

NOTAT



Miljø- og
Fødevareministeriet
Miljøstyrelsen

Pesticider og Biocider
Den 21. februar 2018

Azol-resistente skimmelsvampe

Problemstilling

Et stigende antal immunsvækkede patienter i Danmark inficeres med azol-resistente *Aspergillus fumigatus*-stammer, hvor behandling med azol-baserede svampelægemidler ikke længere er effektive. Svampen *Aspergillus fumigatus* findes naturligt i miljøet (jorden), og der er en potentiel risiko for at fremme forekomsten af azol-resistente varianter, når man anvender azol-baserede sprøjtemidler til bekæmpelse af skadegørende svampe i afgrøder. Der er ikke videnskabeligt evidens for, at resistens opstået i miljøet ved landbruget anvendelse af azoler, er den direkte kilde til de resistensproblemer, der ses hos mennesker.

Baggrund

Der har været stigende problemer med svamperesistens hos patienter i perioden 2012 til 2016 overfor *Aspergillus fumigatus*. Det er en generel trend, som ses i hele det nordvestlige Europa. Resistensudviklingen er i nogen lande mere omfattende end i andre og hænger bl.a. sammen med sygdommens intensitet og behandlingsfrekvensen. I Danmark viser årlige monitoringsdata for svampen Septoria, at der er stigende evidens for resistens for denne svamp i landbruget. Samtidig er der relativt få aktivstoffer til rådighed, hvilket øger risikoen for udvikling af resistens. Udfordringer med resistens har gjort det vanskeligere at benytte lave doseringer med svampemidler i landbruget.

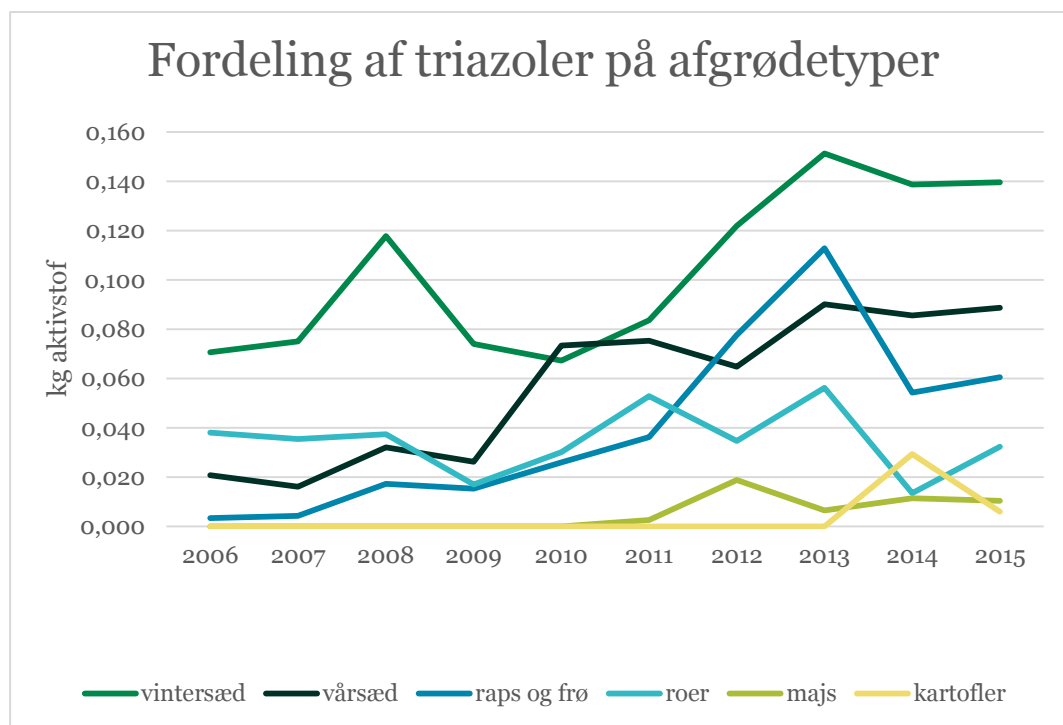
I Danmark og i andre lande, især Nederlandene, ser man en stigning i tilfælde med lungesygdommen "Aspergillosis" hos immunsvækkede patienter, hvor behandling med azol-baserede svampemidler ikke er effektiv længere. Lungesygdommen skyldes infektion med svampen *Aspergillus fumigatus* og infektion forekommer kun i immunsvækkede patienter og dermed ikke i mennesker med et velfungerende immunsystem. Man ved, at hvis man gentagne gange behandler en patient med azol-baserede svampemidler, kan der opbygges resistens således, at behandlingen ikke virker længere. Det er meget alvorligt, eftersom der stort set ingen alternativer er. I Nederlandene viser test for *Aspergillus fumigatus* hos patienter med svækket immunforsvar, at 13 procent er resistente, mens tallet i Danmark er 4 procent (oplyst af Statens Serum Institut)

