

KENNIS

Hij groeit via het bloed en dwars door je botten

ZIEKTE / Resistente schimmel nestelt zich in longen en zaait uit naar het brein. Tientallen mensen sterven eraan en het probleem wordt jaarlijks ernstiger.

Simon Rozendaal

Stefani Buenostro moest hoesten. In het Erasmus MC in Rotterdam, waar ze in behandeling was voor leukemie, maakten ze vorig jaar maart ogenblikkelijk een scan. Waar haar artsen voor vreesden, bleek te kloppen: er zat een schimmel in de longen van de scholiere uit Voorschoten.

De medicijnen sloegen niet aan. Stefani merkte hoe ongerust dat haar artsen maakte. 'Ze stonden elke dag bij mijn bed en zeiden de ene keer bed, zorgd tegen elkaar dat de dosis niet klopte en een week later dat de medicatie nog steeds niet werkte.'

Opeens liet ze allerlei dingen uit haar handen vallen. Weer een tijdje later ging haar mond scheef hangen. Haar rechterbeen en -arm lieten het vervolgens afweten en ze zag dubbel.

Weer een scan. De schimmel bleek uitgezaaid naar zeven plekken in haar hersenen. Het ging van kwaad tot erger. 'Ik herkende mijn vader niet meer, wist niet wat mijn achternaam was, kon de simpelste sommetjes niet maken.'

Langzaam drong tot haar door dat de schimmel misschien wel erger was dan de leukemie. 'Ik had nog nooit gehoord van de

mogelijkheid dat schimmels gevaarlijk konden zijn.' Dat is ook de reden dat ze meewerkt aan dit artikel. 'Schimmels zijn zo gemeen, het is goed als heel Nederland hiervan weet!'

Stefani (19) wordt geteisterd door *Aspergillus fumigatus*. Ze is niet de enige. Jaarlijks belanden zo'n zeshonderd Nederlanders met een door deze schimmel veroorzaakte, ernstige longinfectie in het ziekenhuis. Van hen is ruim 10 procent niet goed te behandelen, omdat de schimmel resistent is tegen de meest effectieve medicijnen, de azolen. Er zijn weliswaar andere medicijnen, maar die moeten worden toegediend via een infuus, werken veel minder goed en hebben ernstige bijwerkingen: ze tasten bijvoorbeeld de nieren aan.

Het is een internationale probleem, zegt prof. dr. Paul Verweij (55) van het Radboudumc, die ruim tien jaar geleden met zijn collega Willem Melchers de resistentie ontdekte. 'Waar we ook kijken, overal tref je sporen van resistente schimmels aan.'

In het blad *Drug Resistance Updates* werd door 21 internationale experts, onder wie Verweij, berekend dat jaarlijks 4,8 miljoen mensen een allergische longaandoening krijgen door *Aspergillus*. Daar komen 1,2 miljoen mensen bij met een chronische,

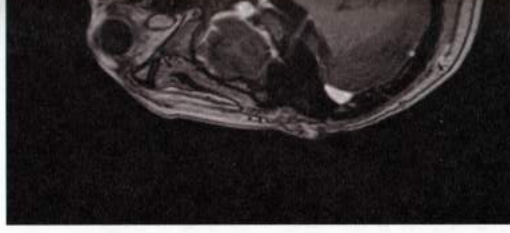
door de schimmel veroorzaakte longontsteking plus 200.000 gevallen van 'invasieve aspergillose', de geniepigste variant, die van Stefani Buenostro, waar de schimmel in het bloed of andere organen penetreert. Wanneer hij ook nog eens resistent is, bedraagt de sterfte hier 80 tot 100 procent, zo schat Verweij.

Rotting

In de natuur zijn schimmels onontbeerlijk voor het rottingsproces en dus voor de kringloop van het leven. Maar soms ontpoppen ze zich tot rotzakken.

Het is ondoenlijk om ze te ontlopen. Elke schimmel produceert miljarden met het oog onzichtbare sporen die door de lucht zweven. Daardoor zijn ze overal. Op de deurknop die u aanraakt, op het aanrecht, op de bast van die boom buiten. Verweij: 'Ieder mens ademt ongeveer vijfhonderd schimmelsporen per dag in.'

