

Chemische schimmelbestrijders in diverse sectoren en omvang van het gebruik

Nr. 2024/10A2, Den Haag, 6 juni 2024

Achtergronddocument bij:

Resistentie ondermijnt de behandeling van schimmelinfecties

2024/10, Den Haag, 6 juni 2024



Toegelaten chemische schimmelbestrijders in verschillende sectoren

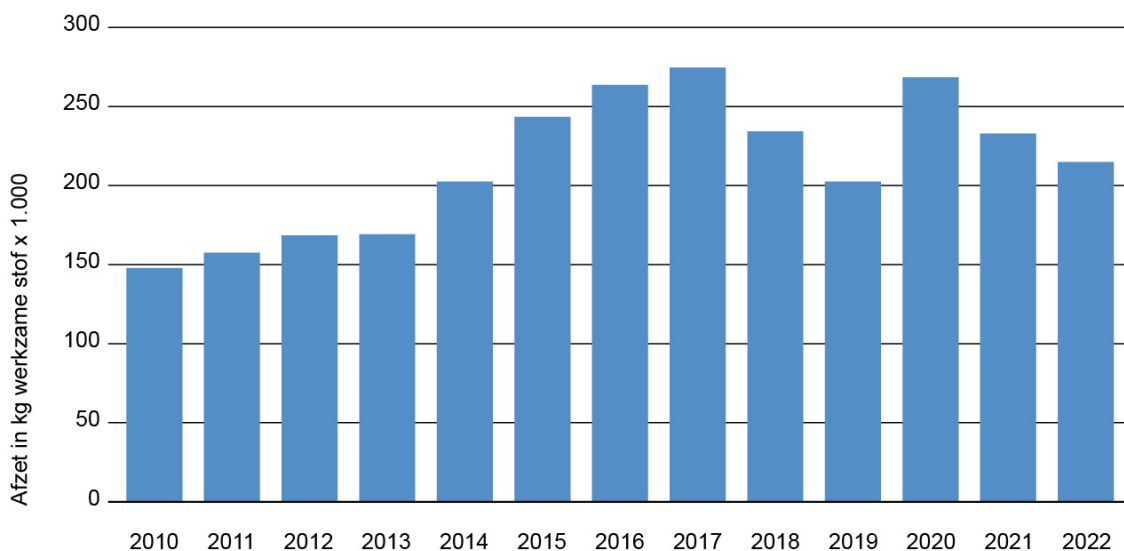
Dit overzicht noemt een aantal werkzame stoffen die in Nederland of de EU in 2024 gebruikt worden in humane geneesmiddelen, diergeneesmiddelen, gewasbeschermingsmiddelen, biociden en als voedseladditieven. Er is maar een beperkt aantal antimycotica als diergeneesmiddel geregistreerd. Maar als een dierenarts niet over een geschikt toegelaten diergeneesmiddel beschikt, mag hij op grond van de artikelen 112-114 van de Verordening Diergeneesmiddelen 2019/6 van de Europese Unie onder voorwaarden zijn toevlucht nemen tot een antimycoticum voor humaan gebruik.¹ Het aantal toelatingen van fungiciden door het Ctgb verandert snel. Stoffen die (sinds kort) niet meer zijn toegelaten, staan niet vermeld. De tabel is niet volledig. Ze illustreert slechts het gelijktijdige, meervoudige gebruik van stoffen met hetzelfde werkingsmechanisme in meerdere sectoren, waardoor kruisresistentie kan optreden.