Statens Serum Institut har en mistanke om, at de azol-resistente *Aspergillus fumigatus*-stammer, man finder i et stigende antal patienter, også oprindeligt kan stamme fra miljøet, hvor svampen har været udsat for pesticider af azol-typen, som kan have en kemisk struktur, der ligner de azol-baserede lægemidler, man bruger til behandling af svampesygdomme hos mennesker. Svampen *Aspergillus fumigatus* findes naturligt i miljøet (jorden), og der er en potentiel risiko for at fremme forekomsten af azol-resistente varianter, når man anvender azol-baserede sprøjtemidler i marken, der skal bekæmpe skadegørende svampe i afgrøden.

Flere undersøgelser tyder på, at svampe-isolater fra syge mennesker oprindeligt stammer fra miljøet. Undersøgelser peger endvidere på, at der er forskel på den type resistens, der opstår i miljøet og den resistent der opstår ved gentagen brug af azol-baseret medicin. Det er derimod ikke vist, hvad den vigtigste kilde til resistensopbygning i mennesker er eller den vigtigste kilde til resistensudvikling i miljøet. En undersøgelse fra Nederlandene fra 2017 viser, at steder som private kompostjord, kompost fra blomsterløg, organisk grøn kompost fra store anlæg og træspåner fra behandlet træ har den højeste forekomst af resistente *Aspergillus fumigatus* svampe. Mens lagerrum med korn, majs-ensilage, hestegødning, frugtaffald og hydrolyseret husholdningsaffald ikke viste tegn på resistente svampe. Det vides ikke, om erfaringerne herfra kan overføres til danske forhold, dog genbruges træspåner fra imprægneret træ ikke i Danmark.

Anvendelse af azol-svampemidler i landbruget

På europæisk plan bruger landbruget ca. 25 forskellige azoler, men det er særligt fem af disse, som ligner dem, man bruger til medicinsk behandling. Fire af disse bruges i Danmark og er propiconazol, epoxiconazol, difenoconazol og tebuconazol, og de bliver brugt til svampebekæmpelse af blandt andet svampen *Septoria* i korn. Ud over de fire aktivstoffer er der godkendt yderligere tre aktivstoffer i azol-svampemidler til landbruget i Danmark, nemlig prothioconazol, metconazol og paclobutrazol.



Figur 1: Fordeling af anvendte azoler (kg aktivstof/ha) på de store afgrøder i en 10 årige periode 2006-2015.

Der er endvidere godkendt azol-midler til svampebekæmpelse i kartofler, grøntsager (friland i asparges, broccoli, blomkål, rosenkål, hovedkål, grønkål, kinakål, peberrod, gulerod, pastinak, persillerod, knoldselleri, salat, løg, porre, forårsløg, tørrede ærter samt til agurk i drivhus), æbler og pærer desuden er et azol-middel med paclobutrazol godkendt til vækstregulering og til forøgelse af blomster af pottplanter i væksthuse

Samlet er der i 2016 solgt 193.161 kg azol-aktivstoffer til pesticidanvendelse.

Dansk landbrug har brugt azoler i over 30 år og oplever også resistensproblematik i skadegørere ved gentagen anvendelse, og derfor indgår forebyggelse af netop dette som en vigtig del i godkendelsen af de enkelte produkter. Man sætter restriktioner på antallet af behandlinger og mængde af hensyn til grundvand, men det modvirker derudover resistensopbygning. Krydsresistens, dvs. overførsel af resistens fra miljøet til mennesker, har ikke hidtil indgået i EU-vurderingerne og heller ikke i de nationale godkendelser.

Alternativer til azoler som pesticider¹

I tabel 1 er listet de afgrøder og sygdomme, som normalt bekæmpes med løsninger, hvor azoler indgår. Azolerne bruges enten alene, i blanding med andre azoler eller i blanding med aktivstoffer med anden virkemekanisme. På grund af azolernes brede profil og relativt lave risiko for resistensudvikling bruges Succinate DeHydrogenase Inhibitorer (SDHI'er) altid i blanding med azoler. Dette vil betyde, at et forbud mod azoler samtidig vil betyde, at SDHI'erne ikke er til rådighed, jf. de nuværende godkendelser.