Gezonde mensen hebben daar geen weet van – hun afweer vernietigt de indringers – maar leukemiepatiënten wel. Niet alleen omdat bij hen de witte bloedcellen, cruciaal voor de afweer, zijn aangetast door de kanker maar ook doordat zij soms een stamceltransplantatie krijgen, legt infectioloog Bart Rijnders (47) van het Erasmus MC uit. Dan wordt eerst met chemotherapie bijna al het beenmerg uitgerooid en krijgt de patiënt vervolgens stamcellen van een ander. 'In





Stefani Buenroastro: 'Ik heb opnieuw moeten leren lopen.'
Linksboven: een scan van Stefani's brein. De witte delen in het midden zijn schimmels

Suzanne van de Kerk

Schimmel staat hoger op de ladder dan bacterie

Voor de meeste mensen is de microbiologische kosmos één pot nat. Bacteriën, virussen, gisten, schimmels, allemaal onzichtbare enge beestjes. Maar dat is niet terecht. Schimmels bijvoorbeeld zijn net als mensen, dieren en planten (en in tegenstelling tot bacteriën) eukaryoten – wat onder meer betekent dat ze een celkern hebben. Ze zijn niet eencellig zoals bacteriën, vormen lange steelachtige draden en hebben soms smakelijke voortplantingsorganen (zoals champignons en boleten). Ze staan iets hoger op

de ladder van de evolutie dan bacteriën en zijn mede daardoor moeilijker te bestrijden: doordat de menselijke en de schimmelcel op elkaar lijken, is de kans groot dat een schimmel dodend medicijn ook schade aan onze cellen veroorzaakt.

Er zijn ruim een half miljoen soorten schimmels. Sommige worden door de mens gekoesterd. De bekendste is *Penicillium*, die ons niet alleen penicilline en de andere antibiotica heeft geschonken maar ook schimmelkazen als roquefort. Een ander voorbeeld is *Botrytis*, een

schimmel die druiven verteert en aldus zoete dessertwijn maakt.

Van ongeveer 600 schimmels is bekend dat ze mensen kunnen infecteren, bijvoorbeeld via contactlenzen. Ook de kalknagel is een schimmelinfectie. Notoir vervelend is *Candida albicans*, die vaginale infecties ('witte vloed') veroorzaakt. Dé kwaaite pier bij uitstrek is *Aspergillus fumigatus*, nauw verwant aan de blauwe en groene schimmels die op brood, aardappelen en andere voedingsmiddelen groeien en die onder de microscoop wonderschoon zijn. Een van de redenen waarom juist deze schimmel zo geniepig kan zijn, is dat hij het best groeit bij 35 graden Celsius, pakweg de menselijke lichaamstemperatuur.