Stofgroep	Humaan geneesmiddel	Diergeneesmiddel	Gewasbeschermingsmiddel	Biocide	Voedseladditieven
Azolen (Triazolen en imidazolen)	Butoconazol Clotrimazol Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Ketoconazol Metronidazol Miconazol Posaconazol Sulconazol Voriconazol	Enilconazool (=imazalil) Itraconazol Ketoconazol Miconazol Clotrimazol (niet NL) Posaconazol (niet NL)	Bromuconazool Difenoconazool Imazalil Metconazool Mefentrifluconazool Paclbutrazool Penconazool Prothioconazool Tebuconazool Triticonazool	Propiconazool Tebuconazool	
Echino-candines	Anidulafungine Caspofungine Micafungine Rezafungine				
Polyenen	Amfotericine B Natamycine (niet NL) Nystatine	Nystatine (niet NL) Natamycine (niet NL)			Natamycine
Allylamines	Butenafine (niet NL) Naftifine (niet NL) Terbinafine	Terbinafine (niet NL)			

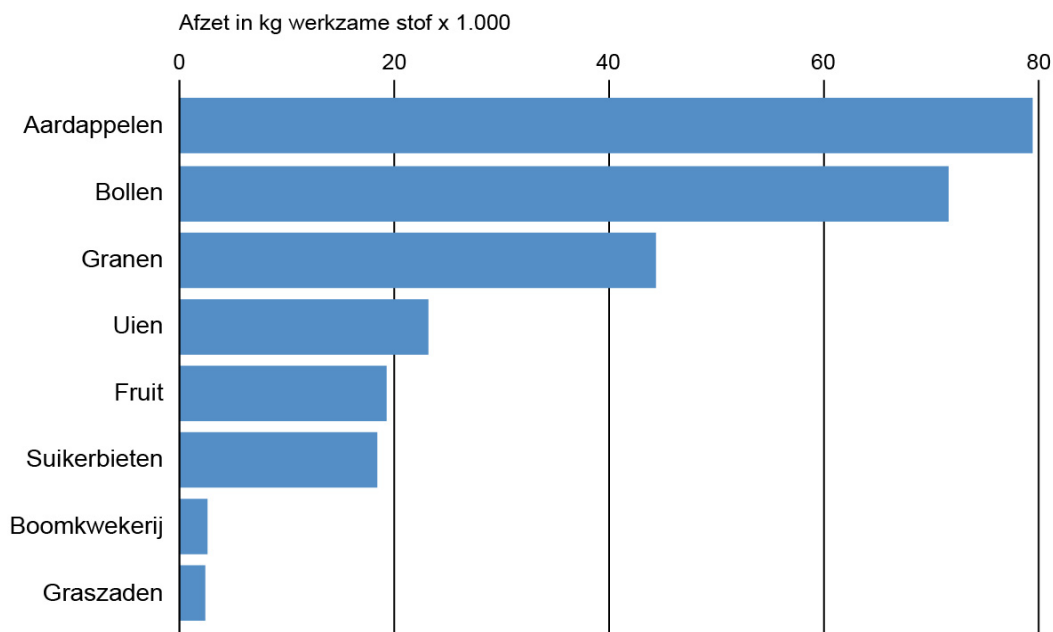
"Niet NL": de stof is niet in Nederland, maar wel elders in de EU als zodanig toegelaten.

Omvang gebruik fungiciden en antimycotica

Afzetcijfers van fungiciden in de landbouw en voor conserveringsdoeleinden



Figuur 1 Jaarlijkse afzet van azool-houdende gewasbeschermingsmiddelen in Nederland in kg werkzame stof² (zie tevens: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2022/05/19/afzetgegevens-gewasbeschermingsmiddelen-in-nederland>)



Figuur 2 Afzet van azolen in 2016 voor diverse teelten (in kg werkzame stof)²

In 2022 bedroeg de afzet van gewasbeschermingsmiddelen voor de bestrijding van schimmels en bacteriën bijna 3 miljoen kilo werkzame stof. De afzet van deze middelen is over de laatste jaren gedaald. Voor 2018 lag die (ruim) boven de 4 miljoen kilo. De afzet van azolen is daarentegen in de loop der jaren toegenomen. Hun aandeel in de middelen voor de bestrijding van schimmels en bacteriën bedraagt nu ongeveer 10%. De totale afzet van gewasbeschermingsmiddelen was in 2022 bijna 9 miljoen kilo werkzame stof. Voor 2018 was dat 10 tot 11 miljoen kilo werkzame stof.³

