

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

> Retouradres Postbus 1 3720 BA Bilthoven

Aan de Directeur-Generaal van de
Volksgezondheid
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
drs. A. Berg
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG
2500EJ20350

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

Ons kenmerk
058/2017 LCI AT/MtW/AM

Behandeld door

Datum 21 november 2017
Onderwerp Adviesbrief n.a.v. deskundigenberaad azolenresistente *Aspergillus fumigatus*

Bijlage
Deelnemerslijst
deskundigenberaad

Geachte mevrouw Berg,

Zoals aangekondigd heb ik op 29 september 2017 een deskundigenberaad belegd over azolenresistente *Aspergillus fumigatus*. Er zijn signalen dat resistentie van de schimmel *A. fumigatus* een toenemend probleem oplevert in de individuele patiëntenzorg en dit rechtvaardigt een nadere beoordeling van het mogelijke gevaar voor de algemene volksgezondheid. Onderdeel van die beoordeling is het creëren van een helder beeld van het probleem op basis van landelijke surveillance, van informatie vanuit de kliniek, en de mogelijke rol van blootstelling in het milieu.

Tijdens dit beraad is door (medisch) specialisten op het gebied van medische microbiologie, infectiologie, longziekten, infectieziektebestrijding en genetica, en door deskundigen van het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) en de Centra voor Voeding, Preventie en Zorg (VPZ) en Veiligheid Stoffen en Producten (VSP) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) de huidige stand van zaken op het gebied van azolenresistente *A. fumigatus* besproken. Hieronder volgt een samenvatting van dit beraad, gevolgd door de adviezen.

Samenvatting

Achtergrond

A. fumigatus is een schimmelsoort die veelvuldig voorkomt in het milieu. Het inademen van de sporen van de schimmel leidt bij gezonde mensen zelden tot problemen, maar voor een beperkte groep patiënten met specifieke risicofactoren kan een invasieve infectie met deze schimmel (invasieve aspergillose) zeer ernstig of dodelijk verlopen.

In een eerder deskundigenberaad - Invasieve *Aspergillus fumigatus*-infecties en de ontwikkeling van azolenresistentie, dd. 15 oktober 2010 - werd het belang benadrukt van een complexe omgevingsstudie. Een deel van dit onderzoek is verricht, maar nog niet openbaar. Hierover zal te zijner tijd een rapport verschijnen. In dit rapport zullen de specifieke milieucondities en de soorten locaties die het ontstaan, het vermeerderen en de verspreiding van azolenresistentiemutaties in *A. fumigatus* faciliteren ('hotspots') beschreven worden. Ook zullen door een expertgroep maatregelen geadviseerd worden om het ontstaan en verspreiding van resistentie zo veel mogelijk te beperken. De vraag hoe de *A. fumigatus* van een 'hotspot' naar patiënt gaat, is nog onbeantwoord en dient in het vervolg te worden opgepakt.

Klinische implicaties van azolenresistente Aspergillus fumigatus

Patiënten met ernstig onderliggend lijden, zoals transplantatie- en hematologiepatiënten, IC-patiënten en personen met een specifieke aangeboren afweerstoornis zoals CGD, kunnen invasieve aspergillose ontwikkelen, een beeld dat gepaard gaat met een hoge mortaliteit zowel bij azolengevoelige als bij azolenresistente stammen. Echter, er zijn patiëntengroepen waarbij resistente stammen een aanzienlijk hogere mortaliteit kunnen veroorzaken, zo bleek uit een cohortstudie in twee klinische centra. De 90-dagensterfte van patiënten die niet op de IC waren opgenomen, was 11% in de azolengevoelige groep versus 50% in de azolenresistente groep; de klinische conditie van de patiënten is hierbij waarschijnlijk wel een belangrijke factor van betekenis. Omdat dit geen gerandomiseerd onderzoek betreft is de betekenis van het verschil in sterfte niet eenvoudig te duiden.