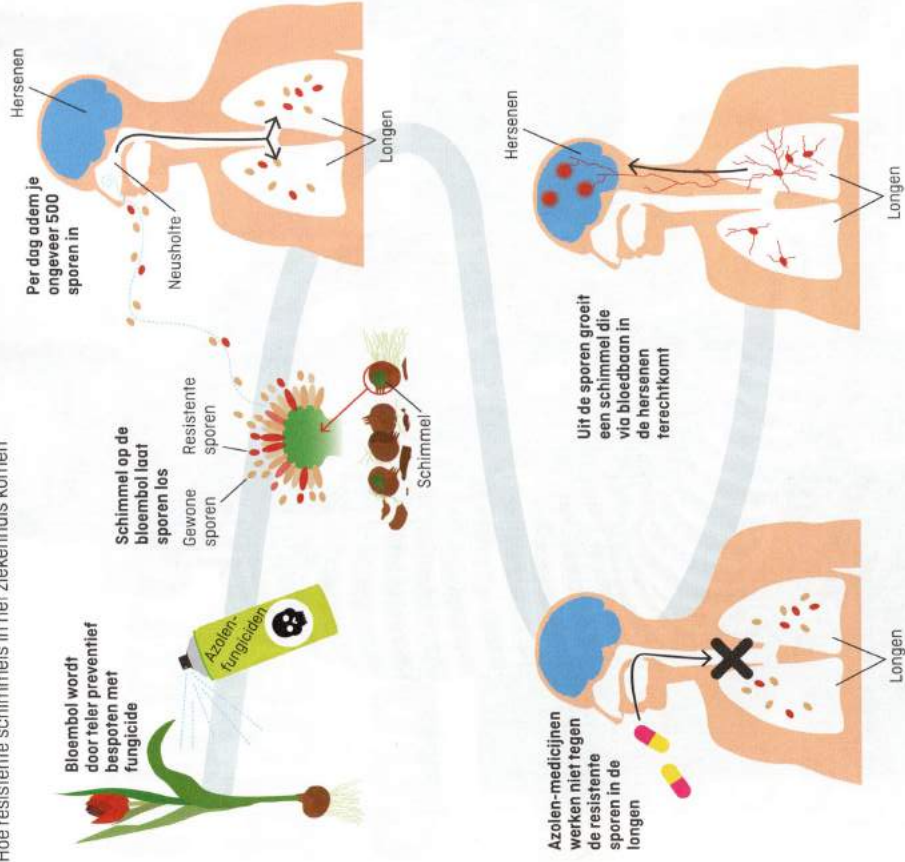


Schimmeldraden in een brein door een fluoresceentiemicroscoop

Center of Expertise in Mycology Radboudumc/CWZ

Van een bloembol naar schimmel in de hersenen

Hoe resistente schimmels in het ziekenhuis komen



het lineair omhoog. Van niets in 1998 tot bijna 13 procent in 2016. Met andere woorden, er moet aan het eind van de twintigste eeuw iets zijn gebeurd waardoor *Aspergillus fumigatus* resistent werd.

De vermoedelijke verklaring is dat er toen een nieuwe categorie van schimmeldodende middelen (fungiciden) is toegepast: in muurverf, als houtbescherming, in de landbouw. Het gaat om azolen, dezelfde die als pillen worden toegediend om schimmelinfecties in het ziekenhuis te bestrijden. Het ligt voor de hand om daar de oorzaak van de opeens opduikende resistentie te zoeken.

Dodelijke substantie

Wat dat betreft is er een parallel tussen fungiciden en antibiotica. Zodra je antibiotica inzet, stimuleer je de ontwikkeling van resistentie bij bacteriën, waarschuwde Alexander Fleming, de Schotse arts en ontdekker van penicilline, al in de rede waarmee hij in 1945 zijn Nobelprijs aanvaardde.

Wie een dodelijke substantie gebruikt tegen een levend organisme, zet zo een mechanisme in werking dat leidt tot verminderde effectiviteit van dat middel. Dit hebben we al geobserveerd bij bacteriën, tumorcellen en knaagdieren en hetzelfde proces, evolutie in een snelkookpan, manifesteert zich nu ook bij schimmels.

Verweij en Melchers hebben studenten veldonderzoek laten doen waaruit blijkt dat de resistente schimmels overal in Nederland voorkomen: in tuinen, in bossen, op gebouwen, enzovoort. Ook wijzen ze erop dat er vijf fungiciden zijn die chemisch gezien als twee druppels water lijken op de azolen die worden ingezet als pillen tegen schimmelinfecties. Er worden bovendien meer dan driehonderd maal zo veel van deze azolen toegepast in de landbouw dan als medicijn in ziekenhuizen.

Ten slotte hebben ze aangetoond dat wanneer je schimmels laat groeien in een petrischaaltje waaraan azolen zijn toegevoegd, binnen twee tot drie generaties alle

is, lijken schimmels ook nog eens op tumoren. Ze maken draden in de bloedbaan en belanden zo elders in het lichaam, bijvoorbeeld in de hersenen. Verweij: 'Als je een infectie operatief verwijderd, moeten de smiranden net als bij een tumor schimmelvrij zijn.'

Twintig jaar geleden bestond het probleem van resistentie nog niet. Verweij leidt aan de Nijmeegse Radboud-universiteit het Center of Expertise in Mycology Radboudumc/CWZ, opgericht om artsen te ondersteunen bij het behandelen van patiënten met complexe schimmelinfecties. De schimmeldeskundigen (mycologen) daar hebben een collectie die teruggaat tot 1990. Welnu, voor 1999 komt er geen enkele resistente schimmel in die verzameling voor, maar vanaf die tijd gaat

zo'n situatie is de afweer extra sterk vermindert.'

Een tweede risicogroep is er door ernstige griep. Van de vierhonderd patiënten die in België en Nederland met griep in het ziekenhuis belanden, heeft één op de vijf een schimmelinfectie, meldt infectioloog Rijnders. 'Bij ernstige griep is het slijmvlies dat de longen bedekt zo aangetast, dat de schimmelsporen vrij spel hebben.'

