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

Resistente schimmelinfecties door het gebruik van dezelfde antischimmelstoffen bij mensen en landbouwgewassen

RIVM-briefrapport 2025-0135
A.W. de Jong

Resistente schimmelinfecties door het gebruik van dezelfde antischimmelstoffen bij mensen en landbouwgewassen

RIVM-briefrapport 2025-0135

Colofon

© RIVM 2025
Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2025-0135

A.W. de Jong (auteur), RIVM

Contact:
Auke de Jong
Centrum Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en laboratorium Surveillance (IDS)
auke.de.jong@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Landbouw, Visserij, Voedselzekerheid en Natuur in het kader van project 10B.4.3.

Dit is een uitgave van:
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Resistente schimmelinfecties door het gebruik van dezelfde antischimmelstoffen bij mensen en landbouwgewassen

Mensen kunnen ziek worden van schimmels, zoals *Aspergillus fumigatus* en *Candida*. De stoffen in medicijnen tegen deze schimmels werken steeds vaker minder goed (resistentie), waardoor mensen met deze schimmelinfecties moeilijker zijn te behandelen. Een schimmelinfectie is vaak onschuldig maar kan ook levensbedreigend zijn. Vooral bij mensen met een zwak immuunsysteem, zoals bij kanker, aids of mensen met een donororgaan.

Bepaalde stoffen tegen schimmels (vooral azolen) worden niet alleen als medicijn voor mensen gebruikt, maar ook door landbouwbedrijven om schimmelziekten bij hun gewassen te voorkomen. Bekend is dat schimmels op gewassen resistent kunnen worden door dit gebruik. Schimmels die resistent zijn geworden in deze omgeving, zijn daarna ook ongevoelig voor vergelijkbare medicijnen bij mensen (kruisresistentie).

Kruisresistentie voor azolen is al aangetoond bij de schimmel *Aspergillus fumigatus*. Een infectie met deze schimmel is hierdoor bij mensen moeilijker te behandelen. En dat terwijl azolen hiervoor veel worden gebruikt. Dat gebeurt omdat ze vaak beter werken dan andere medicijnen. Ook kunnen ze in de vorm van een pil worden toegediend en is geen infuus nodig.

Volgens het RIVM zijn er aanwijzingen dat kruisresistentie ook kan optreden bij verschillende soorten *Candida*. Zo zijn er resistente *Candida's* in het milieu gevonden. Verder blijkt er een kans te zijn dat ook nieuwe soorten antischimmelstoffen zowel in de landbouw als voor mensen kunnen worden gebruikt, wat ook weer tot kruisresistentie bij schimmels kan leiden. Denk aan zogeheten orotomiden en oxazolen.

Het is dus belangrijk te voorkomen dat schimmels resistent worden tegen stoffen in antischimmelmiddelen, zowel voor de volksgezondheid als voor de productie van voedsel. Het RIVM raadt aan om bij de goedkeuring van antischimmelstoffen voor de landbouw, aandacht te hebben voor kruisresistentie. Tot nu wordt de kans hierop niet meegewogen.

Ook wordt aanbevolen het gebruik van antischimmelmiddelen, waar mogelijk, in de landbouw te beperken en bepaalde stoffen alleen voor mensen te gebruiken. Verder is meer onderzoek nodig. Onder andere naar hoe resistente schimmels vanuit de omgeving patiënten in het ziekenhuis weten te infecteren.

Het RIVM deed dit onderzoek in opdracht van het ministerie van Landbouw, Visserij, Voedselzekerheid en Natuur (LVVN).

Kernwoorden: schimmelziekteverwekkers, fungiciden, kruisresistentie

Synopsis

Resistant fungal infections due to use of the same antifungals for humans and crops

Some fungi, such as *Aspergillus fumigatus* and *Candida*, can make people ill. The substances in medicines against these fungi, which are known as antifungals, are increasingly less effective (due to resistance), as a consequence of which people with fungal infections are more difficult to treat. Most fungal infections are innocent, but some can be life-threatening. People with weakened immune systems, such as cancer and AIDS patients or carriers of transplant organs, are particularly at risk.

Certain antifungals (mainly azoles) are not only used in medicines for humans, but also by farmers to prevent fungal diseases in their crops. It is known that fungi on crops can become resistant as a result of this use. From then on, fungi that have become resistant in such an environment are also resistant to similar medicines for humans (cross-resistance).

Cross-resistance to azoles has already been demonstrated in the fungus *Aspergillus fumigatus*. This makes an infection with this fungus more difficult to treat in humans, particularly because azoles are commonly used for this. The reason for this is that they are often more effective than other medicines. Moreover, they can be administered in tablet form without the need for an IV drip.

According to RIVM, there are indications that several *Candida* species may also become cross-resistant. For example, resistant *Candida* have been found in the environment. There also appears to be a chance that new types of antifungals will be used on both crops and in medicines for humans, which may again lead to cross-resistance in fungi. Examples of these new types are orotomides and oxazoles.

It is therefore important to prevent fungi from becoming resistant to antifungals, both for public health and for food production. RIVM recommends being mindful of cross-resistance when assessing antifungals for approval for use on crops. The risk of cross-resistance in fungal pathogens is not currently considered.

RIVM also recommends limiting the use of antifungals on crops as much as possible and using certain antifungals only in medicines for humans. Additionally, more research is needed, among other things into how resistant fungi from the environment are able to infect patients in hospital.

RIVM conducted this research on behalf of the Ministry of Agriculture, Fisheries, Food Security and Nature.

Keywords: fungal pathogens, fungicides, cross-resistance

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Introductie — 11

2 Achtergrond — 13
2.1 Resistentieselectie van schimmels in het milieu — 13
2.1.1 Resistentieselectie in Aspergillus fumigatus — 13
2.1.2 Resistentieselectie in Candida-schimmels — 14
2.2 De risico's van (kruis)resistentie — 14

3 Aanpak — 17

4 Risico's op kruisresistentie veroorzaakt door azolenfungiciden in *Candida* — 19
4.1 Omgevingsroute voor resistentieselectie in *Candida* — 19
4.2 Kruisresistentierisico's in *Candida* — 20

5 Risico's op kruisresistentie door niet-azolenfungiciden in *Aspergillus fumigatus* en *Candida* — 23
5.1 Biociden — 24
5.2 Polyenen — 25
5.3 Pyrimidine analogen — 25
5.4 Orotomiden — 26
5.5 Oxazolen — 26

6 Risico's van resistentieselectie middels fungiciden en biociden exclusief voor de landbouw — 29

7 Discussie en conclusies — 31
7.1 Kruisresistentierisico's bij *Candida* — 31
7.2 Kruisresistentierisico's van niet azolen-fungiciden — 32
7.2.1 Risico's van duaal gebruik van bestaande klassen antifungale stoffen — 32
7.2.2 Risico's van duaal gebruik nieuwe klasse antifungale stoffen — 33
7.2.3 Risico's van fungiciden exclusief gebruikt in de landbouw — 34
7.3 Conclusies — 34

8 Aanbevelingen — 37
8.1 Toetsingskader aanbevelingen — 37
8.2 Algemene aanbevelingen — 38

Dankbetuiging — 41

Referenties — 43

Bijlage 1 Zoekstrategie en Prisma diagram voor PICO-vraag 1 — 51

Bijlage 2 Zoekstrategie en Prisma diagram voor PICO-vraag 2 — 54

Samenvatting

Resistentie tegen antischimmelmiddelen vormt een groeiend probleem voor de volksgezondheid en voedselzekerheid. Recente rapporten wijzen uit dat het gebruik van azolenfungiciden in de landbouw bijdraagt aan de ontwikkeling van kruisresistentie bij de schimmelziekteverwekker *Aspergillus fumigatus*, waardoor behandeling van schimmelinfecties bij mensen wordt bemoeilijkt. Deze bevindingen roepen de vraag op of er ook kruisresistentierisico's zijn door het gebruik van andere klassen fungiciden en in andere schimmelziekteverwekkers dan *A. fumigatus*. Dit rapport brengt, in opdracht van het Ministerie van Landbouw, Visserij, Voedselzekerheid en Natuur (LVVN), de aanvullende risico's op kruisresistentie in kaart voor zowel *A. fumigatus* als *Candida*, met bijzondere aandacht voor het gebruik van niet-azolenfungiciden.

Via systematisch literatuuronderzoek is vastgesteld dat:

- *Candida*-soorten wijdverspreid zijn in het milieu en kruisresistentie kunnen ontwikkelen na blootstelling aan azolenfungiciden. Hierdoor is een omgevingsroute van resistente stammen uit de omgeving naar de kliniek een reëel risico.
- Er naast azolen ook duaal gebruik is van andere klassen fungiciden. Met name duaal gebruik van nieuwe klassen stoffen zoals orotomiden vormt een groot risico op kruisresistentie in *A. fumigatus*.
- Combineren van verschillende klassen fungiciden kan leiden tot multiresistente stammen, waardoor het risico op kruisresistentie toeneemt en de effectiviteit van bestaande middelen verder onder druk komt te staan.

Beleidsmatige aanbevelingen:

- Neem het risico op kruisresistentie expliciet mee in de goedkeuringsprocedure van nieuwe (landbouw)fungiciden. Ontwikkel hiervoor gestandaardiseerde en gevalideerde toetsingsprotocollen en referentiepanels van schimmelziekteverwekkers.
- Stimuleer het opzetten van monitoring- en surveillancesystemen voor resistente schimmels in zowel de kliniek als het milieu, met bijzondere aandacht voor *Candida* en *Aspergillus* soorten.
- Doe aanvullend onderzoek naar de rol van biociden bij kruisresistentie in schimmelziekteverwekkers.
- Beperk het duaal gebruik van antifungale stoffen waar mogelijk en overweeg het reserveren van bepaalde stoffen exclusief voor medisch gebruik.

Het rapport onderstreept het belang van een integrale *One Health*-benadering, waarbij volksgezondheid, landbouwpraktijk en milieu gezamenlijk worden meegenomen in het beleid rondom het gebruik van fungiciden.

1 Introductie

In 2024 en 2025 verschenen diverse nationale en internationale rapporten (zoals van de *European Food Safety Authority* (EFSA) [1], de Deense *Environmental Protection Agency* [2] en de Gezondheidsraad [3]) waarin werd gewezen op toenemende resistentie bij schimmels. Het gebruik van azolen als fungiciden in de landbouw lijkt een belangrijke rol te spelen bij de ontwikkeling van deze resistentie. Met name voor de klinisch relevante schimmelziekteverwekker *Aspergillus fumigatus* is een sterke relatie aangetoond tussen het gebruik van azolenfungiciden en het ontstaan van kruisresistentie tegen klinische azolen. Deze kruisresistentie onderstreept het belang van een adequaat toetsingskader bij de goedkeuring van (nieuwe) landbouwfungiciden, om resistentie tegen humane geneesmiddelen te voorkomen.

Door de sterke focus op de azolenproblematiek bij *A. fumigatus* is er maar beperkt aandacht besteed aan de mogelijke risico's op kruisresistentie door het gebruik van andere klassen fungiciden. Bovendien neemt de resistentie bij andere schimmelpathogenen, waaronder de klinisch veelvoorkomende *Candida*-gisten, eveneens toe. De vraag is dus of andere klassen van fungiciden eenzelfde risico op kruisresistentie geven als de azolen, en of het gebruik van landbouwfungiciden en biociden ook bijdraagt aan de opkomst van resistentie bij *Candida*.

Dit rapport, geschreven in opdracht van LVVN, beschrijft de risico's op kruisresistentie bij zowel *A. fumigatus* als *Candida*. Middels een systematisch literatuuronderzoek is de actuele kennisbasis omtrent kruisresistentie bij *A. fumigatus* en *Candida* in kaart gebracht. Aangezien kruisresistentie door het gebruik van azolen en de omgevingsroute reeds uitgebreid zijn beschreven voor *A. fumigatus*, ligt de focus hier met name op het risico op kruisresistentie bij *A. fumigatus* door niet-azolenfungiciden. Voor *Candida* is zowel de rol van azolenfungiciden als die van andere klassen fungiciden onderzocht, evenals de mogelijke omgevingsroutes waarlangs resistente *Candida*-stammen de kliniek kunnen bereiken.

2 Achtergrond

2.1 Resistentieselectie van schimmels in het milieu

De belangrijkste factor voor het ontstaan van resistentie bij schimmels is de populatiegrootte, aangezien een grote populatie de schimmel in staat stelt genetische variatie te creëren via verschillende voortplantingswijzen (i.e. klonaal of seksueel) [4]. Spontane mutaties kunnen dominant worden binnen de populatie wanneer een specifieke selectiedruk aanwezig is, mits de mutaties niet gepaard gaan met een belangrijk verlies aan fitness/gezondheid. Uiteindelijk kunnen zo nieuwe clades of zelfs nieuwe soorten ontstaan. Aangezien de meeste schimmels in het milieu voorkomen, lijkt het potentieel voor selectiedruk op resistentie vrijwel onbeperkt wanneer fungiciden die werkzaam zijn tegen deze schimmels worden geïntroduceerd.

