155</sup> Kruithoff C, Gamal A, McCormick TS, Ghannoum MA. *Dermatophyte Infections Worldwide: Increase in Incidence and Associated Antifungal Resistance*. Life 2024; 14: 1.
- <sup>156</sup> Canete-Gibas CF, Mele J, Patterson HP, Sanders CJ, Ferrer D, Garcia V, et al. *Terbinafine-Resistant Dermatophytes and the Presence of Trichophyton indotineae in North America*. J Clin Microbiol 2023; 61(8): e0056223.
- <sup>157</sup> Caplan AS, Chaturvedi S, Zhu Y, Todd GC, Yin L, Lopez A, et al. *Notes from the Field: First Reported U.S. Cases of Tinea Caused by Trichophyton indotineae - New York City, December 2021-March 2023*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2023; 72(19): 536-537.
- <sup>158</sup> Jabet A, Brun S, Normand AC, Imbert S, Akhoundi M, Dannaoui E, et al. *Extensive Dermatophytosis Caused by Terbinafine-Resistant Trichophyton indotineae, France*. Emerg Infect Dis 2022; 28(1): 229-233.
- <sup>159</sup> Kneepkens E. *Nieuwe - veelal therapieresistente - huidschimmel rukt op*. Medisch Contact - laatste nieuws 16 mei 2023.
- <sup>160</sup> Snelders E, van der Lee HA, Kuijpers J, Rijs AJ, Varga J, Samson RA, et al. *Emergence of azole resistance in Aspergillus fumigatus and spread of a single resistance mechanism*. PLoS Med 2008; 5(11): e219.
- <sup>161</sup> Pfaller MA, Carvalhaes CG, Deshpande LM, Rhomberg PR, Castanheira M. *In Vitro Activity of Isavuconazole and Other Mould-Active Azoles against Aspergillus fumigatus with and without CYP51 Alterations*. J Fungi (Basel) 2023; 9(6): 608.
- <sup>162</sup> Pfaller MA, Carvalhaes CG, Rhomberg PR, Deshpande LM, Castanheira M. *Trends in the activity of mold-active azole agents against Aspergillus fumigatus clinical isolates with and without cyp51 alterations from Europe and North America (2017-2021)*. J Clin Microbiol 2024; 62(2): e0114123.
- <sup>163</sup> Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. *Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida Species From 1997-2016*. Open Forum Infect Dis 2019; 6(Suppl 1): S79-S94.
- <sup>164</sup> Verweij P, Brüggemann R, Meis J, Van de Veerdonk F. *Resistente schimmel is onderschat probleem*. Medisch Contact 2018; 15(12 april): 18-21.
- <sup>165</sup> Fang W, Wu J, Cheng M, Zhu X, Du M, Chen C, et al. *Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments*. J Biomed Sci 2023; 30(1): 42.
- <sup>166</sup> Wickes BL, Wiederhold NP. *Molecular diagnostics in medical mycology*. Nat Commun 2018; 9(1): 5135.
- <sup>167</sup> Chong GM, van der Beek MT, von dem Borne PA, Boelens J, Steel E, Kampinga GA, et al. *PCR-based detection of Aspergillus fumigatus Cyp51A mutations on bronchoalveolar lavage: a multicentre validation*



