

Aan de minister van
Infrastructuur en Waterstaat
drs. C. van Nieuwenhuizen-Wijbenga
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 7 april 2020
KENMERK CGM/200407-01
ONDERWERP Advies Heroverweging pathogeniteitsclassificatie van de gistsoorten *Malassezia furfur*, *Malassezia sympodialis* en *Malassezia pachydermatis*

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

Naar aanleiding van drie 2.13 verzoeken ingediend door de Universiteit Utrecht over de plaatsing van de gistsoorten *Malassezia furfur*, *Malassezia sympodialis* en *Malassezia pachydermatis* (IG 20-061_2.13-000, IG 20-062_2.13-000, IG 20-063_2.13-000) op Bijlage 2, lijst A1 deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd om te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de gistsoorten *Malassezia furfur*, *Malassezia sympodialis* en *Malassezia pachydermatis* en de plaatsing van deze soorten op Bijlage 2, lijst A1 (apathogene gastheerorganismen) van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen'. De COGEM heeft deze schimmels eerder ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. De aanvrager heeft een verzoek ingediend om deze soorten in te delen in pathogeniteitsklasse 1 en informatie aangeleverd ter onderbouwing van dit verzoek.

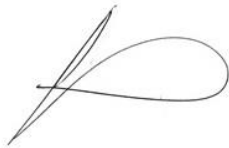
M. furfur, *M. sympodialis* en *M. pachydermatis* leven op de huid van gezonde mensen en dieren. Het samenspel tussen gastheer en deze gisten is echter complex. *M. furfur* en *M. sympodialis* spelen een rol bij verschillende huidaandoeningen bij immuun-competente personen. *M. pachydermatis* is geassocieerd met huidaandoeningen bij verschillende diersoorten en otitis externa (gehoorgangontsteking) bij honden. Alle drie de gistsoorten kunnen katheter-gerelateerde bloedweginfecties veroorzaken bij immuun-gecompromitteerde volwassenen, maar ook bij gezonde neonaten. Bij *M. sympodialis* zijn enkele individuele gevallen bekend van associatie met bloedweginfecties.

Alles in ogenschouw nemende, en gezien de betrokkenheid van de gistsoorten *M. furfur*, *M. sympodialis* en *M. pachydermatis* bij bloedweginfecties en diverse huidaandoeningen bij gezonde individuen, adviseert de COGEM de indeling van deze gisten in pathogeniteitsklasse 2 te handhaven.



De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c. Dr. J. Westra, Hoofd Bureau ggo
Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's
DG Milieu en Internationaal

Dit advies is mede tot stand gekomen met inbreng van prof. dr. T. Boekhout, werkzaam bij het Westerdijk Fungal Biodiversity Institute.

Met het oog op eventuele belangenverstrengeling is het COGEM lid dr. J.J.P.A de Cock niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Heroverweging pathogeniteitsclassificatie van de gistsoorten *Malassezia furfur*, *Malassezia sympodialis* en *Malassezia pachydermatis*

COGEM advies CGM/200407-01

1. Inleiding

Naar aanleiding van verzoeken van de Universiteit Utrecht is de COGEM gevraagd om te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van de gistsoorten *Malassezia furfur* (IG 20-061), *Malassezia sympodialis* (IG 20-062) en *Malassezia pachydermatis* (IG 20-063) en plaatsing van deze gisten op Bijlage 2, lijst A1 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo).¹ Deze bijlage bestaat uit een lijst van gastheerorganismen die apathogeen zijn voor mens, dier of plant. Opname op Bijlage 2, lijst A1 betekent dat onder ML-I laboratoriumcondities met het betreffende organisme genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) vervaardigd mogen worden indien hierbij vectoren worden gebruikt die wél, of inserties die níet, op de A-lijsten staan (respectievelijk 'lijst A2 veilige vectoren' en 'lijst A3 inserties'). Activiteiten met deze ggo's kunnen direct na kennisgeving gestart worden.