2.1.1 Resistentieselectie in Aspergillus fumigatus

In de afgelopen decennia is toenemende resistentie tegen medicijnen waargenomen bij *A. fumigatus*. Deze schimmel is een belangrijke veroorzaker van diverse schimmelinfecties in mens en dier, waaronder levensbedreigende invasieve infecties. Deze infecties ontstaan doordat de sporen van *A. fumigatus* die we inademen, in staat zijn te ontkiemen en uit te groeien met een ernstige longinfectie tot gevolg. Uit onderzoek blijkt overtuigend dat het milieu een cruciale rol speelt bij de selectie van resistentie in *A. fumigatus (beschreven in: EFSA rapport* [1]). Dit is niet geheel onverwacht aangezien *A. fumigatus* wereldwijd wordt aangetroffen, bij voorkeur groeiend op rottend plantaardig materiaal. Het is aangetoond dat gunstige groeiomstandigheden voor deze schimmel ervoor kunnen zorgen dat zijn leefomgeving verandert in een '*hotspot'* voor resistentieselectie wanneer fungiciden aanwezig zijn die werkzaam zijn tegen deze medisch belangrijke schimmel [1]. Milieugerelateerde resistentieselectie bij *A. fumigatus* wordt beschouwd als een onbedoeld neveneffect, aangezien de schimmel geen plantpathogeen is en daarom niet het doelwit is van het gebruik van azolenfungiciden.

Uit het onderzoek naar resistentie bij *A. fumigatus* zijn verschillende factoren naar voren gekomen die erop wijzen dat resistentieselectie in het milieu plaatsvindt:

- **De aanwezigheid van azolenresistente *schimmel* in patiënten die nooit eerder zijn behandeld met azolen.** Hoewel resistentieselectie kan plaatsvinden in de patiënt tijdens behandeling met medische azolen, wijst resistentie bij azolen-naïeve patiënten op een bron buiten de patiënt [5].
- **Beperkte variatie in resistentiemechanismen die worden aangetroffen bij patiënten met azolenresistente schimmel**. Bij resistente invasieve aspergillose worden voornamelijk de '*tandem repeat*' mutaties TR_{34}/L98H en TR_{46}/Y121F/T289A in het CYP51-gen aangetroffen. Dit staat in contrast met resistentie die zich tijdens azolentherapie in de gastheer ontwikkelt: in die gevallen zien we juist een grote variatie aan resistentiemutaties, die meestal uit puntmutaties bestaan [6].

- **Kruisresistentie tussen medische antifungale stoffen en fungiciden**. Dit kan bijvoorbeeld bestaan uit resistentie tegen medische azolen in isolaten afkomstig uit het milieu, of uit resistentie tegen azolenfungiciden in klinische isolaten, of beide. Veel van de *A. fumigatus* isolaten met de karakteristieke *tandem repeat* resistentiemutaties blijken ook hoge resistentie te vertonen tegen niet-azolenfungiciden, wat een achtergrond van blootstelling in de landbouw verder onderstreept [7].
- **Een genetische link tussen milieugerelateerde azolenresistente populaties en klinische isolaten**. Onderzoek in *A. fumigatus* heeft een sterke genetische link aangetoond tussen resistente isolaten in het milieu en in patiënten [8,9].

2.1.2 Resistentieselectie in Candida-schimmels

Naast *A. fumigatus* is er groeiend bewijs dat resistentie ook bij andere schimmels aan het toenemen is. Hieronder vallen ook *Candida* soorten [10]. Na *A. fumigatus* zijn *Candida* de meest voorkomende oorzaak van levensbedreigende invasieve schimmelinfecties [11]. *Candida* zijn gisten die normaal aanwezig kunnen zijn in de darm en op de huid, maar in bijzondere omstandigheden in de bloedbaan terecht kunnen komen en daar ernstige infecties veroorzaken. Er vindt een geleidelijke verschuiving plaats van *C. albicans* als de primaire veroorzaker van *Candida*-infecties naar andere, vaak meer resistente *Candida*-soorten [12,13]. De wereldwijde opkomst van de multiresistente soort *C. auris* is een van de meest zorgwekkende voorbeelden [14]. Daarnaast wordt verworven resistentie tegen antischimmelstoffen zoals fluconazol en flucytosine steeds vaker gemeld voor de meest voorkomende *Candida*-pathogenen, waaronder *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis* [12,15,16].Of de toenemende resistentie bij *Candida* ook verklaard kan worden middels een omgevingsroute zoals die van *A. fumigatus* is minder goed beschreven. Toch zijn er aanwijzingen dat ook bij *Candida* verschillende factoren zoals die hierboven beschreven voor *A. fumigatus* een rol spelen. Deze zullen uitgebreid worden beschreven in hoofdstuk 4.

2.2 De risico’s van (kruis)resistentie

De voortdurende afhankelijkheid van fungiciden voor de wereldwijde voedselproductie en het ontstaan van resistentie tegen antischimmelstoffen bij meerdere schimmelpathogenen vragen om actie. Wanneer deze fungiciden hetzelfde werkingsmechanisme hebben als humane geneesmiddelen (vaak ‘duaal gebruik’ genoemd), is kruisresistentie een reëel risico [17]. Uiteindelijk komt hierdoor de effectiviteit van de behandeling van patiënten met schimmelinfecties in het gedrang. Er zijn slechts een zeer beperkt aantal klassen van geneesmiddelen beschikbaar om schimmels te bestrijden. Dit komt voort uit de gelijkenis tussen schimmelcellen en humane cellen (beide eukaryoten). Hierdoor is het zeer uitdagend om een aangrijpingspunt te vinden dat de schimmel cel doodt maar de menselijke cel ongemoeid laat. Kruisresistentie tussen fungiciden en antischimmel-geneesmiddelen beperkt dit arsenaal verder.

In het afgelopen decennium zijn slechts vier nieuwe antischimmelstoffen goedgekeurd als medicijn (waarvan twee voor ernstige invasieve infecties). Daarnaast zijn er momenteel slechts negen stoffen in klinische ontwikkeling, waarvan er maar drie een nieuw werkingsmechanisme hebben [18]. Enkele van deze nieuwe werkingsmechanismen worden ook ontwikkeld voor toepassingen in de gewasbescherming. Dit heeft geleid tot een discussie over het behoud van de klinische werkzaamheid van deze nieuwe stoffen [17,19]. Aan de andere kant staan de wereldwijde voedselzekerheid en voedselveiligheid (mycotoxinen) onder druk door de afgenomen gevoeligheid van schimmelplagen voor de huidige (azolen)fungiciden, waardoor ook nieuwe werkingsmechanismen nodig zijn in de landbouw [20,21]. Toepassing van fungiciden met verschillende, en dus ook nieuwe werkingsmechanismen, stimuleert de voortdurende selectie van multiresistente stammen, die geleidelijk een breed scala aan resistentiemechanismen tegen meerdere klassen fungiciden opbouwen [7]. Dit blijkt niet alleen te gebeuren bij plant-pathogene schimmels, maar ook bij medisch relevante schimmels die in contact komen met deze fungiciden (i.e *A. fumigatus* – zie sectie 2.1.1). Als gevolg hiervan wordt de ontwikkeling en inzet van effectieve antischimmelstoffen steeds ingewikkelder.

3 Aanpak

Voor de systematische literatuurzoektocht werd allereerst de onderzoeksvraag gespecificeerd volgens het PICO-model (zie bijlage 1 en 2). Dit leidde tot twee zoekopdrachten voor literatuur over 1) kruisresistentie in *Candida* en 2) kruisresistentie tegen niet-azolenfungiciden in *A. fumigatus*.

Vervolgens werd gezocht in PubMed, Embase, Scopus en Web of Science, gebruikmakend van relevante geselecteerde zoektermen in combinatie met MeSH-termen en de Booleaanse operatoren *AND* en *OR* (zie bijlage 1 en 2). Studies werden geselecteerd op basis van vooraf opgestelde in- en exclusiecriteria: zo lag de focus op kruisresistentie bij *A. fumigatus* op niet-azolen stoffen/middelen en voor *Candida* op zowel azolen als niet-azolen. Literatuur over kruisresistentie in plant-pathogenen en humane schimmelpathogenen anders dan *Candida* en *A. fumigatus* werd geëxcludeerd, evenals literatuur over experimentele therapieën met natuurlijke producten of combinaties van antifungale stoffen. De screening van relevante literatuur gebeurde met gebruik van ASReview, waarbij op basis van het doorlezen van de titel en abstract een selectie werd gemaakt [22]. Geselecteerde artikelen werden vervolgens beoordeeld op hun volledige tekst. Aanvullend werd gezocht naar relevante literatuur (i.e. '*snowballing*') door referentielijsten van de geselecteerde artikelen door te nemen en citerende artikelen te analyseren en ook van de daaruit relevante artikelen weer naar de referenties te kijken.

4 Risico's op kruisresistentie veroorzaakt door azolenfungiciden in *Candida*

Toenemende resistentie in *A. fumigatus* in patiënten met invasieve aspergillose leidde tot de ontdekking van een route van resistentieontwikkeling door blootstelling aan azolen in het milieu. Deze route is inmiddels zeer uitgebreid onderzocht en beschreven (zie hoofdstuk 2). Op vergelijkbare wijze is het afgelopen decennium een verschuiving zichtbaar in de epidemiologie van *Candida*. Enerzijds is er een opkomst van multiresistente nieuwe soorten, zoals *C. auris*; anderzijds wordt toenemende resistentie waargenomen bij veelvoorkomende veroorzakers van *Candida*-infecties, zoals *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* en *C. parapsilosis* [12,13]. Of hier ook een omgevingsroute een rol speelt is minder uitgebreid onderzocht dan voor *A. fumigatus*. Toch zijn ook voor *Candida* aanwijzingen voor een vergelijkbare route beschreven in de literatuur.

Het systematische literatuuronderzoek naar kruisresistentie in *Candida* (bijlage 1) leverde initieel 513 unieke artikelen op over kruisresistentie tegen azolen en niet-azolenfungiciden bij *Candida.* Na selectie middels ASReview [47] bleven in totaal 46 artikelen over. Beoordeling op volledige tekst, waarbij methodologische artikelen, reviews met dezelfde strekking en referenties en niet beschikbare artikelen werden geëxcludeerd, resulteerde in 38 artikelen. Samen met de 22 artikelen van de zoekopdracht over kruisresistentie in *A. fumigatus* tegen niet-azolenfungiciden (bijlage 2) en aanvullende handmatige analyse van relevante literatuur in de referentielijsten en citerende artikelen (snowballing) van deze artikelen leverde dit in totaal 87 artikelen op die gebruikt zijn voor het schrijven van dit rapport. In sectie 4.1 en 4.2 zal worden ingegaan op de huidige inzichten rondom de omgevingsroute voor resistentieselectie en het risico op kruisresistentie bij *Candida*.

4.1 Omgevingsroute voor resistentieselectie in *Candida*

In tegenstelling tot *A. fumigatus* zijn *Candida*'s zoals *C. albicans*, *C. tropicalis* en *C. glabrata* ook commensalen van zowel mens als dier. Dit betekent dat *Candida* kan overleven in en op de gastheer zonder ziekte te veroorzaken. *Candida* wordt met name op de huid en in het maag-darmstelsel aangetroffen. Wanneer het immuunsysteem van de gastheer verzwakt is, bijvoorbeeld door ziekte of het gebruik van immuun-onderdrukkende medicatie, kunnen *Candida* opportunistische (invasieve) infecties veroorzaken. Het gebruik van fluconazol als profylaxe in patiënten met een verhoogd risico op infectie, wordt gezien als de primaire oorzaak van resistentieselectie in *Candida* [23,24]. Toch wordt ook in toenemende mate azolenresistente *Candida* geïsoleerd uit patiënten die niet eerder zijn behandeld met azolen of andere antifungale stoffen [16,25,26]. Hier speelt een omgevingsroute mogelijk een rol. Ondanks dat *Candida* zich niet via de lucht kan verspreiden zoals *A. fumigatus*, komt ook *Candida* overal in het milieu voor. Er is een sterke link met bijvoorbeeld fruit en grond [27–32], maar ook in aquatische omgevingen (zowel zout als zoet water) wordt *Candida* aangetroffen [33,34]. Daarnaast vormen dieren ook een natuurlijk

reservoir voor *Candida*, inclusief vee zoals varkens, geiten, koeien en kippen [35–39].
Verschillende recente studies tonen aan dat in deze milieus ook resistente *Candida*-soorten worden aangetroffen. Zo zijn fluconazolresistente *C. tropicalis* en *C. albicans* geïsoleerd van fruit en uit vruchtensappen [27,28,40,41]. Daarnaast werd *C. auris* aangetroffen op appels, met als kanttekening dat dit alleen appels in de opslag betrof en niet verse ongeplukte appels [32]. Ook in de toplaag van o. a. landbouwpercelen behandeld met azolenfungiciden, werden verschillende klinisch relevante *Candida*-soorten gevonden, waaronder *C. albicans*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis*. In grondmonsters van deze percelen werden meerdere *C. albicans* isolaten met resistentie tegen fluconazol gevonden [42]. Bovendien kan ook vee een bron van (resistente) *Candida* vormen. Zo werden verschillende resistente isolaten van *C. albicans* en *C. tropicalis* aangetroffen in varkens, geiten en pluimvee [35,36]. Ook overwegend azolenresistente soorten zoals *C. glabrata* en *C. auris* worden gelinkt aan vogels [38,43]. Verder werden fluconazolresistente *C. tropicalis* en *C. parapsilosis* aangetroffen in een analyse van stedelijke grondmonsters [31]. Tenslotte lijkt ook in aquatische omgevingen selectie plaats te vinden voor resistente *Candida*. Via uitspoeling kunnen fungiciden in het oppervlaktewater terechtkomen. De detectie van verschillende soorten resistente *Candida*, waaronder *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* en *C. auris*, in rivieren, meren en kustwateren duidt ook hier op een mogelijke route voor resistentieontwikkeling door blootstelling aan azolenfungiciden [44–47].