- of the AsperGenius assay(R) in 201 patients with haematological disease suspected for invasive aspergillosis. J Antimicrob Chemother* 2016; 71(12): 3528-3535.
- <sup>168</sup> Lestrade PP, Bentvelsen RG, Schauwvlieghe A, Schalekamp S, van der Velden W, Kuiper EJ, et al. *Voriconazole Resistance and Mortality in Invasive Aspergillosis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. Clin Infect Dis* 2019; 68(9): 1463-1471.
- <sup>169</sup> Resendiz-Sharpe A, Mercier T, Lestrade PPA, van der Beek MT, von dem Borne PA, Cornelissen JJ, et al. *Prevalence of voriconazole-resistant invasive aspergillosis and its impact on mortality in haematology patients. J Antimicrob Chemother* 2019; 74(9): 2759-2766.
- <sup>170</sup> Verweij PE, Ananda-Rajah M, Andes D, Arendrup MC, Bruggemann RJ, Chowdhary A, et al. *International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant Aspergillus fumigatus. Drug Resist Updat* 2015; 21-22: 30-40.
- <sup>171</sup> van der Linden JW, Jansen RR, Bresters D, Visser CE, Geerlings SE, Kuijper EJ, et al. *Azole-resistant central nervous system aspergillosis. Clin Infect Dis* 2009; 48(8): 1111-1113.
- <sup>172</sup> Daneshnia F, Hilmioglu-Polat S, Ilkit M, Fuentes D, Lombardi L, Binder U, et al. *Whole-genome sequencing confirms a persistent candidaemia clonal outbreak due to multidrug-resistant Candida parapsilosis. J Antimicrob Chemother* 2023; 78(6): 1488-1494.
- <sup>173</sup> Verma SB, Panda S, Nenoff P, Singal A, Rudramurthy SM, Uhrlass S, et al. *The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: III. Antifungal resistance and treatment options. Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2021; 87(4): 468-482.
- <sup>174</sup> Mushtaq S, Faizi N, Amin SS, Adil M, Mohtashim M. *Impact on quality of life in patients with dermatophytosis. Australas J Dermatol* 2020; 61(2): e184-e188.
- <sup>175</sup> Halonen K, Haenen A, Biesheuvel M, de Greeff S. *Antimicrobial use in long-term care facilities in the Netherlands - Poster. Bilthoven: RIVM, 2022. <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2021-10/Poster%20ICPIC%202021%20Antimicrobial%20use%20in%20long-term%20care%20facilities%20in%20the%20Netherlands.pdf>.*
- <sup>176</sup> Seifert K. *The hidden kingdom of fungi - Exploring the Microscopic World in Our Forests, Homes, and Bodies. Vancouver: Greystone Books; 2022.*
- <sup>177</sup> Sipiczki M, Tap RM. *Candida vulturna pro tempore sp. nov., a dimorphic yeast species related to the Candida haemulonii species complex isolated from flowers and clinical sample. Int J Syst Evol Microbiol* 2016; 66(10): 4009-4015.
- <sup>178</sup> de Jong AW, Al-Obaid K, Mohd Tap R, Gerrits van den Ende B, Groenewald M, Joseph L, et al. *Candida khanbhai sp. nov., a new clinically relevant yeast within the Candida haemulonii species complex. Med Mycol* 2023; 61(2): myad009.



- <sup>179</sup> Du H, Bing J, Xu X, Zheng Q, Hu T, Hao Y, et al. *Candida vulturna* Outbreak Caused by Cluster of Multidrug-Resistant Strains, China. *Emerg Infect Dis* 2023; 29(7): 1425-1428.
- <sup>180</sup> Casadevall A, Kontoyiannis DP, Robert V. *On the Emergence of Candida auris: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds*. *mBio* 2019; 10(4): e01397-01319.
- <sup>181</sup> Casadevall A. *Climate change brings the specter of new infectious diseases*. *J Clin Invest* 2020; 130(2): 553-555.
- <sup>182</sup> Casadevall A. *Global warming could drive the emergence of new fungal pathogens*. *Nat Microbiol* 2023; 8(12): 2217-2219.
- <sup>183</sup> Steffen H, Bosch C, Wolfaardt G, Botha A. *Rising environmental temperatures and polluted surface waters: the prelude to the rise of mycoses in South Africa*. *Water SA* 2022; 48(2): 199-216.
- <sup>184</sup> Korfanty G, Heifetz E, Xu J. *Assessing thermal adaptation of a global sample of Aspergillus fumigatus: Implications for climate change effects*. *Front Public Health* 2023; 11: 1059238.
- <sup>185</sup> Money NP. *Fungal thermotolerance revisited and why climate change is unlikely to be supercharging pathogenic fungi (yet)*. *Fungal Biology* 2024; 128: 1638-1641.
- <sup>186</sup> Misseri G, Ippolito M, Cortegiani A. *Global warming “heating up” the ICU through Candida auris infections: the climate changes theory*. *Crit Care* 2019; 23(1): 416.
- <sup>187</sup> Ellwanger JH, Chies JAB. *Candida auris emergence as a consequence of climate change: Impacts on Americas and the need to contain greenhouse gas emissions*. *Lancet Reg Health Am* 2022; 11: 100250.
- <sup>188</sup> Frias-de-Leon MG, Garcia-Salazar E, del Rocio Reyes-Montes M, al. e. *Opportunistic yeast infections and climate change: the emergence of Candida auris*. Editor: Frias-de-Leon MG. *The impact of climate change on fungal diseases*: 161-179. Springer; 2022.
- <sup>189</sup> Garcia-Bustos V, Cabanero-Navalon MD, Ruiz-Gaitan A, Salavert M, Tormo-Mas MA, Peman J. *Climate change, animals, and Candida auris: insights into the ecological niche of a new species from a One Health approach*. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29(7): 858-862.
- <sup>190</sup> Swaminathan A, Lucas RM, Harley D, McMichael AJ. *Will Global Climate Change Alter Fundamental Human Immune Reactivity: Implications for Child Health?* *Children (Basel)* 2014; 1(3): 403-423.
- <sup>191</sup> FAO. *Pesticides use and trade 1990–2021*. Rome Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2023.
- <sup>192</sup> Shattuck A, Werner M, Mempel F, Dunivin Z, Galt R. *Global pesticide use and trade database (GloPUT): New estimates show pesticide use trends in low-income countries substantially underestimated*. *Global Environmental Change* 2023; 81: 102693.
- <sup>193</sup> Compendium voor de leefomgeving. *Afzet van gewasbeschermingsmiddelen 2011-2021*. CBS, PBL, RIVM, WUR, 2023. <https://www.clo.nl/indicatoren/nl001523-afzet-van-gewasbeschermingsmiddelen-2011-2021>. Geraadpleegd: 2 maart 2024.