Strobilurinerne er den vigtigste alternative kemi-gruppe til azolerne – især når det gælder bekæmpelse af rust-sygdomme. Da der er udbredte problemer med resistens hos strobilurinerne – er denne gruppe midler dog ikke et reelt alternativ til mange sygdomme og ensidig anvendelse vil formodentlig fremprovokere flere resistensproblemer. For at opnå effekter på niveau med azolerne på f.eks. rust vil det betyde, at der skal sprøjtes flere gange pr sæson – da langtidsvirkningen af strobilurinerne er kortere end for azolerne. En generel lavere effekt i marken gælder også for folpet og mancozeb til bekæmpelse af *septoria svampen* i hvede.

¹ Afsnittene om alternativer til pesticidanvendelse bygger på bidrag fra Lise Nistrup Jørgensen, Institut for Agroøkologi, Aarhus Universitet.

Tabel 1: Liste med kemiske alternativer til azolerne i de store afgrøder.

Afgrøde	Skadegørere	Alternative midler hvor azoler ikke indgår	Kommentarer
Hvede	Septoria	Folpet Mancozeb	Multi-site produkter med moderat effekt. Godkendte SDHI'er indgår kun i blandinger med azoler
	Rust sygdomme	Pyraclostrobin Azoxystrobin	
	Meldug	(proquinazid) Metrafenon pyriofenon	Godkendt i 2017 på dispensation Metrafenon og pyriofenon virker meget svagt pga resistens.
	Hvedebladplet	Ingen	
	aksfusarium	Ingen	
Byg	Bygbladplet	Pyraclostrobin	
	Skoldplet	Pyraclostrobin	
	bygrust	Pyraclostrobin Azoxystrobin folpet	Folpet har kun lav til moderat effekt
	Meldug	Metrafenon pyriofenon	
	Ramularia	Ingen	
Rug/Triticale/havre	Meldug	Metrafenon pyriofenon	
	Rust	Pyraclostrobin Azoxystrobin	
	Hvedebrunplet	pyraclostrobin Folpet	Resistensproblemer med strobiluriner og lave til moderate effekter fra folpet
	Skoldplet	Pyraclostrobin	
	Havrebladplet	Pyraclostrobin	
Raps	Knoldbægersvamp	Azoxystrobin Boscalid	Resistensudvikling til SDHI konstateret
	skulpesvamp	Azoxystrobin Boscalid	
	phoma	Boscalid	
	Lysbladplet	Ingen	
Roer	Meldug	Svovl	
	Rust	Azoxystrobin	
	ramularia	Ingen	
frøgræs	Meldug	Ingen	
	Rust	Azoxystrobin Pyraclostrobin	
	Bladplet	Pyraclostrobin	
Kartofler	Alternaria	Azoxystrobin Boscalid pyraclostrobin	Resistens problemer med strobiluriner og muligvis også med boscalid
Majs	Øjeplet, Majsbladplet	Pyraclostrobin	
Hestebønner	Rust, chokoladeplet, hestebønnebladplet	Azoxystrobin Boscalid Pyraclostrobin	
Æbler, pærer	æbleskurv	Dithianon Svovl Pirimethanil	

Alternative mikrobiologiske løsninger¹

I de seneste år har der været afprøvet en række forskellige mikrobiologiske løsninger til bekæmpelse af bl.a. sygdomme i korn og kartofler. Midlerne består bl.a. af *Bacillus subtilis* (Serenade) og *Clonostachys rosea*. Selvom der er stigende interesse for disse midler, ikke mindst fra den kemiske industri, mangler der stadig et væsentligt udviklingsforløb, før disse midler kan ses som erstatning til

de kemiske løsninger i de store landbrugsafgrøder. De nuværende løsninger peger i retning af, at disse midler i bedste fald kan ses som et supplement til de kemiske løsninger. De mikrobiologiske midler er mere følsomme over for vejr og timing og giver store variationer i opnåede effekter. En mere optimal anvendelse kræver bedre viden om, hvilke forhold der er gunstige for deres effekter og de nuværende studier peger på, der vil være behov for flere sprøjtninger pr. sæson målt i forhold til det vi kender til i dag.

Ikke kemiske alternativer til azolerne i landbruget¹

Flere tiltag kan medvirke til at mindske tabene som følge af svampesygdomme i landbruget.