4.2 Kruisresistentierisico's in *Candida*

Er is toenemend bewijs dat azolenfungiciden inderdaad kruisresistentie kunnen veroorzaken in *Candida*. Zo zijn fluconazolresistente *C. tropicalis* stammen geïsoleerd uit fruit en grond ook minder gevoelig voor azolenfungiciden zoals difenoconazool, tebuconazool en triadimenol (niet EU-goedgekeurd) [25,27,48]. Eenzelfde observatie is gemeld voor *C. albicans*: klinische stammen geïsoleerd uit HIV-positieve personen, die resistent waren tegen fluconazol, hadden ook een verminderde gevoeligheid voor azolenfungiciden [41]. Andersom hebben *C. albicans* stammen geïsoleerd uit landbouwgrond met resistentie tegen azolenfungiciden ook een verminderde gevoeligheid voor klinische azolen zoals fluconazol en voriconazol [42]. Tenslotte laten klinische resistente isolaten van *C. auris* een duidelijk patroon van kruisresistentie tegen azolenfungiciden zien [32]. Ook deze gist wordt in verschillende milieus aangetroffen zoals oppervlaktewater en op fruit [32,46,49]. Dit onderstreept de mogelijkheid dat selectie voor resistente *C. auris* ook in het milieu (deels) plaatsvindt.

Ontwikkeling / expressie van kruisresistentie in *Candida* is ook experimenteel aangetoond. Wanneer bijvoorbeeld *C. tropicalis* [50], *C. glabrata* [51] en *C. parapsilosis* [52,53] worden blootgesteld aan toenemende concentraties azolenfungiciden, neemt de gevoeligheid tegen klinische azolen (met name fluconazol) af. Deze studies beschrijven verschillende mechanismen die deze kruisresistentie veroorzaken. Zo laten resistente isolaten verhoogde expressie en activiteit van hun effluxpompen zien (CDR en MDR-typen) [52]. Deze overexpressie kan worden gekoppeld aan mutaties in de

transcriptiefactoren TAC1B en MRR1. Ook lijkt een meer overlappend mechanisme met dat van *A. fumigatus* aanwezig – namelijk mutaties in het ERG11 gen (CYP51 in *A. fumigatus*) die leiden tot overexpressie of verandering van het enzym, waardoor azolen minder werkzaam worden [53–55]. Een recente studie laat zien dat het introduceren van klinisch bekende resistentiemutaties in o.a ERG11, TAC1 en MRR1 (middels CRISP-Cas9) in gevoelige *C. parapsilosis* stammen leidt tot resistentie tegen zowel klinische azolen als azolenfungiciden [56]. Een andere analyse van bijna 4000 mutaties in het ERG11 gen van *C. albicans* toont dat meer dan duizend verschillende mutaties mogelijk zijn die resistentie veroorzaken tegen klinische azolen [54]. Slechts een klein deel van deze mutaties veroorzaakt een reductie in fitness. Dit onderstreept het risico op kruisresistentie aangezien resistente stammen met ERG11 mutaties geen selectief nadeel lijken te ondervinden en zich dus kunnen handhaven in de omgeving, ook wanneer de selectiedruk wegvalt. Tenslotte wordt ook aneuploïdie (variatie in het aantal chromosomen) vaak gemeld als resistentiemechanisme in *Candida* [57]. In *C. tropicalis* is aangetoond dat blootstelling aan tebuconazool dit kan veroorzaken. *C. tropicalis* stammen met deze ploïdie-variatie vertonen vervolgens kruisresistentie tussen tebuconazool en veelgebruikte klinische azolen [50].

Waar in *A. fumigatus* slechts een gelimiteerd aantal mutaties in het CYP51 gen gelinkt is aan resistentieontwikkeling in het milieu, is dat voor *Candida* niet duidelijk. Zoals hierboven beschreven zijn er verschillende mechanismen verantwoordelijk voor (kruis)resistentie tegen azolen in *Candida*. Of specifieke mutaties of resistentie mechanismen meer voorkomen in resistente isolaten uit het milieu zal verder moeten worden onderzocht.

Samenvattend lijken er ook voor *Candida* voldoende aanwijzingen voor een route van resistentieontwikkeling door blootstelling aan azolen in het milieu (tabel 1). Zo worden resistente *Candida* aangetroffen in onbehandelde patiënten. Bovendien is kruisresistentie aangetoond in meerdere klinisch relevante *Candida*-soorten waaronder *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* en *C. auris*. Het beperkte aantal surveillance studies maakt het lastig om een genetische link tussen milieugerelateerde azolenresistente populaties en klinische isolaten aan te tonen. Toch is ook hier toenemend bewijs voor, met name in *C. tropicalis* [27,34,40,48].

Tabel 1 Vergelijking van kruisresistentiefactoren in Aspergillus fumigatus en Candida ziekteverwekkers

Soort	**Resistentie in naïve gastheer**	**Beperkte variatie in mutaties**	**Kruis-resistentie gerapporteerd**	**Link tussen klinische- en omgevingsisolaten**
A. fumigatus	✓	✓	✓	✓
C. albicans	?	✗	✓	?
C. auris	✓	✗	✓	✓
C. parapsilosis	✓	✗	✓	?
C. tropicalis	✓	✗	✓	✓
C. glabrata	✓	✗	✓	?

5 Risico's op kruisresistentie door niet-azolenfungiciden in *Aspergillus fumigatus* en *Candida*

Momenteel worden klinisch voornamelijk vier klassen van antifungale stoffen gebruikt. Dit zijn (tri)azolen, echinocandines, polyenen en pyrimidine analogen. Het aantal beschikbare stoffen binnen deze klassen is zeer beperkt. De afgelopen 10 jaar zijn slechts 4 nieuwe antifungale stoffen, waarvan 1 echinocandine, 2 azolen, en 1 nieuwe stof (triterpenen) goedgekeurd voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties. Aanvullend zijn nog 9 stoffen in verschillende stadia van klinische ontwikkeling. Een aantal van deze stoffen zijn veelbelovend, zeker omdat zij 3 nieuwe klassen van antifungale stoffen vertegenwoordigen: de orotomiden, oxazolen en sideroforen.
Het duaal gebruik van azolen heeft veruit de meeste aandacht gekregen. Niettemin worden nog vele andere klassen van fungiciden ingezet in de landbouw. Een aantal van deze fungiciden hebben net als de azolen een werkingsmechanisme dat ook in klinische antifungale middelen wordt gebruikt (Tabel 2). In dit hoofdstuk zullen deze klassen en de mogelijke risico's van kruisresistentie door duaal gebruik worden uitgelicht. Hierbij wordt waar mogelijk toelichting gegeven over het specifieke risico voor *A. fumigatus* en *Candida.*

Het systematische literatuuronderzoek naar kruisresistentie bij *A. fumigatus* tegen niet-azolenfungiciden (bijlage 2) leverde initieel 189 unieke artikelen. Na selectie middels ASReview [47] bleven in totaal 27 artikelen over. Beoordeling op volledige tekst, waarbij methodologische artikelen, reviews met dezelfde strekking en referenties en niet beschikbare artikelen werden geëxcludeerd, resulteerde in 22 artikelen. Zoals aangegeven in hoofdstuk 4 werden middels aanvullende handmatige analyse van relevante literatuur in de referentielijsten en citerende artikelen (snowballing) in totaal 87 artikelen gevonden die gebruikt zijn voor het schrijven van dit rapport.

*Tabel 2 Werkingsmechanismen van antifungale stoffen, bijbehorende klassen en de mogelijkheid van duaal gebruik**

Werkings-mechanisme	**Klasse**	**Voorbeelden**		**Duaal gebruik**	**EU goedkeuring[a]**
		Klinisch	**Agrarisch**		
Sterol synthese remmers (DMIs)	Imidazolen	Clotrimazol Ketoconazol Miconazol Sulconazol	Imazalil Prochloraz	Ja	Ja Tot 2021
	Triazolen	Fluconazol Itraconazol Voriconazol Isavuconazol	Tebuconazool[b] Tetraconazool Propiconazool[b]	Ja	Ja Ja ja
		Opelconazol[c]	Piperazines	Mogelijk	Ja
	Tetrazolen	Oteseconazol	-	Nee	
	Allylamines	Terbinafine	-	Nee	
	Echinocandines	Caspofungine Micafungine	-	Nee	

Werkings-mechanisme	Klasse	Voorbeelden		Duaal gebruik	EU goedkeuring[a]
		Klinisch	Agrarisch		
Celwand biosynthese remmers		Anidulafungine Rezafungine			
	Carboxylzuur amiden	-	Mandipropamide	Nee	Ja
	Triterpenen	Ibrexafungerp	-	Nee	
Celmembraan disruptie	Polyenen	Amfotericine B Nystatine Natamycine	-	Nee	
	Fosforothiolaten	-	Iprobenfos	Nee	Nee
Nucleïnezuur metabolisme remmers	Pyrimidine analogen/ fenylamiden	Flucytosine Tavabarole	Metalaxyl	Mogelijk	Ja
	Orotomiden	Olorofim[c]	Ipflufenoquin Quinofumelin[c]	Ja	Lopend Nee
Cytoskelet en motoreiwitten	MBC fungiciden	-	Benomyl	Nee	Nee
Respiratie	Succinaat dehydrogenase remmers (SDHIs)	-	Fluxapyroxad Boscalid	Nee	Ja Ja
	QoIs	-	Azoxystrobine	Nee	
Eiwittransport remmers	Oxazolen	Fosmanogepix	Aminopyrifen[c]	Mogelijk	Nee

*overgenomen en aangepast van Fisher et al. 2024 [19]
[a] Van toepassing op de agrarische fungiciden – bron: EU Pesticides Database [58]
[b] Ook toegepast als biocide in verduurzaamd hout, verf en/of kit
[c] Nog in ontwikkeling

5.1 Biociden

In dit rapport is uiteindelijk de focus gelegd op het gebruik van fungiciden in de landbouw. Tijdens de literatuurstudie werd namelijk geen informatie gevonden over kruisresistentie en biociden die worden toegepast in bijvoorbeeld bouwmateriaal, kit en verf. Eerdere rapporten, opgesteld in opdracht van Rijkswaterstaat, hebben echter aangetoond dat azolen, waaronder tebuconazool en propiconazool, worden gebruikt voor de verduurzaming van hout [59]. Afval van geverfd hout (B-hout) en geïmpregneerd hout (C-hout), dat wordt verwerkt op biomassawerven, bevatte in sommige gevallen hoge percentages (tot 34%) azolenresistente *A. fumigatus* wat duidt op (kruis)resistentieselectie door het gebruik van biociden. Hierbij zijn wel enkele kanttekeningen te plaatsen. De hoge resistentie werd namelijk alleen aangetroffen bij fijn tot semi-fijn gemalen (rottend) houtafval. Op intact hout kan *A. fumigatus* nauwelijks tot niet groeien, waardoor resistentieselectie daar waarschijnlijk niet optreedt. Ook in het onlangs verschenen rapport van de Deense *Environmental Protection Agency* is het effect van biociden in verf en hout onderzocht [2]. Hieruit bleek opnieuw dat voornamelijk tebuconazool en propiconazool als biociden werden toegepast. Er werd een beperkt aantal van slechts 14 samples geanalyseerd, waarin 1,1% resistente *A. fumigatus* werd gedetecteerd. Deze lage resistentie lijkt opnieuw te maken te hebben met het feit dat alleen intact hout en grondsamples onder geverfde oppervlakten (denk

aan grond onder een houten schuurtje) werden geanalyseerd. Ook in deze samples vindt slechts beperkte groei van *A. fumigatus* plaats, waardoor resistentieselectie nauwelijks zal optreden. Dit betekent echter niet dat het gebruik van (azolen)biociden geen risico's met zich meebrengt; resistentieselectie kan mogelijk wel plaatsvinden, zoals geobserveerd bij de verwerking van verduurzaamd hout.

5.2 Polyenen

Het werkingsmechanisme van polyenen is nog steeds niet volledig beschreven, maar in het algemeen wordt aangenomen dat deze moleculen zich binden aan ergosterol en zo de celmembraan van de schimmel beschadigen [60]. Polyenen vormen de oudste klasse van antifungale stoffen met de ontdekking van nystatine in 1948. Amfotericine B werd enkele jaren later in 1953 ontdekt en vormt een van de belangrijkste stoffen voor de bestrijding van invasieve schimmelinfecties [18,60]. Desondanks worden polyenen ook toegepast als fungicide in niet-klinische toepassingen. Niet zozeer als agrarische fungicide, maar het gebruik als conserveringsmiddel voor voedingsmiddelen, waaronder gedroogde worst, yoghurt en kaas, is uitgebreid beschreven, met name voor natamycine (E235) [61–63]. Daarnaast wordt natamycine ook gebruikt in de Verenigde Staten om verschillende soorten fruit, waaronder citrusvruchten, te conserveren na de oogst [64]. Zowel natamycine als nystatine worden klinisch toegepast, voornamelijk voor de behandeling van fungale ooginfecties (keratitis) [65] en orale *Candida* infecties (spruw) [66], respectievelijk. Duaal gebruik van deze stoffen lijkt dus een risico te vormen voor kruisresistentie. Er zijn inderdaad aanwijzingen dat blootstelling aan lage concentraties natamycine tot verminderde gevoeligheid leidt in verschillende schimmelsoorten, waaronder *Candida* en *Aspergillus* soorten [67]. Echter lijkt dit effect beperkt en alleen *in vitro* plaats te vinden. Studies in omgevingen waar natamycine wordt toegepast (bij producenten van kaas en worst), laten geen verhoogde aanwezigheid van resistente schimmels inclusief gisten zien [68]. De *Joint FAO/WHO expert committee on food additives* (JECFA) concludeert dan ook in haar laatste rapport dat het gebruik van natamycine geen risico vormt voor de ontwikkeling van resistentie in klinisch relevante schimmels [69].