Wanneer de sporen eenmaal ontkiemen, zijn de schimmels nauwelijks meer te stoppen. Zo kent het lichaam de bloed-breinbarrière. Die voorkomt dat ziekteverwekkers in de hersenen terechtkomen. Schimmels zien dat paniser niet eens. Schimmeldeskundige Verweij: 'Ze groeien zelfs dwars door een bot heen.'

Alsof dit niet al eng genoeg

Wat gebeurt bij bacteriën, muisen en tumoren, zien we nu bij schimmels

Hoogleraar: 'Het is alarmerend, maar het gevoel van urgentie ontbreekt'

schimmels mutaties hebben in het gen (Cyp51A) waar de schimmeldodende middelen op aangrijpen.

Alles bij elkaar vormt dit nog steeds geen *smoking gun*, maar het valt niet te ontkennen dat de Nijmeegse onderzoekers tamelijk overtuigende aanwijzingen hebben dat het kwistig strooien met schimmeldodende middelen het monster van de resistente schimmel heeft gebaard. Temeer daar we inmiddels ook weten dat het gebruik van preventieve antibiotica als groei-bevorderaar in de veeteelt heeft bijgedragen aan het ontstaan van resistente ziekenhuisbacteriën en andere *superbugs*.

Toch aarzelen de Nijmeegse onderzoekers om de zwaartepijl bij de landbouwsector alleen naar te leggen, omdat de bewijsvoering nog niet rond is. Voor de bij

het Erasmus MC werkende Vlaamse infectioloog Bart Rijnders is het echter zonnklaar: 'De opmars van resis-

tente schimmels komt voor een belangrijk deel door het preventieve gebruik van schimmeldodende middelen in de landbouw en bollenteelt.' Rijnders vermoedt ook dat het probleem in Nederland groter is dan elders, gegeven onze sterke landbouw- en bloemensector.

Om te begrijpen hoe de schimmelsporen zich verspreiden, zijn composithepen van belang, constateerden onderzoekers, onder wie Verweij en Melchers. In hun rapport – dat in december door zorgminister Bruno Bruins (VVD) naar de Tweede Kamer is gestuurd – werden allerlei composithepen bestudeerd: met maïs, tropisch fruit, graan, enzovoort. Alleen de composithepen met

houtafvalsnippers, groenaafval en afval uit de bollenteelt bleken 'hotspots' – plekken waar 'bij herhaling een hoog gehalte van resistente *Aspergillus* is aangetroffen'.

Geen twijfel

De Nijmeegse onderzoekers die als eersten in de wereld het probleem van de schimmelresistentie ontdekten, zijn blij dat dit rapport bij de Tweede Kamer ligt, maar vinden nog steeds dat het onderwerp niet de aandacht krijgt die het verdient. Verweij: 'Het is alarmerend, maar het gevoel van urgentie ontbreekt.'

Lang werden de schimmeldeskundigen helemaal niet geloofd. 'Geregeld kregen we van wetenschappelijke tijdschriften onze artikelen terug met als enige argument: jullie overdrijven, zo erg kan het niet zijn. Soms duurde het twee jaar voordat ze

ADVERTENTIE

Last van wind of tocht?

Opvouwbare balkonbeglazing



Kom van 26 feb.
t/m 3 mrt. naar onze
inspiratieweek
kijk op metalura.nl/
inspiratiedag

Wilt u vaker van het buitenleven genieten op uw balkon?

Dat kan met de opvouwbare balkonbeglazing van Metalura. Als het begint te waaien of te regenen, schuift u de glaswand in een paar seconden dicht. Zo kunt u onder alle omstandigheden lekker buiten blijven zitten.

Bekijk de vele voordelen

- ✓ Volledig open te vouwen in 5 sec.
- ✓ Veel dünnere rails dan bij schuifwanden
- ✓ Eenvoudig in 1 hoek te parkeren
- ✓ Oersterk, gehard veiligheidsglas



OPEN OF DICHT IN 5 SEC.

Gratis inspiratieboek

Vraag 'm aan op www.metalura.nl
of bel 0184 70 10 08

Showroom

Van Hennertweg 2
2952 CA Albiesserdam

METALURA[®]
genut. van. meer ruimte

IS HET DE SCHULD VAN ONZE MOOIE BLOEMEN EN BOLLEN?