- <sup>194</sup> LNV. *Toekomstvisie gewasbescherming 2030, naar weerbare planten en teeltsystemen*. Den Haag: Ministerie van LNV, 2019.
- <sup>195</sup> Parlement en Raad van de Europese Unie. *Voorstel voor een verordening van het Europees Parlement en de Raad inzake het duurzaam gebruik van gewasbeschermingsmiddelen en tot wijziging van Verordening (EU) 2021/2115*. Brussel: Parlement en Raad van de Europese Unie, 2022.
- <sup>196</sup> Mohring N, Ingold K, Kudsk P, Martin-Laurent F, Niggli U, Siegrist M, et al. *Pathways for advancing pesticide policies*. Nat Food 2020; 1(9): 535-540.
- <sup>197</sup> Candel J, Pe'er G, Finger R. *Science calls for ambitious European pesticide policies*. Nat Food 2023; 4(4): 272.
- <sup>198</sup> Lefebvre M, Langrell, S.R.H., Gomez-y-Paloma S. *Incentives and policies for integrated pest management in Europe: a review*. Agron Sustain Dev 2015; 35: 27-45.
- <sup>199</sup> Lee R, den Uyl, R, Runhaar, H. *Assessment of policy instruments for pesticide use reduction in Europe; Learning from a systematic literature review*. Crop protection 2019; 126: 104929.
- <sup>200</sup> Tiktak A, Bleeker A, Boezeman D, van Dam J, van Eerdt M, Franken R, et al. *Geïntegreerde gewasbescherming nader beschouwd - Tussenevaluatie van de nota Gezonde Groei, Duurzame Oogst*. Den Haag: Planbureau voor de Leefomgeving, 2019.
- <sup>201</sup> Sellier A, Khaska S, Le Gal La Salle C. *Assessment of the occurrence of 455 pharmaceutical compounds in sludge according to their physical and chemical properties: A review*. J Hazard Mater 2022; 426: 128104.
- <sup>202</sup> Gezondheidsraad. *Gevaarlijke stoffen in een circulaire economie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2018; 2018/10.
- <sup>203</sup> Vanreppelen G, Wuyts J, Van Dijck P, Vandecruys P. *Sources of Antifungal Drugs*. J Fungi (Basel) 2023; 9(2): 171.
- <sup>204</sup> Ivanov M, Ciric A, Stojkovic D. *Emerging Antifungal Targets and Strategies*. Int J Mol Sci 2022; 23(5): 2756.
- <sup>205</sup> Hoenigl M, Sprute R, Egger M, Arastehfar A, Cornely OA, Krause R, et al. *The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin*. Drugs 2021; 81(15): 1703-1729.
- <sup>206</sup> McCarty TP, Pappas PG. *Antifungal Pipeline*. Front Cell Infect Microbiol 2021; 11: 732223.
- <sup>207</sup> Snijdelaar K, Jansen, A., Brüggemann, R. *Nieuwe antifungale therapieën*. Ned Tijdschr Med Microbiol 2022; 30(2): 54-60.
- <sup>208</sup> Wiederhold N. *Pharmacodynamics, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectrum of Activity of New Antifungal Agents*. J Fungi (Basel) 2022; 8: 857.
- <sup>209</sup> Lamoth F. *Novel Therapeutic Approaches to Invasive Candidiasis: Considerations for the Clinician*. Infect Drug Resist 2023; 16: 1087-1097.
- <sup>210</sup> Wiederhold NP. *Review of the Novel Investigational Antifungal Olorofim*. J Fungi (Basel) 2020; 6(3): 122.