5.3 Pyrimidine analogen

Pyrimidine analogen fungeren als een alternatief substraat dat in de schimmelcel wordt opgenomen en omgezet in metabolieten die de DNA en RNA synthese verstoren [70]. Flucytosine (5FC) is een pyrimidine analoog die wordt ingezet voor de behandeling van invasieve gistinfecties veroorzaakt door o. a. *Candida* en cryptokokken. Monotherapie met 5FC leidt vaak tot resistentie, vandaar dat deze stof meestal wordt gecombineerd met bijvoorbeeld amfotericine B [71]. Recent onderzoek laat zien dat 5FC resistente *C. tropicalis* in opkomst is in Europa [15]. In Nederland blijkt 40% van de isolaten inmiddels resistent. Echter kan deze resistentie niet worden gekoppeld aan het gebruik van 5FC, aangezien deze stof in Nederland nauwelijks wordt voorgeschreven. Ondanks dat Europese en Nederlandse isolaten genetisch verwant lijken, is ook klonale verspreiding uitgesloten [15]. Bovendien vertonen resistente isolaten geen kruisresistentie met andere medische antifungale middelen waaronder azolen [15]. Er lijkt dus

sprake te zijn van een omgevingsroute van resistentieselectie. Hoewel 5FC niet buiten de kliniek wordt toegepast, is wel de mogelijkheid van kruisresistentie met het veel toegepaste fungicide metalaxyl gesuggereerd [19]. Metalaxyl heeft een zelfde werkingsmechanisme, waarin het ook de DNA en RNA synthese verstoort [72]. Of daadwerkelijk kruisresistentie met 5FC mogelijk is, blijft speculatief aangezien hier geen studies naar gedaan zijn.

5.4 Orotomiden

Een nieuwe klasse van antifungale stoffen zijn de orotomiden. Deze moleculen remmen het enzym dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) dat essentieel is voor de pyrimidine synthese [18]. Orotomiden zijn werkzaam tegen o.a. *Aspergillus* soorten, maar niet tegen gisten zoals *Candida* [73]. Olorofim is de eerste antifungale stof in deze klasse die in een traject voor goedkeuring zit voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties bij mensen [18]. Tegelijkertijd zijn ipflufenoquin en quinofumelin ontwikkeld. Dit zijn twee agrarische fungiciden met hetzelfde werkingsmechanisme. Ipflufenoquin is inmiddels goedgekeurd als agrarische fungicide voor gebruik in o.a de fruitteelt in verschillende landen, waaronder de Verenigde Staten, Australië en Japan. De beoordeling voor goedkeuring in Europa loopt momenteel nog [74,75]. Ipflufenoquin bindt aan dezelfde positie van het DHODH enzym als olorofim [76]. Hierdoor is kruisresistentie zeer waarschijnlijk. De eerste studies tonen dan ook aan dat blootstelling van *A. fumigatus* aan ipflufenoquin leidt tot mutaties in het DHODH gen, die kruisresistentie veroorzaken tegen zowel ipflufenoquin als olorofim [76,77]. Een aantal van deze mutaties hebben geen effect op de groei van *A. fumigatus* en lijken dus niet nadelig voor de schimmel zelf. Deze observatie onderstreept het risico van het duale gebruik van orotomiden, aangezien resistente stammen zich waarschijnlijk kunnen handhaven in het milieu door het ontbreken van een groeinadeel ten opzicht van wildtype stammen.

5.5 Oxazolen

Een tweede nieuwe klasse van antifungale stoffen zijn de oxazolen, die het enzym GWT1 (glycosylphosphatidylinositol (GPI)-*anchored wall transfer protein*) remmen. Dit enzym is betrokken bij de opbouw van de celwand. Remming zorgt dat bepaalde eiwitten niet meer naar de celwand kunnen worden getransporteerd. Hierdoor verzwakt de celwand en is de schimmel minder goed in staat om zich te binden aan de gastheer en om het immuunsysteem te ontwijken [18,78]. Oxazolen hebben een brede werkzaamheid tegen verschillende schimmelsoorten en werken o.a tegen (azolenresistente) *Candida* en *Aspergillus* [73]. Fosmanogepix is de eerste klinische oxazol, die momenteel beschikbaar is via een *expanded access*-programma voor patiënten met ernstige of levensbedreigende invasieve schimmelinfecties, waarvoor geen andere behandelingsopties beschikbaar zijn [18]. Net als bij de orotomiden is voor de oxazolen gelijktijdig ook een agrarische variant ontwikkeld. Deze stof, genaamd aminopyrifen, is beschreven in 2019 en toont een brede werkzaamheid tegen schimmelziektes in gewassen waaronder meeldauw en botrytis [79,80]. Aminopyrifen heeft nog geen goedkeuring als stof in gewasbeschermingsmiddelen buiten Europa en er is nog geen aanvraag voor goedkeuring in de EU. De stof is wel ISO

geregistreerd door het bedrijf Agro-Kanesho onder ontwikkelingscode AKD-5195. Hoewel kruisresistentiestudies ontbreken voor fosmanogepix en aminopyrifen, is wel aangetoond dat spontane resistentiemutaties kunnen ontstaan na blootstelling aan fosmanogepix in verschillende pathogene *Candida* soorten zoals *C. albicans*, *C. glabrata* en *C. parapsilosis* [81]. Een substitutie van een valine residu naar alanine leidde in alle drie de soorten tot een verlaagde gevoeligheid tegen fosmanogepix [81]. Interessant genoeg werd een vergelijkbare mutatie ook beschreven in het GWT1 gen van *Neurospora crassa* isolaten met resistentie tegen aminopyrifen [79]. Dit overlappende resistentiemechanisme suggereert dat fosmanogepix en aminopyrifen dezelfde bindingspositie hebben. Kruisresistentie tussen deze stoffen lijkt dan ook zeer aannemelijk.

6 Risico's van resistentieselectie middels fungiciden en biociden exclusief voor de landbouw

Ondanks dat ook een groot aantal stoffen wordt ingezet in de landbouw met een ander werkingsmechanisme dan klinische antifungale stoffen (zie Tabel 2), ligt ook hier een risico op kruisresistentie met klinische stoffen waaronder de azolen. Andere klassen van fungiciden, waaronder methyl benzimidazole carbamases (MBCs), quinone *outside inhibitors* (QoIs) en succinate dehydrogenase remmers (SDHIs), spelen een grote rol in de gewasbescherming en worden veelvuldig gebruikt tegen verschillende soorten plant-pathogene schimmels [19,74]. Residuen van deze stoffen belanden in de omgeving en in plantaardig afval waardoor ook andere schimmels zoals *A. fumigatus (*en dus mogelijk ook *Candida*) hieraan worden blootgesteld. Als gevolg kunnen deze schimmels resistentie ontwikkelen tegen een of meerdere van deze fungiciden. Dit lijkt inderdaad het geval voor *A. fumigatus,* waar multiresistente stammen tegen deze niet-azolen fungiciden zijn aangetroffen in meerdere landen [4]. Interessant genoeg blijken azolenresistente stammen van *A. fumigatus* ook nog eens veel vaker multi-resistent te zijn tegen een of meerdere klasse niet-azolenfungiciden dan niet azolenresistente stammen [82]. Dit komt waarschijnlijk doordat de eerder genoemde klassen fungiciden tegelijk worden ingezet met azolen. De ontwikkeling en verspreiding van deze multiresistentie leidt ertoe dat zelfs wanneer azolen niet worden ingezet, er toch nog steeds selectie plaats kan vinden voor azolenresistente stammen [7,82].
Multiresistentie toont dat duaal gebruik van fungiciden zeer zorgvuldig moet worden afgewogen, omdat dit kan leiden tot persistente resistentie, zelfs wanneer op een later moment wordt besloten een klasse van fungiciden niet meer te gebruiken.

7 Discussie en conclusies

Resistentie tegen klinische azolen in *A. fumigatus* heeft geleid tot de ontdekking van een omgevingsroute, waarbij het gebruik van azolenfungiciden in de landbouw zorgt voor de selectie van stammen die kruisresistent zijn tegen medische azolen. Dit roept vragen op of er ook kruisresistentierisico's zijn voor andere schimmelziekteverwekkers en door het gebruik van niet-azolenfungiciden en biociden. In dit rapport is gekeken of de toenemende resistentie in andere schimmelziekteverwekkers zoals *Candida* gisten ook mede verklaard kan worden door een omgevingsroute van kruisresistentie, zoals die van *A. fumigatus,* en of er aanvullende kruisresistentie-risico's zijn door het gebruik van niet-azolen fungiciden dan wel biociden in zowel *Candida* als *A. fumigatus*.

7.1 Kruisresistentierisico's bij *Candida*

De klassieke gedachte dat *Candida* gisten enkel als commensaal op mens en dier voorkomen lijkt achterhaald [55,83,84]. Een groeiend aantal studies toont aan dat deze gisten ook wijdverspreid zijn in het milieu met reservoirs in bodem, water, fruit en andere gewassen. Er lijkt dus te worden voldaan aan de eerste voorwaarde van resistentie-selectie, waarbij een zeer grote populatie wordt blootgesteld aan deze selectiedruk wanneer azolen en andere fungiciden in het milieu terechtkomen. Via spontane mutaties kunnen zo resistente stammen dominant worden binnen de populatie, mits de mutaties niet gepaard gaan met een belangrijk verlies aan fitness/gezondheid. Ook aan deze tweede voorwaarde lijkt te worden voldaan, aangezien verschillende studies aantonen dat klinisch relevante *Candida* soorten kruisresistentie ontwikkelen na blootstelling aan azolenfungiciden [50–53]. Deze resistente stammen lijken geen aanzienlijk fitness nadeel te ondervinden (een observatie die ook geldt voor *A. fumigatus*). Dit blijkt zowel uit het feit dat resistentie snel optreedt na blootstelling aan diverse azolenfungiciden en klinische azolen, maar ook uit de aanwezigheid van resistente *Candida* stammen in verschillende natuurlijke omgevingen (o.a. grond, water, fruit, wilde vogels en reptielen) [52,53,60,84]. Deze stammen weten zich dus te handhaven, zelfs wanneer er geen of waarschijnlijk slechts hele lage concentraties fungiciden aanwezig zijn. Dit is ook experimenteel bevestigd in de primaire *Candida* ziekteverwekker *C. albicans*, waarin de meeste resistentiemutaties in het Erg11 (Cyp51) gen geen significante groeinadelen gaven [54].

Ook voor *Candida* lijkt dus een aannemelijk risico op de ontwikkeling van kruisresistentie te bestaan. Daarnaast zijn er voldoende aanwijzingen voor een omgevingsroute waarbij *Candida* isolaten worden blootgesteld aan azolen en andere fungiciden. Van verschillende soorten *Candida* zijn inderdaad azolenresistente stammen aangetroffen in het milieu. Een genetische link met patiënten die resistente *Candida* bij zich dragen, lijkt moeilijker aan te tonen. Het beperkte aantal surveillance studies in zowel de kliniek als natuurlijke omgeving maakt dit lastig. Wel is het toenemende aantal resistente *Candida* infecties in patiënten, die niet eerder behandeld zijn met azolen, een indicatie dat een dergelijke

transmissie vanuit het milieu plaatsvindt. Waar bij *A. fumigatus* sterke aanwijzingen zijn dat resistentie 'hotspots' (bijv. groenafval uit o.a. de bollenteelt met hoge concentraties azolenfungiciden) een grote rol spelen in de verspreiding en transmissie van resistente stammen uit het milieu naar de kliniek, blijft dit risico voor *Candida* vooralsnog onbekend. Een belangrijk verschil is dat *A. fumigatus* zich via de lucht verspreidt en infectie veroorzaakt via de inademing van sporen. *Candida* gisten vormen deze sporen niet en transmissie zal dus hoogstwaarschijnlijk lopen via direct contact met natuurlijke reservoirs zoals water en grond of via de inname van voedingsmiddelen geassocieerd met *Candida*, zoals fruit. Aangezien *Candida* onderdeel van de natuurlijke microflora zijn van de mens, kunnen isolaten mogelijk jarenlang aanwezig blijven als commensaal. Resistentie hotspots en transmissieroutes van *Candida* zullen anders zijn dan voor *A. fumigatus*. Het is daarom van belang om deze in kaart te brengen en meer onderzoek te verrichten naar de mogelijkheid dat resistente *Candida* stammen als commensaal aanwezig blijven.

7.2 Kruisresistentierisico's van niet azolen-fungiciden

Dat duaal gebruik van azolenfungiciden leidt tot kruisresistentie is duidelijk voor *A. fumigatus* en lijkt dus ook een rol te spelen bij *Candida*. Wat het risico is van het gebruik van andere klassen fungiciden en biociden is minder bekend. Toch blijken hier ook enkele risico's aanwezig zoals hieronder verder bediscussieerd.