Een groot probleem bij de resistente aspergillose, *naast de behandeling*, is de diagnostiek. Er is behoefte aan verbetering van de testen omdat de huidige testen nog onvoldoende betrouwbaar zijn. Bij een hoge *A. fumigatus*-load is de kans het grootst om de resistentie te vinden, maar in alle andere gevallen blijft het uitermate moeilijk om de resistentie vast te stellen.

Recent is de SWAB-richtlijn voor 'The management of invasive fungal infections' herzien. In deze conceptrichtlijn wordt benadrukt dat in alle gevallen een poging gedaan moet worden om te weten of er sprake is van een aspergillusinfectie. Als er geen kweek is, is een resistentie-PCR van belang. Er komen dan vier mogelijkheden naar voren: resistentie onbekend, sensitief, resistent en gemengd (sensitief en resistent). Met name voor de laatste groep (gemengd) wordt een nieuw behandelbeleid (dubbeltherapie) voorgesteld. Daarmee wordt veel meer en veel breder behandeld.

Actuele situatie op basis van surveillance

Om de impact van azolenresistentie te monitoren is surveillance van essentieel belang. ISIS-AR (Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie) lijkt een ideaal middel om de azolenresistente *A. fumigatus* adequaat in beeld te krijgen, maar het systeem is primair gericht op routinediagnostiek vanuit de Nederlandse medisch microbiologische laboratoria en gaat uit van positieve kweken met antibiogram, hetgeen bij *A. fumigatus* lang niet altijd beschikbaar is. De selectie van de patiëntenpopulaties is niet uniform, hetgeen deels komt doordat de klinische diagnose (*A. fumigatus*-infectie "mogelijk", "vermoedelijk", "bevestigd") niet altijd microbiologisch bevestigd kan worden. Ook ontbreekt in de huidige ISIS-AR relevante informatie zoals moment van kweekafname, eventuele voorbehandeling en informatie over klinische conditie. Daarom wordt voor de huidige surveillance naast ISIS-AR gebruik gemaakt van andere informatiebronnen zoals de surveillance vanuit het Expertisecentrum Schimmelinfecties Radboudumc/CWZ (opgenomen in Nethmap) en ad hoc studies naar azolenresistente *A. fumigatus*.

De huidige surveillance omvat gegevens over azolenresistente *A. fumigatus* van vijf academische centra in Nederland (gebaseerd op positieve *A. fumigatus*-kweken). Het percentage resistente *A. fumigatus* lijkt op basis hiervan toe te nemen van 7,6% in 2013 naar 12,9% in 2016. De cijfers zijn evenwel lastig te interpreteren, want zowel binnen de centra als over de jaren heen fluctueren ze sterk. Binnen sommige centra is een piek te zien doordat bijvoorbeeld een andere patiëntengroep werd geselecteerd (hematologie, transplantatiegeneeskunde, IC-patiënten). Dit geeft vertekening van de prevalentie.

Geconcludeerd wordt dat de huidige surveillance niet voldoet en dat het antwoord op de vraag hoe deze te verbeteren afhangt van de vraagstelling(en) die het surveillancesysteem geacht wordt te beantwoorden.

Datum

21 november 2017

Ons kenmerk

058/2017 LCI AT/MtW/AM

Consequenties voor de volksgezondheid en voor de patiënt

De azolenresistente *A. fumigatus* is niet een public health probleem in die zin dat ieder willekeurig individu direct gevaar loopt ziek te worden. Echter de azolenresistente *A. fumigatus* komt deels uit het milieu, als gevolg van menselijk handelen, en daarmee is het wel een publiek probleem.

De azolenresistente *A. fumigatus* is primair een bedreiging voor de individuele gezondheid van een kleine groep patiënten met onderliggend lijden die behandeld wordt in de tweede en derde lijn. De kosten in deze gespecialiseerde patiëntenzorg (onder meer vanwege dubbeltherapie) zijn relatief hoog.

Het aanpakken van de bron van azolenresistentie is van groot belang. De causale relatie tussen het gebruik van azolen in het milieu en het optreden van resistentie bij patiënten is evenwel nog niet eenduidig en definitief gelegd. Voor nu kan geconcludeerd worden dat er zowel binnen het domein milieu als binnen het medische domein zuinig moet worden omgegaan met het gebruik van azolen.