- <sup>211</sup> van Rhijn N, Storer ISR, Birch M, Oliver JD, Bottery MJ, Bromley MJ. *Aspergillus fumigatus strains that evolve resistance to the agrochemical fungicide ipflufenquin in vitro are also resistant to olorofim*. Nat Microbiol 2024; 9(1): 29-34.
- <sup>212</sup> Bottery MJ, van Rhijn N, Chown H, Rhodes JH, Celia-Sanchez-B.N., Brewer MT, et al. *Elevated mutation rates in the multi-azole resistant Aspergillus fumigatus clade drives rapid evolution of antifungal resistance*. bioRxiv 2023: doi: 10.1101/2023.1112.1105.570068.
- <sup>213</sup> Higashimura N, Hamada A, Ohara T, Sakurai S, Ito H, Banba S. *The target site of the novel fungicide quinofumelin, Pyricularia oryzae class II dihydroorotate dehydrogenase*. J Pestic Sci 2022; 47(4): 190-196.
- <sup>214</sup> He B, Hu Y, Wang W, Yan W, Ye Y. *The Progress towards Novel Herbicide Modes of Action and Targeted Herbicide Development*. Agronomy 2022; 12: 2792.
- <sup>215</sup> Kang IH, Emptage RP, Kim SI, Gutteridge S. *A Novel mechanism of herbicide action through disruption of pyrimidine biosynthesis*. Proc Natl Acad Sci U S A 2023; 120(48): e2313197120.
- <sup>216</sup> Shaw KJ, Ibrahim AS. *Fosmanogepix: A Review of the First-in-Class Broad Spectrum Agent for the Treatment of Invasive Fungal Infections*. J Fungi (Basel) 2020; 6(4): 239.
- <sup>217</sup> Hatamoto M, Aizawa R, Kobayashi Y, Fujimura M. *A novel fungicide aminopyrifin inhibits GWT-1 protein in glycosylphosphatidylinositol-anchor biosynthesis in Neurospora crassa*. Pestic Biochem Physiol 2019; 156: 1-8.
- <sup>218</sup> Environmental Protection Agency, Department of Health and Human Services, Department of Agriculture. *Concept Note: Soliciting Feedback from Stakeholders on the Structure of a Proposed Framework to Assess the Risk to the Effectiveness of Human and Animal Drugs Posed by Certain Antibacterial or Antifungal Pesticides*. Washington D.C.: EPA, 2023; EPA Docket ID No.: EPA-HQ-OPP-2023-0445. <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2023-0445-0001>. Geraadpleegd: 10-5-2024.
- <sup>219</sup> Europese Commissie. *2004/129/EG: Beschikking van de Commissie van 30 januari 2004 betreffende de niet-opneming van bepaalde werkzame stoffen in bijlage I bij Richtlijn 91/414/EEG van de Raad en de intrekking van de toelating voor gewasbeschermingsmiddelen die deze stoffen bevatten*. Publicatieblad van de Europese Unie 2004; Nr. L. 037 van 10/02/2004: 0027-0031.
- <sup>220</sup> ECDC, ECHA, EEA, EFSA, EMA. *Cross-agency knowledge for One Health action - Joint statement by European Union Agencies*. Solna - Helsinki - Kopenhagen - Parma - Amsterdam: European Centre for Disease Prevention and Control, European Chemicals Agency, European Environment Agency, European Food Safety Authority, European Medicines Agency, 13 November 2023.
- <sup>221</sup> ECDC, ECHA, EEA, EFSA, EMA. *Cross-agency One Health task force framework for action*. Solna - Helsinki - Kopenhagen - Parma - Amsterdam: European Centre for Disease Prevention and Control,