7.2.1 Risico's van duaal gebruik van bestaande klassen antifungale stoffen

Ondanks dat er nauwelijks wetenschappelijke literatuur te vinden was over kruisresistentierisico's bij het gebruik van biociden, is bekend dat azolen worden ingezet als biocide voor de verduurzaming van bouwmaterialen zoals hout, verf en kit. Zolang deze materialen intact blijven, lijken de risico's voor de ontwikkeling van kruisresistentie beperkt, omdat *A. fumigatus* en veel andere schimmels niet tot nauwelijks kunnen groeien op deze materialen. Bij rotting van deze materialen lijkt er wel sprake te zijn van resistentieselectie. Het is dus van belang om aanvullend onderzoek te doen naar de risico's van biocidengebruik. Met name in binnenhuisomgevingen kan een blootstellingsrisico ontstaan wanneer materialen behandeld met azolenbiociden schimmelrot vertonen door bijvoorbeeld vochtproblemen.

Het duaal gebruik van polyenen lijkt een beperkt risico te vormen. Natamycine is een polyeen die veel wordt ingezet als conserveringsmiddel in voedingsmiddelen, maar niet zozeer als agrarische fungicide. Verspreiding in het milieu is dus beperkt en ook in omgevingen waar deze stof wordt toegepast, worden geen resistente schimmelstammen aangetroffen, zelfs niet na jarenlang gebruik [68]. Ook is kruisresistentie met de medische polyeen amfotericine B tot op heden niet aangetoond. Hoewel kruisresistentie tussen natamycine en amfotericine B een interessant risico is om te onderzoeken, lijkt de kans hierop beperkt, gezien de grote nadelige groeieffecten van amfotericine B resistentie die worden gerapporteerd [60,85]. Aan de andere kant wordt amfotericine B resistentie wel geobserveerd in *A. fumigatus* en zijn opkomende resistente *Candida* soorten zoals *C. auris* verminderd gevoelig [60,86]. Mogelijk speelt kruisresistentie tussen azolen en

amfotericine B, zoals beschreven in *Candida*, hierin een rol [60]. Gezien het beperkte aantal studies naar deze vorm van kruisresistentie tussen azolen en polyenen, lijkt dit een potentieel interessant risico om verder te onderzoeken.

Naast polyenen wordt ook het duaal gebruik van pyrimidine analogen genoemd als mogelijk risico op kruisresistentie [19]. Metalaxyl, een veel toegepaste fungicide, heeft een zelfde werkingsmechanisme als de antifungale stof flucytosine (5FC), waarin beide de DNA en RNA synthese verstoren [72]. Of dit ook kruisresistentie veroorzaakt, is een risico dat tot op heden niet is onderzocht. Opvallend is wel de toename van 5FC resistentie in met name *C. tropicalis*, ook in Nederland [15]. Aangezien 5FC in Nederland nauwelijks wordt voorgeschreven is een omgevingsroute voor het ontstaan van deze resistentie niet uit te sluiten. Echter geeft dit ook meteen de beperkte prioriteit aan, aangezien 5FC dus nauwelijks nog wordt gebruikt als medicijn bij schimmelinfecties en kruisresistentie daarmee een beperkt probleem oplevert.

7.2.2 *Risico's van duaal gebruik nieuwe klasse antifungale stoffen*

Het zeer beperkte aantal klinische antifungale middelen samen met de opkomst van resistentie, maakt de ontwikkeling van nieuwe antifungale stoffen essentieel. Doordat ook in de landbouw resistentie optreedt in schimmelplagen wordt hier eveneens gezocht naar nieuwe werkzame stoffen. Dat dit risico's met zich meebrengt op kruisresistentie zien we reeds bij de nieuwste klassen antifungale stoffen.

De orotomiden zijn zo'n klasse. Deze stoffen remmen het enzym dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) dat essentieel is voor de pyrimidine synthese [18]. Gelijktijdig zijn zowel een klinische stof (olorfim) als agrarische stoffen ontwikkeld (ipflufenoquin en quinofumelin). Ipflufenoquin is inmiddels toegelaten voor gebruik in verschillende landen en de beoordeling voor goedkeuring loopt nog voor de EU. Hiermee vormt deze stof ook meteen het grootste risico op de ontwikkeling van kruisresistentie tegen olorofim. In *A. fumigatus* is aangetoond dat ipflufenoquin bindt aan dezelfde positie van het DHODH enzym als olorofim [76]. Resistentiemutaties in het DHODH gen zorgen dan ook voor kruisresistentie tegen beide stoffen. Bovendien lijkt een deel van deze mutaties geen fitness nadeel te geven. Dit maakt het extra aannemelijk dat resistente stammen met deze mutaties zich kunnen handhaven en verspreiden in het milieu, ook bij verminderde selectiedruk [76,77]. Hierdoor zal het gebruik van orotomiden als fungicide op termijn tot een zelfde scenario als voor de azolenfungiciden kunnen leiden. Dit risico geldt wel alleen voor *A. fumigatus*, omdat *Candida* van nature al resistent zijn tegen deze klasse antifungale stoffen [73]. Gisten zijn namelijk niet afhankelijk van het DHODH enzym voor hun groei.

Naast de orotomiden zijn ook oxazolen in ontwikkeling als nieuwe klasse antifungale stoffen. Deze stoffen remmen het enzym GWT1 (glycosylphosphatidylinositol (GPI)-*anchored wall transfer protein*) dat betrokken is bij de opbouw van de celwand. Oxazolen zijn breed spectrum stoffen die werken tegen o.a. *A. fumigatus* en *Candida*, maar ook verschillende schimmelziekteverwekkers van planten [18,73,79].

Voor de oxazolen bestaat dus ook het risico op duaal gebruik. Momenteel zijn zowel het klinische fosmanogepix als de agrarische stof aminopyrifen in verschillende stadia van ontwikkeling. Beide stoffen zijn nog niet officieel toegelaten tot de markt en voor aminopyrifen loopt zelfs nog geen aanvraag. Het risico op kruisresistentie is momenteel dus beperkt, maar bij eventuele goedkeuring wel aanwezig. Er zijn aanwijzingen dat beide stoffen binden aan dezelfde locatie van het GWT1 eiwit [79,81]. Resistentiemutaties door blootstelling aan een van deze stoffen leiden dus hoogstwaarschijnlijk tot kruisresistentie. Aan de andere kant laat een studie bij *Candida* zien dat deze mutaties zorgen voor een verminderde groei [81]. Dit zou betekenen dat resistente isolaten zich moeilijker kunnen verspreiden in omgevingen zonder selectiedruk. Het risico op een omgevingsroute voor resistentie lijkt hierdoor kleiner. Of dit ook geldt voor *A. fumigatus* is echter onbekend.

Door de gelijkenissen tussen menselijke cellen en schimmels zijn er maar weinig aangrijpingspunten voor de ontwikkeling van nieuwe antifungale stoffen. Wanneer landbouwfungiciden en klinische middelen door verschillende partijen worden ontwikkeld, is het dan ook te verwachten dat deze overlappende werkingsmechanismen zullen hebben. De orotomiden en de oxazolen zijn hier een goed voorbeeld van. Omdat de ontwikkeling van zowel medicijnen als landbouwfungiciden vele jaren duurt, is het belangrijk om het risico op kruisresistentie tijdig in dit proces te toetsen. Zo kan worden voorkomen dat resistentie al ontstaat en verspreidt nog voordat een nieuw klinisch middel in gebruik wordt genomen.

7.2.3 Risico's van fungiciden exclusief gebruikt in de landbouw

Ten slotte zijn er ook risico's door het gebruik van klassen van fungiciden exclusief voor de landbouw. Wanneer deze stoffen gecombineerd worden met klassen van fungiciden die ook klinisch worden ingezet, bestaat het risico dat multi-resistentie stammen ontstaan. Deze multi-resistentie kan er toe leiden dat zelfs wanneer een klasse van fungiciden niet meer wordt toegepast, er nog steeds een selectief voordeel is voor stammen die resistent zijn tegen deze klasse. In het geval van *A. fumigatus* is aangetoond dat dit soort multi-resistente stammen veelvuldig voorkomen in het milieu en bovendien vaak azolenresistent zijn [7]. Deze multi-resistentie lijkt een beperkt gezondheidsnadeel te geven voor *A. fumigatus*, waardoor deze stammen aanwezig blijven in het milieu en kunnen toenemen wanneer hun omgeving wordt blootgesteld aan fungiciden [7]. Selectie voor azolenresistentie in *A. fumigatus* hangt dus niet alleen samen met het gebruik van azolenfungiciden, maar ook andere klassen fungiciden. Naast duaal gebruik is gecombineerd gebruik (gelijktijdig of serieel) van fungiciden exclusief voor de landbouw met klassen die ook in de kliniek worden toegepast dus een extra risico op met name het in stand houden en verder verspreiden van kruisresistentie.

7.3 Conclusies

Concluderend zijn er voldoende aanwijzingen voor een omgevingsroute waarbij ook *Candida* kruisresistentie kan ontwikkelen door blootstelling aan azolenfungiciden. Hoe erg deze kruisresistentie bijdraagt aan de opkomst van resistente *Candida* infecties in de kliniek blijft een vraag

door de beperkte surveillance data van zowel klinische omgevingen, maar met name van het milieu.

Wat betreft duaal gebruik en het risico op kruisresistentie zien we dit ook voor klassen van niet-azolenfungiciden. Het risico van duaal gebruik van polyenen en pyrimidine analogen lijkt hierin beperkt. Maar met name de gelijktijdige ontwikkeling van nieuwe klassen van fungiciden met hetzelfde werkingsmechanisme als klinische stoffen is zorgwekkend. Het gebruik van orotomiden vormt hierbij het grootste risico, omdat voor deze klasse zowel een klinische (olorofim) als agrarische stof (ipflufenoquin) zijn ontwikkeld met bewezen kruisresistentie in *A. fumigatus*.

Tot slot kan het gecombineerde gebruik van verschillende fungicidenklassen, zowel gelijktijdig als opeenvolgend, leiden tot multiresistentie. Hierdoor bestaat het risico dat, zelfs wanneer bijvoorbeeld azolen niet langer worden toegepast, er toch selectie blijft plaatsvinden voor azolenresistente stammen omdat deze ook resistent zijn tegen andere fungicidenklassen. Het gebruik van deze fungiciden kan daardoor de resistentie tegen azolen in stand houden. Het is daarom belangrijk om gecombineerd gebruik van verschillende klassen fungiciden zorgvuldig af te wegen.

8 Aanbevelingen

Op basis van de resultaten en bevindingen die naar voren kwamen uit het literatuuronderzoek worden in dit hoofdstuk verschillende aanbevelingen geformuleerd. Deze aanbevelingen zijn bedoeld om risico's op de ontwikkeling van kruisresistentie in schimmelziekteverwekkers beter te toetsen en verder in kaart te brengen.

8.1 Toetsingskader aanbevelingen

Het hier gepresenteerde literatuuronderzoek laat zien dat voor zowel *Candida* als *A. fumigatus* aanvullende risico's zijn op kruisresistentie naast de bekende azolenproblematiek. Het duale gebruik van fungiciden leidt tot een moeilijke afweging tussen voedselzekerheid en de publieke gezondheid. Om deze afweging goed te kunnen maken, is het essentieel een juiste risicoanalyse te doen voor kruisresistentie bij de toetsing van fungiciden voor goedkeuring op EU-niveau. Dit begint bij het meenemen van humane schimmelziekteverwekkers in de omgevingsanalyse. Hiervoor kan concreet worden gedacht aan:

- het opzetten van gestandaardiseerde referentiepanels met wildtype en (multi)resistente klinische en omgevingsisolaten van relevante schimmelziekteverwekkers om de kruisresistentierisico's van nieuwe stoffen op te testen. Deze isolaten moeten worden geselecteerd op basis van de lokale epidemiologie (kan zowel nationaal als internationaal) en, wanneer beschikbaar, resistentie tegen de diverse klassen fungiciden. Nederland beschikt over verschillende uitgebreide schimmel biobanken (Westerdijk *Fungal Biodiviersity Institute*, Utrecht en het Expertisecentrum voor Schimmelinfecties, RadboudUMC, Nijmegen) om dit soort panels mee op te stellen en te verspreiden.

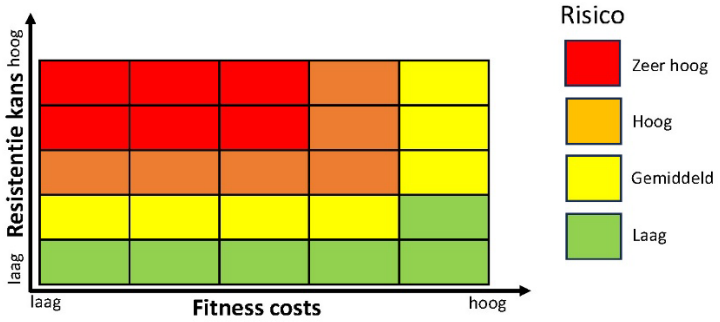
Vervolgens is het van belang om te focussen op prioritering, creatie en validatie van protocollen voor het testen van fungiciden op deze menselijke schimmelziekteverwekkers. Laboratoriumstudies met mutagenese kunnen helpen om het risico op resistentie bij nieuwe fungicidenklassen te voorspellen, maar niet alle in het lab gevonden mutaties komen daadwerkelijk in het veld voor. Mutaties met een hoge resistentiefactor en die in meerdere soorten voorkomen, blijken het meest voorspelbaar [87]. Toch zijn er veel uitzonderingen door bijvoorbeeld fitnessnadelen. Wanneer een mutatie te veel nadelige gezondheidseffecten heeft zal deze namelijk geen stand houden wanneer de selectiedruk wegvalt. Deze protocollen dienen zich dan ook te richten op twee essentiële pijlers: ten eerste het testen van de kans op het ontstaan van kruisresistentie-mutaties en de mate van resistentie die deze mutaties veroorzaken, en ten tweede het evalueren van de gezondheidseffecten (fitness costs) van deze mutaties bij de schimmel. Door beide aspecten zorgvuldig te onderzoeken, kan een betere risico-inschatting worden gemaakt met betrekking tot zowel het ontstaan van kruisresistentie als de verspreiding en het voortbestaan van resistente stammen in het milieu (Figuur 1). Deze informatie biedt inzicht in het

risico op transmissie van resistente stammen uit het milieu naar vatbare patiënten binnen de klinische setting.