De COGEM heeft *M. furfur*, *M. sympodialis* en *M. pachydermatis* eerder ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. De aanvrager heeft een verzoek ingediend om deze gistsoorten in te delen in pathogeniteitsklasse 1 en informatie aangeleverd om te onderbouwen dat deze gistsoorten niet-pathogeen/opportunisten zijn.

2. Pathogeniteitsclassificatie Regeling ggo

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden in de Regeling ggo micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen. Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog pathogene micro-organismen. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor werkzaamheden met ggo's van die klasse.

Apathogene micro-organismen worden ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1. Dergelijke micro-organismen dienen minimaal aan één van de volgende criteria te voldoen:

- a) het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant;
- b) het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;
- c) het micro-organisme behoort tot een soort die vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4, maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de virulentie;
- d) van het micro-organisme is het niet-virulente karakter door middel van adequate tests aangetoond

Een indeling in pathogeniteitsklasse 2 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is, alsmede een micro-organisme dat bij planten een ziekte kan veroorzaken.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 3 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 4 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

3. Opportunisten

Opportunistische pathogenen, die uitsluitend ziekte kunnen veroorzaken bij individuen met een verzwakt immuunsysteem, worden in de regel als niet-pathogeen beschouwd en kunnen, als aan één van de bovengenoemde voorwaarden van pathogeniteitsklasse 1 is voldaan, op Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo geplaatst worden.

4. Taxonomie

Gisten behoren tot het rijk van de schimmels (Fungi). Het merendeel van de schimmels, behoort tot de fyta van de Ascomyceten of Basidiomyceten, *M. furfur*, *M. sympodialis* en *M. pachydermatis* behoren tot deze laatste groep.²

Gisten planten zich doorgaans ongeslachtelijk voort en zijn in het giststadium ééncellig. De voortplanting vindt plaats door middel van splijting of knopvorming. Bij knopvorming ('budding') stulpt het cytoplasma van de moedercel uit, en vormt het een knop die verder uitgroeit en uiteindelijk afsnoert. Bepaalde gistsoorten vormen daarnaast ook meercellige schimmeldraden (hyfen). Hieruit kunnen arthroconidia of blastoconidia ontstaan wanneer deze zich in individuele cellen opsplitsen.

Omdat er veel schimmels zijn die zowel een geslachtelijk (teleomorf) als een ongeslachtelijk (anamorf) stadium hebben en zij er in deze stadia verschillend uitzien, hebben verscheidene schimmels in het verleden meerdere soortnamen gekregen. In 2011 is door het 'International Botanical Congress' besloten dat het tot dan toe gebruikelijke duale nomenclatuursysteem van schimmels komt te vervallen en dat vanaf januari 2013 één schimmel slechts één naam mag hebben.³ Op dit moment bevindt het nomenclatuursysteem van schimmels zich nog steeds in een overgangssituatie waarbij de nieuwe naamgeving nog niet altijd consistent is doorgevoerd.

De taxonomie van schimmels (inclusief die van gisten) is complex. Ook door de toenemende informatie over genoomsequenties is de taxonomie en naamgeving aan verandering onderhevig. Dit vraagt om een zorgvuldige identificatie van de te gebruiken schimmelsoort.

5. Beschrijving van de organismen

5.1 *Malassezia*

In 1846 beschreef Eichstedt de associatie tussen *Malassezia* gisten en de huidaandoening pityriasis versicolor (PV).⁴ De genusnaam *Malassezia* is in 1889 in het leven geroepen door Baillon, met als eerste beschreven soort *M. furfur*.⁵ Er is lange tijd verwarring geweest over de naamgeving van deze micro-organismen, omdat er twee generanamen naast elkaar bestonden om de dezelfde soorten aan te duiden (*Pityrosporum* en *Malassezia*). Omdat de naam *Malassezia* eerder was gepubliceerd, kreeg deze genusnaam uiteindelijk voorrang.⁶