Afvalhopen van de bloembollenleest zijn 'hotspots': plekken waar 'bij herhaling een hoog gehalte aan resistente *Aspergillus* is aangetroffen', stelt een onderzoeksrapport dat bij de Tweede Kamer ligt.

André Hoogendijk, adjunct-directeur van de KAVB (Koninklijke Algemeene Vereeniging van Bloembollencultuur): 'Het is niet duidelijk in hoeverre de sector bijdraagt aan het probleem maar toch nemen we onze verantwoordelijkheid en gaan wat doen aan de hotspots.'

Volgens Hoogendijk is het gebruik van de omstreden azolen-fungiciden in de bollensector beperkt maar is het ook denkbaar dat de bestrijdingsmiddelen via stro uit het buitenland (noodig om de bollen tegen de kou te beschermen) in het afval belanden.

Hij wijst op de mogelijkheid om de afvalhopen zo in te richten dat daar minder schimmels groeien. In dat verband noemt hij een Japans fermentatieproces waarbij uit afval bokashi (mest) ontstaat.



Conor Hurler/INH

Afval uit de bollenteelt lijkt een rol te spelen bij de verspreiding van schimmels

het artikel durfden te publiceren.'

De twee hebben inmiddels een respectabele lijst publicaties over resistente schimmels, niet alleen in gespecialiseerde bladen als *Drug Resistance Updates* en *Clinical Infectious Diseases*, maar ook in toptijdschriften als *PLoS* en *The Lancet*. Met andere woorden: in de wetenschappelijke gemeenschap is er inmiddels geen enkele twijfel meer over dat de resistente schimmel voor een almaar groeiende groep patiënten levensbedreigend is.

De situatie van Stefani Buenostro is inmiddels stabiel. De statistieken zijn niet hoopgevend, maar de vwo-scholier heeft er alle vertrouwen in. 'Pas nog zei een arts tegen me dat hij een half jaar geleden niet had verwacht dat ik een half jaar later nog in leven zou zijn, maar het gaat goed en ik heb zin in de toekomst.'

Ze gaat langzaam vooruit en hoopt na haar eindexamen fiscaal recht te kunnen studeren. Wel hebben de schimmels een ravage aangericht. 'Ik heb zeven dode plekken in mijn hersenen en ik heb opnieuw moeten leren lopen en rekenen.'

Niet alles lukt even goed. Schrijven bijvoorbeeld kan ze nog steeds niet. 'Ik typ alvau zoals ze tot een jaar geleden deed, zit er misschien wel nooit meer in. **E**

IN HET LAB

Kraaien maken stad schoon



EVA SEGAAR

Spreekt twee industriële ontwerpers die samenwerken met slimme kraaien om een afvaltergeminis aan te pakken.

Op straat liggen ze overal: de okters van opgerookte sigaretten. Vgootien die na de laatste hjs door grond. Vreemd, vonden Ruben Vleuten (30) en Bob Spikman (31) man: 'Terwijl het eigenlijk een vervuulend plastic is: vertering s ter duurt tien jaar. En er zitten olijlike stoffen in.' Om daar iets tegdoen, bedachten de Eindhovenspers Crowbar: een beloningsmakraaien, die een snack krijgen d sigarettenpeuk in het apparaat d

Ze keken het idee af van de Joshua Klein, die kraaien leerde muntje op te rapen en in een maCrow Box, te gooien, waarna ze e ning kregen. Als dat kan, moet h sigarettenpeuken kunnen, dacht der Vleuten en Spikman.

Nootjes

De machine werkt zo: de kraai br filter naar de Crowbar camera controleert een peuk is en niet iders. Zo ja, dan krijg een snack. De ontwe dachten eerst alleen kunnen geven, maar sprekken met ornith bleek dat juist de d langrijk is: als ze elk maar één nootje krij den de vogels het nie moeite waard, maar ze de ene keer veel k de andere minder, b terugkomen. Ook mo snacks gevarieerd zij niet alleen nootjes, n bijvoorbeeld vis. 'We kraaien-diëtist,' grapt Van der Vt Nu werken de industriële ontwa alleen nog in de avonduren aan d chine, maar ze hopen zich met ee die volledig te kunnen richten op niet of het oprapen van de peuker lijk kan zijn voor de vogels. Dat ga testen zodra de machine af is, na wachtning in juli.



Block

Kraaien staan bekend om hun lerend vermogen en nieuwsgierigheid