- European Chemicals Agency, European Environment Agency, European Food Safety Authority, European Medicines Agency, 2024.
- <sup>222</sup> Armstrong-James D. *Antifungal chemotherapies and immunotherapies for the future*. *Parasite Immunol* 2023; 45(2): e12960.
- <sup>223</sup> Kumar R, Srivastava, V. *Application of anti-fungal vaccines as a tool against emerging anti-fungal resistance*. *Frontiers in Fungal Biology* 2023; 4: 1241539.
- <sup>224</sup> Loh JT, Lam KP. *Fungal infections: Immune defense, immunotherapies and vaccines*. *Adv Drug Deliv Rev* 2023; 196: 114775.
- <sup>225</sup> Fernandes CM, Normile TG, Fabri J, Brauer VS, de SAGR, Frases S, et al. *Vaccination with Live or Heat-Killed Aspergillus fumigatus DeltasglA Conidia Fully Protects Immunocompromised Mice from Invasive Aspergillosis*. *mBio* 2022; 13(5): e0232822.
- <sup>226</sup> Rayens E, Rabacal W, Willems HME, Kirton GM, Barber JP, Mousa JJ, et al. *Immunogenicity and protective efficacy of a pan-fungal vaccine in preclinical models of aspergillosis, candidiasis, and pneumocystosis*. *PNAS Nexus* 2022; 1(5): pgac248.
- <sup>227</sup> Oever JT, Netea MG. *The bacteriome-mycobiome interaction and antifungal host defense*. *Eur J Immunol* 2014; 44(11): 3182-3191.
- <sup>228</sup> Chow EWL, Pang LM, Wang Y. *Impact of the host microbiota on fungal infections: New possibilities for intervention?* *Adv Drug Deliv Rev* 2023; 198: 114896.
- <sup>229</sup> Gezondheidsraad. *Vervolgadvies gewasbescherming en omwonenden*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2020; 2020/10.
- <sup>230</sup> *Verslag (ongecorrigeerd stenogram) van een commissiedebat. De vaste commissie voor Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking en de vaste commissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport hebben op 4 april 2024 overleg gevoerd met mevrouw Dijkstra, minister voor Medische Zorg, en de heer Van Leeuwen, minister voor Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking, over Mondiale gezondheidsstrategie. Verslag TKO 2023-2024 2024.*
- <sup>231</sup> Sociaaleconomische Raad. *Gezond opgroeien, wonen en werken. Naar een structurele gezondheidsaanpak en bestrijding van sociaal-economische gezondheidsverschillen*. Den Haag: SER, 2023; Advies 23/07.



## Commissie en geraadpleegd deskundigen<sup>a</sup>

### Samenstelling Commissie Signalering gezondheid en milieu voor het advies *Resistentie ondermijnt behandeling schimmelinfecties*:

- prof. dr. ir. E. Lebrecht, emeritus hoogleraar Environmental health impact assessment, Institute for Risk Assessment Sciences, Universiteit Utrecht, *voorzitter*
- prof. dr. L. van de Grift, hoogleraar internationale geschiedenis in relatie tot het milieu, Departement Geschiedenis en Kunstgeschiedenis, Universiteit Utrecht
- dr. P.J. van den Hazel, zelfstandig medisch milieukundige, arts maatschappij en gezondheid (niet praktiserend)
- prof. dr. M. Huijbregts, hoogleraar Integrated Environmental Assessment, Faculty of Science, Radboud Universiteit, Nijmegen
- prof. dr. ir. H. van Lente, hoogleraar Science and Technology Studies, Universiteit Maastricht
- prof. dr. J.P. van der Sluijs, hoogleraar algemene wetenschapstheorie van de natuurwetenschappen, Universiteit van Bergen, Noorwegen
- dr. E. Snelders, universitair docent, laboratorium voor Erfelijkheidslcer, Plantenwetenschappen, Wageningen UR  
dr. Y.M.R. Vendrig-de Punder, assistent-hoogleraar UMC Utrecht, Julius Centrum, afdeling Public Health; arts Maatschappij + Gezondheid, Medische milieukunde, KNMG
- prof. dr. ir. F. de Vocht, hoogleraar epidemiologie en volksgezondheid, Population Health Sciences, University of Bristol, United Kingdom

- prof. dr. F. Hagen, groepsleider medische mycologie, hoogleraar Fungal Functional Diversity, Westerdijk Fungal Biodiversity Institute, Utrecht (een instituut van de KNAW), *structureel geraadpleegd deskundige*
- prof. dr. P.E. Verweij, arts-microbioloog, hoogleraar klinische mycologie, Radboudumc, Nijmegen, en expert schimmelinfecties, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige*
- prof. dr. A.P. van Wezel, hoogleraar Environmental Ecology en wetenschappelijk directeur IBED (Instituut voor Biodiversiteit en Ecosysteemdynamiek), Universiteit van Amsterdam, *structureel geraadpleegd deskundige*

### Waarnemers<sup>a</sup>:

- drs. E. Haan, IenW, Den Haag
- drs. M.A. Hoorweg, VWS, Den Haag

### Secretarissen:

- dr. H.F.G. van Dijk, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. F.J.M. Mölenberg, Gezondheidsraad, Den Haag

<sup>a</sup> Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Resistentie ondermijnt de behandeling van schimmelinfecties.  
Den Haag: Gezondheidsraad 2024; publicatienr. 2024/10.

Auteursrecht voorbehouden