Påvirkning af sædskiftet

En række svampesygdomme er luftbårne (bl.a. meldug, rust, *Septoria*) og ikke knyttet specifikt til sædskiftet. Andre plantepatogene svampe er knyttet til forfrugten og overlever typisk på stubrester eller i jorden. For sidstnævnte gruppe er sædskiftet af væsentlig betydning for epidemiudviklingen og dermed behovet for sprøjtning. Det gælder f.eks. knoldbægersvamp i raps, hvedebladplet og *fusarium* i hvede, bygbladplet og skoldplet i byg, kartoffelskimmel og *alternaria* i kartofler. Som følge af det store hvedeareal gælder specifikt for *septoria*, at mængden af ascosporer, der spredes i efteråret, er så stor og omfattende, at det aktuelle sædskifte ikke har betydning for smitterisikoen. En reduktion i den høje mængde ascosporer vil formodentlig kræve en meget stor nedgang i vinterhvedearealet.

Et varieret sædskifte, hvor der indgår forskellige kornafgrøder og bredbladede afgrøder vil resultere i mindre sygdomstryk og et mindre behov for fungicidanvendelse. Jordbehandling spiller en væsentlig rolle for, hvor stort et problem et begrænset sædskifte er. Kombinationen af reduceret jordbehandling og ensidigt sædskifte øger specifikt risikoen for flere sygdomme.

Påvirkning af sortsvalg og andre kulturtekniske elementer

For at mindske problemerne med sygdomme er det i nogle afgrøder muligt at vælge sorter med god eller nogen grad af resistens over for de vigtigste sygdomme. Dyrkning af sygdomsresistente sorter i korn kan medvirke til at reducere fungicidbehovet med 25-50 % afhængig af sygdom og afgrøde. Landmænd vælger som udgangspunkt at dyrke de højtydende sorter, og disse sorter er ikke altid de mest resistente.

De vigtigste kornafgrøder karakteriseres årligt for sygdomsmodtagelighed baseret på observationsparcellerne placeret på tværs af landet. En god og langtidsholdbar sortsresistens kender vi fra resistens af Mlo-typen hos byg. Denne resistens har stort set elimineret behovet for meldugbekæmpelse i danske vårbygssorter. Der er dog mange andre eksempler på, at svampe med tiden kan tilpasse sig til resistente sorter, hvor resistensen således mister deres effekt. Det kender man f.eks. fra meldug, gulrust og hvedegråplet (*septoria*) i hvede. Det er derfor vigtigt, at der løbende arbejdes intensivt med forædling af nye sorter, som kan erstatte gamle "slidte" sorter. Inden for en række sorter er der ikke kendskab til god sygdomsresistens overfor væsentlige plantesygdomme. Det gælder f.eks. knoldbægersvamp i raps.

Sortsblandinger er et andet tiltag, som der arbejdes med som mulighed for at mindske sygdomsudviklingen, og som man forventer også kan medvire til at stabiliserer sorternes resistens. Foreløbige undersøgelser peger på, at dyrkning af sortsblandinger kan være med til at mindske behovet, men det er stadig for tidligt at sige, hvor store sygdomsreduktionerne vil være. Med vores nuværende viden om sortsblandinger forventes i bedste fald en reduktion i antallet af sprøjtninger i hvede fra 2-3 til 0-2 behandlinger.

En række andre kulturtiltag, som sen såning af vintersæd, en forøgelse af udsædsmængden samt justering af gødningsmængden kan være af betydning for angrebsgraden af visse sygdomme. Kulturtekniske tiltag er især relevante med henblik på at forebygge opformering af kraftige angreb. Forskellige tiltag virker dog forskelligt på forskellige sygdomme, så et tiltag kan reducere angrebet for en specifik sygdom, men samtidig øge den for en anden. Meget høje mængder af kvælstof tildelt på en gang vil ofte øge risikoen for angreb af bl.a. meldug. Hvis tildeling sker af flere gange og inden for de normale danske normer ses sjældent et øget behov for fungicidindsats. Kulturtekniske tiltag vil ofte skulle kombineres med andre tiltag for at have en tilfredsstillende effekt.

Anvendelse af pesticider i andre lande

Miljøstyrelsen har ikke selv foretaget sammenligninger af pesticidforbruget mellem Danmark og andre EU-lande. I en artikel i Web-magasinet Technologist er der dog foretaget en sammenligning af pesticidforbruget i forhold til dyrket areal, hvor resultaterne for Danmark og nogle af de omkringliggende lande er angivet i tabellen nedenfor. Heraf fremgår det, at en række EU-lande bruger væsentligt flere svampemidler end Danmark. Eksempelvis bruger Nederlandene mere end ti gange så meget aktivstof til svampebekæmpelse i forhold til deres landbrugsareal end Danmark. Opgørelsen omfatter ikke kun den gruppe svampemidler (azoler), der her er tale om, men alle svampemidler. På EU-niveau opgøres ikke solgte mængder på aktivstofniveau, som det opgøres i den danske bekæmpelsesmiddelstatistik.