Voor het testen van deze twee pijlers kan worden gedacht aan:

- *targeted* mutagenese van de *'drug target gene'* middels bijvoorbeeld CRISPR-CAS9 - Dit kan aantonen of en welke mutaties leiden tot resistentie. Stammen kunnen vervolgens worden getest op kruisresistentie tegen panels van klinische antifungale stoffen, biociden en agrarische antifungale stoffen.
- UV mutagenese als alternatieve methode om resistentiemutaties in kaart te brengen, maar ook om te modeleren hoe snel een resistentiemutatie optreedt.
- evolutionaire adaptatie – testen of *sub-inhibitory* concentraties leiden tot resistentie en dit koppelen aan bijvoorbeeld gegevens over concentraties in de mens/milieu – denk aan inname via voedsel of uitspoeling in oppervlaktewater en ophoping in groenafval.
- fenotypering van wildtype en resistente stammen met een focus op groei en resistentie tegen (a)biotische stress factoren
- competitie assays tussen wildtype stammen en resistente stammen zowel *in vitro* als *in vivo.*

Figuur 1 Kruisresistentie risico-matrix



8.2 Algemene aanbevelingen

Aantonen of uitsluiten van kruisresistentierisico's in schimmelziekteverwekkers is slechts een deel van de oplossing. Er is meer inzicht nodig in zowel het gebruik van fungiciden (wie, wat, waar), als de natuurlijke reservoirs van schimmelziekteverwekkers om hotspots voor resistentieselectie beter te identificeren. Bovendien moet het risico van biociden en het gecombineerd gebruik van verschillende klassen antifungale stoffen beter worden onderzocht. Met name binnen het kader van multi-resistentie en persistente selectie van kruisresistente schimmelstammen.

Surveillance van schimmelziekteverwekkers is hierbij essentieel om opkomende resistentie tijdig te detecteren in zowel de omgeving als de kliniek en om mogelijke omgevingsroutes goed in kaart te kunnen brengen. Vooral voor *Candida* is meer inzicht nodig in de mogelijke omgevingsroutes waarlangs resistente stammen vatbare patiënten kunnen bereiken, evenals in de mechanismen die kruisresistentie kunnen veroorzaken. Hoewel deze mechanismen en routes voor

A. fumigatus beter zijn beschreven, is de beschikbare kennis voornamelijk afkomstig uit afzonderlijke, tijdelijke studies. Voor zowel *A. fumigatus* als *Candida* ontbreekt structurele surveillance, met name binnen het milieu-domein. Omdat kruisresistentie bij schimmels een domein-overstijgend (*One Health*) probleem is, zal structurele surveillance integraal en domein-overstijgend moeten worden opgezet.

Ten slotte is het beperken van fungicidengebruik belangrijk om de selectiedruk op resistentie in het milieu te verminderen. *Integrated pest management* (IPM) is hiervoor van belang. Voorbeelden van IPM-maatregelen zijn onder andere de ontwikkeling en toepassing van schimmelresistente gewassen, gewasontsmetting, gewasrotatie, en biologische controle. Fungiciden worden binnen dit systeem alleen als laatste redmiddel toegepast. Daarnaast kan er aan worden gedacht om specifieke klassen van antifungale middelen te reserveren voor klinisch gebruik, zoals reeds gebruikelijk bij antibiotica voor de behandeling van resistente bacteriële infecties.

Dankbetuiging

In deze rapportage treft u het resultaat aan van het literatuuronderzoek naar de risico’s op kruisresistentie bij schimmelziekteverwekkers. Graag spreek ik mijn oprechte waardering uit voor eenieder die een bijdrage heeft geleverd aan het verzamelen van relevante literatuur en het duiden van de bevindingen. In het bijzonder wil ik Ingeborg Nagel bedanken voor haar ondersteuning bij de uitvoering van de systematische literatuurzoektocht, Paul Verweij voor zijn waardevolle inbreng ten aanzien van het klinische perspectief op kruisresistentie en Emily McVey en Mark Montforts voor het delen van hun expertise omtrent gewasbeschermingsmiddelen en biociden. Ook de input vanuit het Ctgb was hierbij van grote waarde. Tenslotte gaat mijn dank uit naar Marloes Schepens voor haar ondersteuning gedurende het gehele proces.

Referenties

1. Authority (EFSA) EFS, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Agency (ECHA) EC, Agency (EEA) EE, Agency (EMA) EM, Centre (JRC) ECJR. Impact of the use of azole fungicides, other than as human medicines, on the development of azole-resistant Aspergillus spp. EFSA Journal. 2025;23:e9200. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2025.9200
2. Arendrup MC, Hare RK, Jørgensen KM, Bollmann UE, Bech TB, Hansen CC, et al. Environmental Hot Spots and Resistance-Associated Application Practices for Azole-Resistant *Aspergillus fumigatus* , Denmark, 2020–2023. Emerging Infectious Diseases. 2024;30. https://doi.org/10.3201/eid3008.240096
3. Gezondheidsraad. Resistentie ondermijnt de behandeling van schimmelinfecties. Den Haag: Gezondheidsraad 2024; publicatienr. 2024/10.
4. Paveley N, van den Bosch F, Grimmer M. Assessing the potential risk of human pathogen resistance to medical antifungal treatments arising from agricultural use of fungicides with the same mode of action. Plant Pathology. 2025;74:578–94. https://doi.org/10.1111/ppa.14042
5. Cuypers L, Aerts R, Van De Gaer O, Vinken L, Merckx R, Gerils V, et al. Doubling of triazole resistance rates in invasive aspergillosis over a 10-year period, Belgium, 1 April 2022 to 31 March 2023. Eurosurveillance. 2025;30. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2025.30.18.2400559
6. Verweij PE, Lucas JA, Arendrup MC, Bowyer P, Brinkmann AJF, Denning DW, et al. The one health problem of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: current insights and future research agenda. Fungal Biology Reviews. 2020;34:202–14. https://doi.org/10.1016/j.fbr.2020.10.003
7. Kanellopoulos SG, Snelders E. Moving beyond multi-triazole to multi-fungicide resistance: Broader selection of drug resistance in the human fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. PLoS Pathog.2025;21:e1012851. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012851
8. 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. Nature Microbiology. 2022;7:663–74. https://doi.org/10.1038/s41564-022-01091-2
9. Snelders E, Celia-Sanchez BN, Nederlof YC, Zhang J, Kortenbosch HH, Zwaan BJ, et al. Widely dispersed clonal expansion of multi-fungicide-resistant *Aspergillus fumigatus* limits genomic epidemiology prospects. mBio. 2025;16:e03652-24. https://doi.org/10.1128/mbio.03652-24
10. Lockhart SR, Chowdhary A, Gold JAW. The rapid emergence of antifungal-resistant human-pathogenic fungi. Nature Reviews Microbiology. 2023;21:818–32. https://doi.org/10.1038/s41579-023-00960-9

11. Denning, D. W. (2024). Global incidence and mortality of severe fungal disease. The Lancet Infectious Diseases. 2024 (7), e428-e438.
12. Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Jørgensen 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. Journal of Infection. 2023;87:428–37. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.08.001
13. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2018;73:i4–13. https://doi.org/10.1093/jac/dkx444
14. de Jong AW, Hagen F. Attack, Defend and Persist: How the Fungal Pathogen *Candida auris* was Able to Emerge Globally in Healthcare Environments. Mycopathologia. 2019;184:353–65. https://doi.org/10.1007/s11046-019-00351-w
15. Delma FZ, Spruijtenburg B, Meis JF, De Jong AW, Groot J, Rhodes J, et al. Emergence of Flucytosine-Resistant *Candida tropicalis* Clade, the Netherlands. Emerging Infectious Diseases. 2025;31. https://doi.org/10.3201/eid3107.241918
16. Daneshnia F, Júnior JN de A, Ilkit M, Lombardi L, Perry AM, Gao M, et al. Worldwide emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: current framework and future research roadmap. The Lancet Microbe. 2023;4:e470–80. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00067-8
17. 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 Resistance Updates. 2022;65:100885. https://doi.org/10.1016/j.drup.2022.100885
18. Antifungal agents in clinical and preclinical development. Overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
19. Fisher MC, Burnett F, Chandler C, Gow NAR, Gurr S, Hart A, et al. A one health roadmap towards understanding and mitigating emerging Fungal Antimicrobial Resistance: fAMR. npj Antimicrobial Resistance. 2024;2:36. https://doi.org/10.1038/s44259-024-00055-2
20. Savary S, Ficke A, Aubertot J-N, Hollier C. Crop losses due to diseases and their implications for global food production losses and food security. Food Sec. 2012;4:519–37. https://doi.org/10.1007/s12571-012-0200-5
21. Price CL, Parker JE, Warrilow AG, Kelly DE, Kelly SL. Azole fungicides – understanding resistance mechanisms in agricultural fungal pathogens. Pest Management Science. 2015;71:1054–8. https://doi.org/10.1002/ps.4029
22. van de Schoot R, de Bruin J, Schram R, Zahedi P, de Boer J, Weijdema F, et al. An open source machine learning framework for efficient and transparent systematic reviews. Nat Mach Intell. 2021;3:125–33. https://doi.org/10.1038/s42256-020-00287-7
23. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. Nature Review Disease Primers. 2018;4:18026. https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26

24. Brion LP, Uko SE, Goldman DL. Risk of resistance associated with fluconazole prophylaxis: Systematic review. Journal of Infection. 2007;54:521–9. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2006.11.017
25. Chen P-Y, Chuang Y-C, Wu U-I, Sun H-Y, Wang J-T, Sheng W-H, et al. Clonality of Fluconazole-Nonsusceptible *Candida tropicalis* in Bloodstream Infections, Taiwan, 2011–2017. Emerging Infectious Diseases. 2019;25:1660–7. https://doi.org/10.3201/eid2509.190520
26. 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 Infectious Diseases. 2019;6:S79–94. https://doi.org/10.1093/ofid/ofy358
27. Lo H-J, Tsai S-H, Chu W-L, Chen Y-Z, Zhou Z-L, Chen H-F, et al. Fruits as the vehicle of drug resistant pathogenic yeasts. Journal of Infection. 2017;75:254–62. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.06.005
28. Maciel NOP, Piló FB, Freitas LFD, Gomes FCO, Johann S, Nardi RMD, et al. The diversity and antifungal susceptibility of the yeasts isolated from coconut water and reconstituted fruit juices in Brazil. International Journal of Food Microbiology. 2013;160:201–5. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.10.012
29. Opulente DA, Langdon QK, Buh KV, Haase MAB, Sylvester K, Moriarty RV, et al. Pathogenic budding yeasts isolated outside of clinical settings. FEMS Yeast Research. 2019;19:foz032. https://doi.org/10.1093/femsyr/foz032
30. Glushakova A, Kachalkin A, Rodionova E. The role of fruits as reservoirs for resistant and virulent strains of opportunistic yeasts. World Journal of Microbioly and Biotechnology. 2023;39:313. https://doi.org/10.1007/s11274-023-03758-2
31. Glushakova A, Rodionova E, Kachalkin A. Evaluation of opportunistic yeasts Candida parapsilosis and Candida tropicalis in topsoil of children’s playgrounds. Biologia. 2024;79:1585–97. https://doi.org/10.1007/s11756-024-01643-3
32. Yadav A, Jain K, Wang Y, Pawar K, Kaur H, Sharma KK, et al. Candida auris on Apples: Diversity and Clinical Significance. mBio. American Society for Microbiology; 2022;13:e00518-22. https://doi.org/10.1128/mbio.00518-22
33. Andrade EF, Poester VR, Esperon BM, Trápaga MR, Hidalgo JED, Ferreira FB, et al. Pathogenic Aspergillus spp. and *Candida* spp. in coastal waters from southern Brazil: an one health approach. Brazilian Journal of Microbiology. 2025;56:179–89. https://doi.org/10.1007/s42770-024-01604-7
34. 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. 2022;13:444. https://doi.org/10.3390/genes13030444
35. Bastos RW, De Aguiar Peres NT, Da Silva KJG, Eufrasio LG, De Carvalho DS, Cruz GS, et al. Antifungal resistance in yeasts from One Health perspective: A Brazilian study. Science of The Total Environment. 2025;973:179139. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2025.179139