Datum

21 november 2017

Ons kenmerk

058/2017 LCI AT/MtW/AM

Advies

Het deskundigenberaad adviseert om de volgende stappen te ondernemen:

- Het is van belang om een landelijke surveillance op te zetten die antwoord geeft op de vragen rond de azolenresistente *A. fumigatus* en die gericht is op specifieke patiëntengroepen. Het systeem dient een betrouwbaar inzicht te geven in de omvang van het probleem, inzicht te geven in het verloop van en trends in invasieve azolenresistente *A. fumigatus* bij de patiënt. Het systeem moet in staat zijn het effect van gepleegde interventies te kunnen monitoren.
- Het CIb kan het initiatief nemen om een 'expertgroep surveillance' samen te stellen met brede inbreng uit het veld (meerdere klinische centra en een veterinaire expert). Aanvang van de activiteiten vóór het komende influenzaseizoen is wenselijk.
- Een ander advies is om op korte termijn te komen tot een goede en betrouwbare diagnostische moleculaire test. Het Radboudumc (referentielaboratorium) kan gevraagd worden hierin het initiatief te nemen. De betrokken specialismen en laboratoria kunnen daarna door bestaande structuren ((Lab)Inf@ct) geïnformeerd worden over de diagnostiek en (kiem)surveillance van *A. fumigatus*.
- Genoemde vervolgstappen kunnen deels vanuit de bestaande financiële middelen bekostigd worden; voor de verbeterde diagnostiek en surveillance is wellicht aanvullende financiering nodig. Ik zal u daarover na uitwerking daarvan separaat berichten.

Tot een nadere mondelinge toelichting ben ik altijd bereid.

Hoogachtend,

Prof.dr. J.T. van Dissel
Directeur CIb

Bijlage 1. Deelnemerslijst

Bijlage: deelnemerslijst deskundigenberaad

Deelnemerslijst deskundigenberaad azolenresistente *Aspergillus fumigatus*, 29 september 2017

Prof.dr. J.T. van Dissel (voorzitter)
Directeur Centrum Infectieziektebestrijding
RIVM, CIb

Dr. A. Timen (secretaris)
Hoofd Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, arts infectieziektebestrijding
RIVM, CIb, LCI

Dr. I. Bronsveld
Longarts
UMC Utrecht, NVALT

Drs. I.M. van Disseldorp
Arts infectieziektebestrijding
GGD Hollands Midden

Prof.dr. E.J. Kuijper
Hoogleraar experimentele bacteriologie
LUMC, afd. Medische Microbiologie

Dr.ir. I.M. van der Lubben
Programmamanager ABR
RIVM, CIb, ABR

Dr. W. Melchers
Hoofd Moleculaire Diagnostiek
Radboudumc, afd. Medische Microbiologie

Dr. M. Montforts
Senior beleidsmedewerker Centrum Veiligheid Stoffen en Producten
RIVM, VSP, Milieurisico's van Stoffen en Producten

Dr. J. van Paassen
Intensivist
LUMC, afd. Intensive Care

Dr. A. Rietveld
Senior wetenschappelijk medewerker Centrum Voeding Preventie en Zorg
RIVM, VPZ, Voedselveiligheid

Dr. A.F. Schoffelen
Centrum Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten
RIVM, CIb, EPI, Antimicrobiële resistentie en Zorggerelateerde infecties

Prof.Dr. P.E. Verweij
Hoogleraar klinische mycologie
Radboudumc, afd. Medische Microbiologie

Dr. M.J.M. te Wierik
Arts M&G, infectieziektebestrijding
RIVM, CIb, LCI, Preventie en Bestrijding

Bijlage: deelnemerslijst deskundigenberaad

Dr. J.W. van 't Wout

Internist

MC Haaglanden, LUMC

Prof.Dr. B.J. Zwaan

Professor Wageningen University & Research

WUR, Departement Plantenwetenschappen, Laboratorium voor Erfelijkheidslcer

A.E. Meiberg MSc (notulist)

Beleidsadviseur infectieziektebestrijding

RIVM, CIb, LCI, Preventie en Bestrijding