	Forbrug af pesticider i forhold til landbrugsareal (g pr. km ²) (2013)*				Antal aktivstoffer i godkendte midler**
	Svampemidler/ Baktericider***	Ukrudtsmidler	Insektmidler	Samlet	
Sverige	1,2	4,7	0,1	6,0	159
Norge	1,3	7,6	0,1	9,0	Ikke opgivet
Danmark	3,3	11,7	0,2	15,2	170
Polen	5,7	11,2	1,2	18,1	266
Storbritannien	9,3	12,2	1,1	22,6	296
Tyskland	8,4	14,8	0,9	24,1	267
Nederlandene	40,1	25,7	2,5	68,3	287

* Kilde: The pesticide champions in Europe, Technologist 10, 10. Oktober 2016

** Kilde: EU-aktivstof databasen

*** I Danmark er der ikke godkendt baktericider

Anvendelse af azoler som biocider

Azol-baserede midler bruges også i en lang række biocidprodukttyper f.eks. træbeskyttelsesmidler, som konserveringsmidler og i byggematerialer, til beskyttelse mod svampeangreb. Pesticider og nogle biocider (træbeskyttelsesmidler) er omfattede af godkendelsespligt, og der opgøres derfor årlige statistikker for salget. I Danmark findes kun azolerne, propiconazol og tebuconazol i godkendte træbeskyttelsesmidler. Desuden findes der azoler som konserveringsmidler (thiabendazol, oxazolodine (EDHO) og tetramethylol acetyl (TMAD)), men disse er endnu ikke omfattet af godkendelsespligten, så det vides ikke hvorvidt disse bruges i Danmark og i hvor store mængder, det drejer sig om.

I tabellen nedenfor er et uddrag af Bekæmpelsesmiddelstatistikken 2016, hvor det fremgår at propiconazol til træbeskyttelse udgør en væsentlig del af den samlede solgte mængde aktivstof i kg/år, mens tebuconazol kun udgør en mindre andel.

Samlet salg fra bekæmpelsesmiddelstatistik 2016 (solgte mængder aktivstof i kg)

Aktivstofnavn	Anvendelse	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Propiconazol	Pesticid/træbeskyttelse	12.695	15.034	17.125	16.987	12.837	11.317	9.045
Propiconazol	Træbeskyttelse	4.525	3.324	5.070	3.836	4.902	5.842	6.285
Tebuconazol	Pesticid/træbeskyttelse	46.881	49.389	58.833	79.433	36.583	45.209	60.685
Tebuconazol	Træbeskyttelse	2.032	1.669	1.311	1.205	1.649	1.271	1.574

Alternativer til azoler som træbeskyttelse

Azolerne, propiconazol og tebuconazol, bruges i vid udstrækning til træbeskyttelse både til trykimprægnering og til overfladebehandling. Til trykimprægnering bruges azoler i kombination med kobberforbindelser og kan ikke umiddelbart erstattes af andre organiske godkendte biocidaktivstoffer. Azoler indgår også i overfladebehandling til træbeskyttelse både i grunder og maling og kan ikke på nuværende tidspunkt umiddelbart erstattes af alternativer.

Initiativer

Miljøstyrelsen har allerede et forskningsprojekt i gang om brug af mikrobiologiske bekæmpelsesmidler til bekæmpelse af Septoria og Fusarium i landbruget for at mindske brugen af azol-svampemidler og dermed mindske resistensudvikling.

Kortsigtet

- Der er afholdt et møde mellem Statens Seruminstitut, Sundhedsstyrelsen og Miljøstyrelsen den 2. marts.
- Der nedsættes en tværministeriel arbejdsgruppe, der bl.a. skal undersøge: 1) hvad der eksisterer af eksisterende viden og anbefalinger (litteraturgennemgang), der kan bruges "her og nu", 2) hvor der er behov for mere viden/forskning og 3) hvad man gør i andre lande Miljøstyrelsen har sendt en forespørgsel til de andre EU-lande for at indhente viden og deres erfaring og kendskab til problemstillingen.

Langsigtet

- Miljøstyrelsen tager problemstillingen med i programmet for bekæmpelsesmiddelforskning efter sommerferien.
- Miljøstyrelsen rejser problemstillingen over for EU Kommissionen, så det kan tages med, når de relevante stoffer skal revurderes i EU inden for de næste år og evt. i Kommissionens REFIT af pesticidforordningen, hvis der er behov for en specifik hjemmel for at tage hensyn til krydsresistens i EU-godkendelserne og/eller de nationale godkendelser.