36. Brilhante RSN, Silva STC, Castelo-Branco DSCM, Teixeira CEC, Borges LC, Bittencourt PV, et al. Emergence of azole-resistant Candida albicans in small ruminants. Mycopathologia. 2015;180:277–80. https://doi.org/10.1007/s11046-015-9888-z
37. Lima R, Ribeiro FC, Colombo AL, De Almeida JN. The emerging threat antifungal-resistant Candida tropicalis in humans, animals, and environment. Frontiers of Fungal Biology. 2022;3:957021. https://doi.org/10.3389/ffunb.2022.957021
38. Casadevall A, Kontoyiannis DP, Robert V. On the Emergence of Candida auris: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds. mBio. 2019;10:e01397-19. https://doi.org/10.1128/mBio.01397-19
39. Castelo-Branco D de SCM, Paiva M de AN, Teixeira CEC, Caetano ÉP, Guedes GM de M, Cordeiro R de A, et al. Azole resistance in *Candida* from animals calls for the One Health approach to tackle the emergence of antimicrobial resistance. Medical Mycology. 2020;58:896–905. https://doi.org/10.1093/mmy/myz135
40. Tseng K-Y, Chen Y-Z, Zhou Z-L, Tsai J-N, Tseng M-N, Liu H-L, et al. Detection in Orchards of Predominant Azole-Resistant *Candida tropicalis* Genotype Causing Human Candidemia, Taiwan. Emerging Infectious Diseases. 2024;30. https://doi.org/10.3201/eid3011.240545
41. Müller F-MC, Staudigel A, Salvenmoser S, Tredup A, Miltenberger R, Herrmann JV. Cross-Resistance to Medical and Agricultural Azole Drugs in Yeasts from the Oropharynx of Human Immunodeficiency Virus Patients and from Environmental Bavarian Vine Grapes. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007;51:3014–6. https://doi.org/10.1128/AAC.00459-07
42. Sidrim JJC, De Maria GL, Paiva MDAN, Araújo GDS, Da Graça-Filho RV, De Oliveira JS, et al. Azole-Resilient Biofilms and Non-wild Type *C. albicans* Among *Candida* Species Isolated from Agricultural Soils Cultivated with Azole Fungicides: an Environmental Issue? Microbial Ecology. 2021;82:1080–3. https://doi.org/10.1007/s00248-021-01694-y
43. Al-Yasiri MH, Normand A-C, L'Ollivier C, Lachaud L, Bourgeois N, Rebaudet S, et al. Opportunistic fungal pathogen *Candida glabrata* circulates between humans and yellow-legged gulls. Scientific Reports. 2016;6:36157. https://doi.org/10.1038/srep36157
44. 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. Microbiological Research. 2022;262:127083. https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127083
45. Monapathi ME, Bezuidenhout CC, Rhode OHJ. Water quality and antifungal susceptibility of opportunistic yeast pathogens from rivers. Water Science and Technology. 2016;75:1319–31. https://doi.org/10.2166/wst.2016.580
46. 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:e03181-20. https://doi.org/10.1128/mBio.03181-20

47. Metcalf R, Akinbobola A, Woodford L, Quilliam RS. Thermotolerance, virulence, and drug resistance of human pathogenic *Candida* species colonising plastic pollution in aquatic ecosystems. Environmental Science and Pollution Research. 2025;32:14993–5005. https://doi.org/10.1007/s11356-025-36558-2
48. Yang Y-L, Lin C-C, Chang T-P, Lauderdale T-L, Chen H-T, Lee C-F, et al. Comparison of Human and Soil *Candida tropicalis* Isolates with Reduced Susceptibility to Fluconazole. PLoS ONE. 2012;7:e34609. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034609
49. Escandón P. Novel Environmental Niches for *Candida auris*: Isolation from a Coastal Habitat in Colombia. Journal of Fungi. 2022;8:748. https://doi.org/10.3390/jof8070748
50. Hu T, Zheng Q, Cao C, Li S, Huang Y, Guan Z, et al. An agricultural triazole induces genomic instability and haploid cell formation in the human fungal pathogen *Candida tropicalis*. PLoS Biology. 2025;23:e3003062. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003062
51. 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 Research. 2014. https://doi.org/10.1111/1567-1364.12193
52. Rocha MFG, Alencar LP, Paiva MAN, 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;59:281–90. https://doi.org/10.1111/myc.12457
53. Brilhante RSN, Alencar LPD, Bandeira SP, Sales JA, Evangelista AJDJ, 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. Science of The Total Environment. 2019;650:1231–8. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.096
54. Bédard C, Gagnon-Arsenault I, Boisvert J, Plante S, Dubé AK, Pageau A, et al. Most azole resistance mutations in the *Candida albicans* drug target confer cross-resistance without intrinsic fitness cost. Nature Microbiology. 2024;9:3025–40. https://doi.org/10.1038/s41564-024-01819-2
55. Gisi U. Crossover between the control of fungal pathogens in medicine and the wider environment, and the threat of antifungal resistance. Plant Pathology. 2022;71:131–49. https://doi.org/10.1111/ppa.13429
56. Hartuis S, Ourliac-Garnier I, Robert E, Albassier M, Duchesne L, Beaufils C, et al. Precise genome editing underlines the distinct contributions of mutations in ERG11, ERG3, MRR1, and TAC1 genes to antifungal resistance in *Candida parapsilosis*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2024;68:e00022-24. https://doi.org/10.1128/aac.00022-24
57. Berman J. Ploidy plasticity: a rapid and reversible strategy for adaptation to stress. FEMS Yeast Research. 2016;16:fow020. https://doi.org/10.1093/femsyr/fow020
58. EU Pesticide Database [Internet]. https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/eu-pesticides-database_en. Accessed 10 Oct 2025

59. Leendertse, P.C., R. Gommer, J. van Beek (2021). Groen- en houtafval als bron van azolen- resistente schimmel *Aspergillus fumigatus*, deel B: monitoring. CLMrapport 1066, Culemborg. https://www.clm.nl/wpcontent/uploads/2021/12/1066-CLMrapport-Aspergillus_azolen-B-tekst-definhoudsopgave.pdf.
60. Carolus H, Pierson S, Lagrou K, Van Dijck P. Amphotericin B and Other Polyenes—Discovery, Clinical Use, Mode of Action and Drug Resistance. Journal of Fungi. 2020;6:321. https://doi.org/10.3390/jof6040321
61. Dalhoff A. Does the use of antifungal agents in agriculture and food foster polyene resistance development? A reason for concern. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2018;13:40–8. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.10.024
62. Meena M, Prajapati P, Ravichandran C, Sehrawat R. Natamycin: a natural preservative for food applications—a review. Food Science Biotechnology. 2021;30:1481–96. https://doi.org/10.1007/s10068-021-00981-1
63. Burkin MA, Moshcheva AG, Galvidis IA. Immunoassay for Natamycin Trace Screening: Bread, Wine and Other Edibles Analysis. Biosensors. 2022;12:493. https://doi.org/10.3390/bios12070493
64. Chen D, Förster H, Adaskaveg JE. Baseline Sensitivities of Major Citrus, Pome, and Stone Fruits Postharvest Pathogens to Natamycin and Estimation of the Resistance Potential in Penicillium digitatum. Plant Disease. 2021;105:2114–21. https://doi.org/10.1094/PDIS-07-20-1421-RE
65. Patil A, Lakhani P, Majumdar S. Current perspectives on natamycin in ocular fungal infections. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2017;41:206–12. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.07.015
66. Rai A, Misra SR, Panda S, Sokolowski G, Mishra L, Das R, et al. Nystatin Effectiveness in Oral Candidiasis Treatment: A Systematic Review & Meta-Analysis of Clinical Trials. Life. 2022;12:1677. https://doi.org/10.3390/life12111677
67. Streekstra H, Verkennis AEE, Jacobs R, Dekker A, Stark J, Dijksterhuis J. Fungal strains and the development of tolerance against natamycin. International Journal of Food Microbiology. 2016;238:15–22. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.08.006
68. Report 57th. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, No. 909: Technical Report Series, No 909. Geneva: World Health Organization; 2002.
69. Evaluation of certain food additives: ninety-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2024 (WHO Technical Report Series, No. 1056). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
70. Hope WW, Tabernero L, Denning DW, Anderson MJ. Molecular Mechanisms of Primary Resistance to Flucytosine in *Candida albicans*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004;48:4377–86. https://doi.org/10.1128/AAC.48.11.4377-4386.2004

71. Vermes A, Guchelaar H-J, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2000;46:171–9. https://doi.org/10.1093/jac/46.2.171
72. Fisher DJ, Hayes AL. Mode of action of the systemic fungicides furalaxyl, metalaxyl and ofurace. Pesticide Science. 1982;13:330–9. https://doi.org/10.1002/ps.2780130316
73. 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;81:1703–29. https://doi.org/10.1007/s40265-021-01611-0
74. Ishii H. New chemical fungicides in relation to risk for resistance development. Tropical plant pathology. 2023;49:18–35. https://doi.org/10.1007/s40858-023-00596-3
75. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. Encyclopedia of Nanoscience and Society. 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 United States: SAGE Publications, Inc.; 2010 https://doi.org/10.4135/9781412972093.n22
76. Van Rhijn N, Storer ISR, Birch M, Oliver JD, Bottery MJ, Bromley MJ. *Aspergillus fumigatus* strains that evolve resistance to the agrochemical fungicide ipflufenoquin in vitro are also resistant to olorofim. Nature Microbiology. 2023;9:29–34. https://doi.org/10.1038/s41564-023-01542-4
77. Buil JB, Oliver JD, Law D, Baltussen T, Zoll J, Hokken MWJ, et al. Resistance profiling of *Aspergillus fumigatus* to olorofim indicates absence of intrinsic resistance and unveils the molecular mechanisms of acquired olorofim resistance. Emerging Microbes & Infections. 2022;11:703–14. https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2034485
78. Dai X, Liu X, Li J, Chen H, Yan C, Li Y, et al. Structural insights into the inhibition mechanism of fungal GWT1 by manogepix. Nature Communications. 2024;15:9194. https://doi.org/10.1038/s41467-024-53512-x
79. Hatamoto M, Aizawa R, Kobayashi Y, Fujimura M. A novel fungicide aminopyrifen inhibits GWT-1 protein in glycosylphosphatidylinositol-anchor biosynthesis in *Neurospora crassa*. Pesticide Biochemistry and Physiology. 2019;156:1–8. https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2019.02.013
80. Hatamoto M, Aizawa R, Koda K, Fukuchi T. Aminopyrifen, a novel 2-aminonicotinate fungicide with a unique effect and broad-spectrum activity against plant pathogenic fungi. J Pestic Sci. Pesticide Science Society of Japan; 2021;46:198–205. https://doi.org/10.1584/jpestics.d20-094
81. Kapoor M, Moloney M, Soltow QA, Pillar CM, Shaw KJ. Evaluation of Resistance Development to the Gwt1 Inhibitor Manogepix (APX001A) in *Candida* Species. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019;64:e01387-19. https://doi.org/10.1128/AAC.01387-19
82. 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. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2021;65:e00642-21. https://doi.org/10.1128/AAC.00642-21

83. Morio F. Dear medical mycologists, it is time to look outside the box. FEMS Yeast Research. 2020;20:foz080. https://doi.org/10.1093/femsyr/foz080
84. Castelo-Branco D, Lockhart SR, Chen Y-C, 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;65:303–11. https://doi.org/10.1111/myc.13404
85. Vincent BM, Lancaster AK, Scherz-Shouval R, Whitesell L, Lindquist S. Fitness Trade-offs Restrict the Evolution of Resistance to Amphotericin B. PLOS Biology. 2013;11:e1001692. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001692
86. Cendejas-Bueno E, Kolecka A, Alastruey-Izquierdo A, Theelen B, Groenewald M, Kostrzewa M, et al. Reclassification of the Candida haemulonii Complex as *Candida haemulonii* (*C. haemulonii* Group I), C. duobushaemulonii sp. nov. (*C. haemulonii* Group II), and *C. haemulonii* var. *vulnera* var. nov.: Three Multiresistant Human Pathogenic Yeasts. Journal of Clinical Microbiology. 2012;50:3641–51. https://doi.org/10.1128/JCM.02248-12
87. Hawkins NJ, Fraaije BA. Predicting Resistance by Mutagenesis: Lessons from 45 Years of MBC Resistance. Frontiers in Microbiology 2016;7. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01814

Bijlage 1 Zoekstrategie en Prisma diagram voor PICO-vraag 1

PICO-vraag 1

Bij isolaten van *Candida*-gisten (P), wat is de mate van kruisresistentie tegen azolen en andere klassen klinische antifungale middelen/stoffen (O) na blootstelling aan verschillende fungiciden en biociden (I), in vergelijking met isolaten zonder deze blootstelling (C)?

Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**
Isolaten van *Candida*-gisten	Blootstelling aan verschillende fungiciden en biociden	Isolaten zonder blootstelling aan fungiciden en biociden	Ontwikkeling van kruisresistentie tegen azolen en andere klassen klinische antifungale stoffen

Zoekstrategie

Database: Embase (Elsevier) 1947 to March 2025

No.	**Query**	**Results**
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	285
#4	'agriculture'/exp OR 'agricultural chemical'/exp OR 'crop'/exp OR 'fruit'/exp OR 'one health'/exp OR agri*:ti,ab,kw OR agro*:ti,ab,kw OR horticultur*:ti,ab,kw OR 'crop*':ti,ab,kw OR 'fruit*':ti,ab,kw OR compost*:ti,ab,kw OR 'natural environment*':ti,ab,kw OR 'one health':ti,ab,kw	906247
#3	'pyrrole derivative'/exp OR 'triazole derivative'/exp OR 'echinocandin'/exp OR 'polyene'/exp OR azol*:ti,ab,kw OR triazol*:ti,ab,kw OR prochloraz*:ti,ab,kw OR echinocandin*:ti,ab,kw OR polyen*:ti,ab,kw	458362
#2	'drug resistance'/exp OR resistan*:ti,ab,kw OR crossresistan*:ti,ab,kw OR multiresistan*:ti,ab,kw OR panresistan*:ti,ab,kw	1817917
#1	'candida'/exp OR 'clavispora'/exp OR 'candidiasis'/exp OR 'candida glabrata'/exp OR candida:ti,ab,kw OR candidia*:ti,ab,kw OR candid?emia*:ti,ab,kw	173607

PubMed 1946 to March 2025

No.	**Query**	**Results**
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	107
#4	"Agriculture"[Mesh] OR "Crops, Agricultural"[Mesh] OR "Agrochemicals"[Mesh] OR "Fruit"[Mesh] OR "One Health"[Mesh] OR agri*[tiab] OR agro*[tiab] OR horticultur*[tiab] OR crop*[tiab] OR fruit*[tiab] OR compost*[tiab] OR "natural environment*"[tiab] OR "one health"[tiab]	805787

No.	Query	Results
#3	"Azoles"[Mesh] OR "Echinocandins"[Mesh] OR "Polyenes"[Mesh] OR azol*[tiab] OR triazol*[tiab] OR prochloraz*[tiab] OR echinocandin*[tiab] OR polyen*[tiab]	903487
#2	"Drug Resistance"[Mesh] OR resistan*[tiab] OR crossresistan*[tiab] OR multiresistan*[tiab] OR panresistan*[tiab]	1454674
#1	"Candida"[Mesh] OR "Candidiasis"[Mesh] OR candida[tiab] OR candid*emia*[tiab] OR candidia*[tiab]	105002

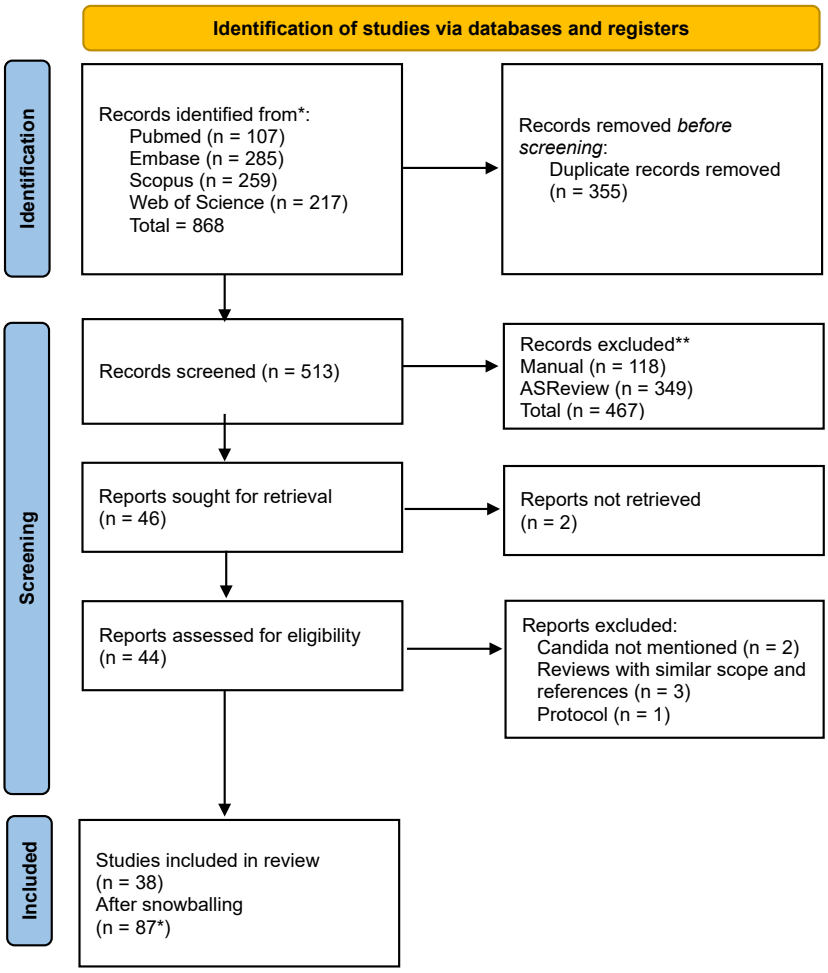
Database: Scopus 1788 to March 2025

Query	Results
(TITLE-ABS-KEY (candida OR candidia* OR candid?emia*) AND TITLE-ABS-KEY (*resistan*) AND TITLE-ABS-KEY (*azol* OR prochloraz* OR echinocandin* OR polyen*) AND TITLE-ABS-KEY (agri* OR agro* OR horticultur* OR crop* OR fruit* OR compost* OR "natural environment*" OR "one health"))	259

Database: Web of Science Core Collection 2005 to March 2025

Query	Results
(TS= (candida OR candidia* OR candid?emia*) AND TS= (*resistan*) AND TS= (*azol* OR prochloraz* OR echinocandin* OR polyen*) AND TS= (agri* OR agro* OR horticultur* OR crop* OR fruit* OR compost* OR "natural environment*" OR "one health"))	217

Prisma diagram



*totaal van beide zoekopdrachten PICO 1 en 2

Bijlage 2 Zoekstrategie en Prisma diagram voor PICO-vraag 2

PICO-vraag 2

Bij isolaten van Aspergillus fumigatus (P), leidt blootstelling aan niet-azolenfungiciden en biociden (I) in vergelijking met isolaten zonder blootstelling (C) tot een verhoogd risico op de ontwikkeling van kruisresistentie tegen azolen en andere klassen klinische antifungale middelen (O)?

Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**
Isolaten van *Aspergillus fumigatus*	Blootstelling aan niet-azolenfungiciden en biociden	Isolaten zonder blootstelling aan niet-azolenfungiciden	Ontwikkeling van kruisresistentie tegen azolen en andere klassen klinische antifungale stoffen

Zoekstrategie

Database: Embase (Elsevier) 1947 to March 2025

No.	**Query**	**Results**
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	128
#4	'agriculture'/exp OR 'agricultural chemical'/exp OR 'crop'/exp OR 'fruit'/exp OR 'one health'/exp OR agri*:ti,ab,kw OR agro*:ti,ab,kw OR horticultur*:ti,ab,kw OR 'crop*':ti,ab,kw OR 'fruit*':ti,ab,kw OR compost*:ti,ab,kw OR 'natural environment*':ti,ab,kw OR 'one health':ti,ab,kw	906247
#3	'olorofim'/exp OR 'fosmanogepix'/exp OR 'ibrexafungerp'/exp OR 'echinocandin'/exp OR 'polyene'/exp OR olorofim*:ti,ab,kw OR fosmanogepix:ti,ab,kw OR ibrexafungerp:ti,ab,kw OR ipflufenoquin*:ti,ab,kw OR echinocandin*:ti,ab,kw OR polyen*:ti,ab,kw OR nonazol*:ti,ab,kw OR (((new* OR novel) NEXT/5 (fungicid* OR fungitox* OR antifung* OR biocid* OR pesticid*)):ti,ab,kw)	40860
#2	'drug resistance'/exp OR resistan*:ti,ab,kw OR crossresistan*:ti,ab,kw OR multiresistan*:ti,ab,kw OR panresistan*:ti,ab,kw	1817917
#1	'aspergillus fumigatus'/exp OR 'aspergillosis'/exp OR aspergill*:ti,ab,kw	101097

PubMed 1946 to March 2025

No.	**Query**	**Results**
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	56
#4	"Agriculture"[Mesh] OR "Crops, Agricultural"[Mesh] OR "Agrochemicals"[Mesh] OR "Fruit"[Mesh] OR "One Health"[Mesh] OR agri*[tiab] OR agro*[tiab]	805787

No.	Query	Results
	OR horticultur*[tiab] OR crop*[tiab] OR fruit*[tiab] OR compost*[tiab] OR "natural environment*"[tiab] OR "one health"[tiab]	
#3	"olorofim" [Supplementary Concept] OR "ibrexafungerp" [Supplementary Concept] OR "Echinocandins"[Mesh] OR "Polyenes"[Mesh] OR olorofim*[tiab] OR fosmanogepix[tiab] OR ibrexafungerp[tiab] OR ipflufenoquin*[tiab] OR echinocandin*[tiab] OR polyen*[tiab] OR nonazol* OR "non-azol*"[tiab] OR "new fungicid*"[tiab] OR "new fungitox*"[tiab] OR "new antifung*"[tiab] OR "new biocid*"[tiab] OR "new pesticid*"[tiab] OR "novel fungicid*"[tiab] OR "novel fungitox*"[tiab] OR "novel antifung*"[tiab] OR "novel biocid*"[tiab] OR "novel pesticid*"[tiab]	169049
#2	"Drug Resistance"[Mesh] OR resistan*[tiab] OR crossresistan*[tiab] OR multiresistan*[tiab] OR panresistan*[tiab]	1454674
#1	"Aspergillus fumigatus"[Mesh] OR "Aspergillosis"[Mesh] OR aspergill*[tiab]	69931

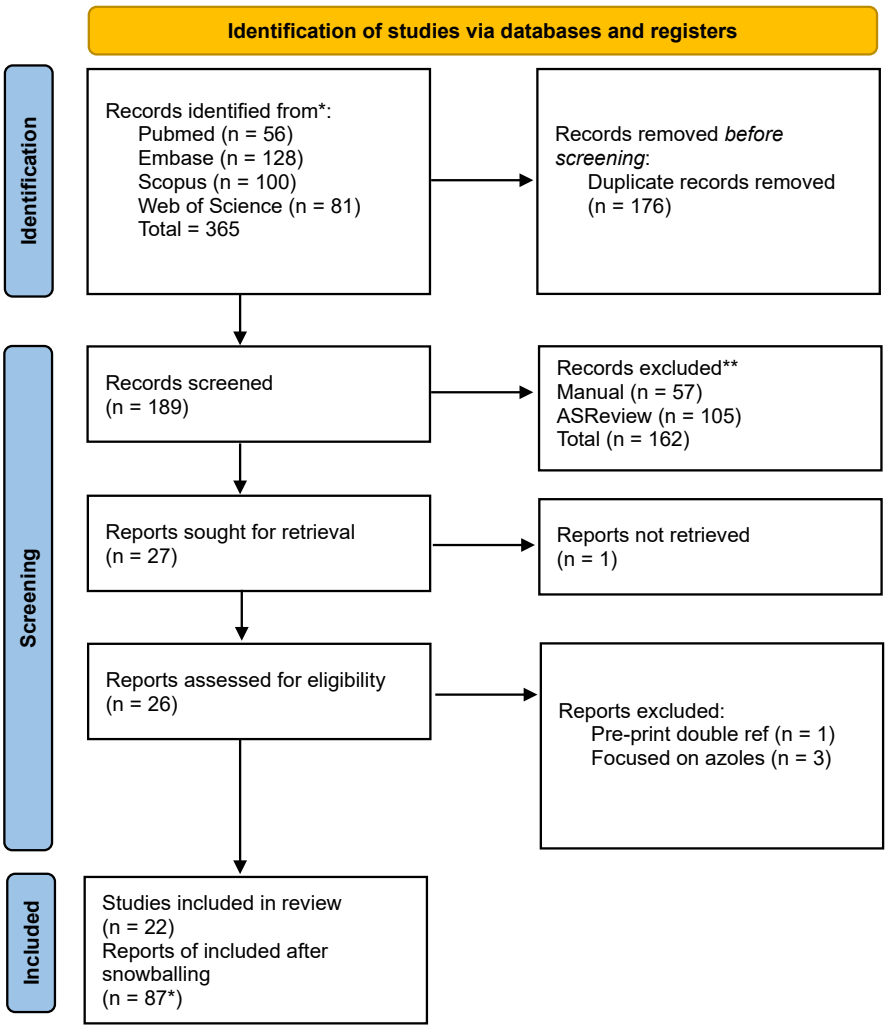
Database: Scopus 1788 to March 2025

Query	Results
(TITLE-ABS-KEY (aspergill*) AND TITLE-ABS-KEY (*resistan*) AND TITLE-ABS-KEY (olorofim* OR fosmanogepix OR ibrexafungerp OR ipflufenoquin* OR echinocandin* OR polyen* OR nonazol* OR "non-azol*" OR ((new* OR novel) PRE/4 (fungicid* OR fungitox* OR antifung* OR biocid* OR pesticid*))) AND TITLE-ABS-KEY (agri* OR agro* OR horticultur* OR crop* OR fruit* OR compost* OR "natural environment*" OR "one health"))	100

Database: Web of Science Core Collection 2005 to March 2025

Query	Results
(TS= (aspergill*) AND TS= (*resistan*) AND TS= (olorofim* OR fosmanogepix OR ibrexafungerp OR ipflufenoquin* OR echinocandin* OR polyen* OR nonazol* OR "non-azol*" OR "new fungicid*" OR "new fungitox*" OR "new antifung*" OR "new biocid*" OR "new pesticid*" OR "novel fungicid*" OR "novel fungitox*" OR "novel antifung*" OR "novel biocid*" OR "novel pesticid*") AND TS= (agri* OR agro* OR horticultur* OR crop* OR fruit* OR compost* OR "natural environment*" OR "one health"))	81

Prisma diagram



*totaal van beide zoekopdrachten PICO 1 en 2

Dit is een uitgave van:

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

november 2025

De zorg voor morgen begint vandaag