Er is geen kwantitatief overzicht beschikbaar van de hoeveelheden azolen die worden gebruikt als biocide voor houtbehandeling in Nederland. De sector schat het gebruik in Nederland op ca. 1.000 kg per jaar. Dit betreft met name propiconazool en tebuconazool.²

Gebruik van antimycotica

In ziekenhuizen wordt jaarlijks circa 400 kg azolen (posaconazol, itraconazol, voriconazol en fluconazol) gebruikt.⁴ In de periode 2017-2021 hebben 143 verpleeghuislocaties met 14.505 cliënten deelgenomen aan een prevalentieonderzoek. In die periode nam het gebruik van antimycotica toe van 2,3% in 2017 tot 6,0% in 2021. Het gebruik van antibiotica steeg in dezelfde periode van 4,9% in 2017 tot 5,5% in 2021. De reden waarvoor antimycotica werd voorgeschreven verschilt sterk tussen de jaren. In 2017 en 2021 werd ongeveer de helft profylactisch voorgeschreven. In de tussenliggende periode was het percentage profylactisch gebruik 25%. Opvallend was de stijging in het voorschrijven van ketoconazol, een middel dat wordt gebruikt bij het behandelen van schimmelinfecties van de huid.

De databank van het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP) van Zorginstituut Nederland bevat actuele informatie over het gebruik van antimycotica in Nederland.⁵ Het betreft informatie over middelen die extramuraal (d.w.z. buiten instellingen als ziekenhuizen en verpleeghuizen) zijn verstrekt en vergoed op grond van de Zorgverzekeringswet. Voor antimycotica voor dermatologisch gebruik worden geneesmiddelen uitgesplitst voor lokale antimycotica (D01A) en antimycotica voor systemisch gebruik (D01B). In 2022 gebruikten 743 duizend patiënten lokale antimycotica (1,16 miljoen uitgiftes), en 85 duizend patiënten antimycotica voor systemisch gebruik (151 duizend uitgiftes). Imidazoolderivaten (G01A) werd in totaal 191 duizend keer uitgegeven. Daaronder vallen onder andere antimycotica voor het bestrijden van vaginale schimmelinfecties. In de top 500 van geneesmiddelen met het hoogste aantal gebruikers (2022) staan 7 antimycotica voor huidinfecties en vaginale schimmelinfecties (zie tabel 1).

Deze gegevens gaan enkel over het aantal keren dat antimycotica is voorgeschreven door de huisarts of de specialist, waarbij de middelen zijn afgeleverd door een apotheker, apotheekhoudend huisarts of leverancier van hulpmiddelen. De Geneesmiddeleninformatiebank van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) bevat momenteel meer dan 200 geneesmiddelen met als werkzame stof een

fungicide, waarvan vier tevens corticosteroïden bevatten. Driekwart daarvan is uitsluitend op recept verkrijgbaar, de overige geneesmiddelen zijn vrij verkrijgbaar bij de apotheek, de drogist of de supermarkt. Van deze laatste groep geneesmiddelen zijn geen gebruik- of verkoopcijfers beschikbaar.

Tabel 1 Antimycotica in de top 500 geneesmiddelen met hoogste aantal gebruikers (2022)

Geneesmiddel	Wanneer te gebruiken	Gebruikers in 2018	Gebruikers in 2022	Uitgiftes in 2022
D01AC20 Imidazolen/triazolen combinaties met corticosteroiden (<i>Daktacort</i> ®)	Bij huidinfecties met schimmels of gisten, zoals voetschimmel	414.210	368.750	513.450
D01AC08 Ketoconazol (<i>Nizoral</i> ®)	Bij huidinfecties met schimmels of gisten, zoals voetschimmel, huidvlekjes (zomergist) en seborroïsch eczeem	380.000	339.520	521.330
D01BA02 Terbinafine	Bij schimmel- en gistinfecties van de huid en nagels, zoals ernstige vormen van voetschimmel en schimmelnagels	83.511	85.192	150.800
D01AE14 Ciclopirox (<i>Loprox</i> ®)	Bij huidinfecties met schimmels of gisten, zoals voetschimmel en bij pityriasis versicolor (huidvlekjes door gistinfectie)	62.383	68.196	117.800
G01AF04 Miconazol (<i>Gyno-daktarin</i> ®)	Bij vaginale schimmelinfecties	179.580	89.375	111.330
G01AF02 Clotrimazol (<i>Canesten gyno</i> ®)	Bij vaginale schimmelinfecties	22.175	33.782	40.749
D01AC09 Sulconazol (<i>Myk 1</i> ®)	Bij huidinfecties met schimmels of gisten, zoals voetschimmel en pityriasis versicolor (huidvlekjes door gistinfectie)	12.317	8.379	12.596

Om de verbruikscijfers van antimycotica te kunnen vergelijken met die van fungiciden in de landbouw en de houtconservering, is een omrekening nodig. Een rekenvoorbeeld kan enig inzicht verschaffen. In 2016 verstrekten de Nederlandse openbare apotheken volgens de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) aan meer dan 400.000 mensen een combinatiecrème van hydrocortisonacetaat en miconazol. Een tube van 15 gram met 20 mg miconazolnitraat/g bevat dus 0,3 gram miconazolnitraat. Voor 400.000 mensen is dat 120 kg miconazolnitraat. Dat is slechts een, zij het veelgebruikt, geneesmiddel en het betreft alleen de verstrekkingen via de apotheek die vergoed worden door de verzekering, niet die vrij verkrijgbaar zijn via de apotheek, drogist en supermarkt. Er zijn door het CBG meer dan 200 geneesmiddelen met een antischimmelmiddel toegelaten. Daarvan is een kwart vrij verkrijgbaar bij de drogist en/of de supermarkt. Daarom lijkt het redelijk te veronderstellen dat het jaarlijkse totale gebruik van antimycotica, en in het bijzonder van azolen, waarschijnlijk enkele

duizenden, wellicht enkele tienduizenden kilogrammen bedraagt. Maar dan nog ligt het gebruik van azolen in de gezondheidszorg al gauw een orde van grootte lager dan het gebruik in de landbouw.

In Nederland zijn 12 antischimmelmiddelen toegelaten voor veterinaire gebruik. De commissie zijn geen gebruikscijfers van het veterinaire gebruik van antimycotica bekend.

Literatuur

- 1 EMA. *Scientific advice under Article 107(6) of Regulation (EU) 2019/6 for the establishment of a list of antimicrobials which shall not be used in accordance with Articles 112, 113 and 114 of the same Regulation or which shall only be used in accordance with these articles subject to certain conditions*. Amsterdam: European Medicines Agency, 15 juni 2023; EMA/CVMP/151584/2021.
- 2 Leendertse PC, Gommer R, van Beek J. *Groen- en houtafval als bron van azolen-resistente schimmel Aspergillus fumigatus - Deel A: desk studie*. Culemborg: Centrum voor Landbouw en Milieu - Onderzoek en Advies, 2021; CLM-1065.
- 3 Compendium voor de Leefomgeving; Afzet van gewasbeschermingsmiddelen, 2011-2022: <https://www.clo.nl/indicatoren/nl001524-afzet-van-gewasbeschermingsmiddelen-2011-2022#:~:text=De%20afzet%20van%20gewasbeschermingsmiddelen%20is,De%20afzet%20daalt%20sinds%202020>. Geraadpleegd 21 mei 2024.
- 4 van der Weijden W, van der Wal AJ. *Resistente schimmels zijn tijdbom*. Nieuwe Oogst 2012; 7 maart.
- 5 Gipedatabank.nl; Aantal gebruikers 2019-2023 voor ATC-subgroep D01: Antimycotica voor dermatologisch gebruik. <https://www.gipedatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=01-basis&geg=gebr&item=D01>. Geraadpleegd 21 mei 2024.

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet). De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid. De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald: Gezondheidsraad.
Chemische schimmelbestrijders in diverse sectoren en omvang van het gebruik.
Achtergronddocument bij Resistentie ondermijnt de behandeling van schimmelinfecties.
Den Haag: Gezondheidsraad 2024; publicatienr. 2024/10A2.

Auteursrecht voorbehouden