Op dit moment omvat het genus *Malassezia* (klasse: *Malasseziomycetes*, orde: *Malasseziales*, familie: *Malasseziaceae*) 18 verschillende soorten.^{7,8} De informatie over de pathogeniteit van individuele *Malassezia* soorten is complex, en wordt onder meer bemoeilijkt door belemmeringen in het isoleren, kweken en identificeren van deze gistsoorten. Identificatie op soortniveau op basis van fysiologische methoden is onbetrouwbaar, en voor correcte identificatie moeten moleculaire methoden worden toegepast.⁶

Het genus *Malassezia* omvat lipiden-afhankelijke gistsoorten, die (om deze reden) hoofdzakelijk voorkomen op plekken van de huid van een gastheer met veel actieve talgklieren zoals op het hoofd, het gezicht, de borst en de rug.¹² Tussen verschillende etnische groepen lijken verschillen te bestaan in de *Malassezia*-soorten die naar verhouding het meest prominent voorkomen op de huid.⁹

Het samenspel tussen gastheer en deze gistsoorten is complex. *Malassezia* soorten komen voor als commensalen op de gezonde huid en mucosa (slijmvlies) van mensen en andere warmbloedige dieren, maar spelen ook een rol bij verschillende huidaandoeningen.^{6,10,11,18} *Malassezia* soorten kunnen daarnaast bloedweginfecties veroorzaken bij immuun-gecompromitteerde volwassenen, maar ook bij gezonde neonaten.^{6,11,12,13,14} Ook is er mogelijk een verband tussen *Malassezia* gisten en het ontstaan van huidcarcinomen en andere vormen van kanker.^{15,16}

De COGEM is gevraagd om te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van de gistsoorten *M.furfur* (IG 20-061), *M. sympodialis* (IG 20-062) en *M. pachydermatis* (IG 20-063). De soorten worden hieronder één voor één besproken.

5.1.1 *M. furfur*

M. furfur is de type species van het genus *Malassezia* en is voor het eerst als soort beschreven in 1889 toen het werd aangetroffen in huidschilfers van personen met de huidaandoening PV.⁵ Er wordt al lange tijd onderzoek gedaan naar deze gistsoort; een wetenschappelijk artikel uit 1958 beschrijft de beste condities om *M. furfur* te kweken.¹⁷ *M. furfur* komt hoofdzakelijk voor als commensaal micro-organisme op de huid bij gezonde mensen (maar ook bij o.a. olifanten, varkens, pelikanen).^{12,18} De soort is ook geïsoleerd uit onder meer nagels, urine, bloed en de vagina.⁶

Er zijn vele studies die aantonen dat *M. furfur* geassocieerd is met verschillende huidaandoeningen (zoals seborrhoeische dermatitis (SD), psoriasis (PS) en PV) bij immuun-competente

personen.^{18,19,20,21,22,23} Ook kan *M. furfur* bloedweginfecties veroorzaken bij volwassen immuun-gecompromitteerde patiënten, gezonde neonaten en te vroeg geboren baby's, die via een katheter parenterale voeding toegediend krijgen.^{6,18,24,25} Op neonatale afdelingen in ziekenhuizen kan *M. furfur* uitbraken veroorzaken, mede doordat de soort voor lange tijd op incubatoren kan persisteren.²⁵

5.1.2 *M. sympodialis*

M. sympodialis is in 1990 voor het eerst geïsoleerd door Simmons en Guého uit het oor van een gezond persoon en van de hoofdhuid van een patiënt met 'acquired immune deficiency syndrome' (AIDS).²⁶ Deze soort komt voornamelijk voor als commensaal micro-organisme op de huid (van o.a. rug, borst, gezicht, hoofd) bij gezonde mensen (maar ook bij o.a. paarden, schapen, varkens).^{6,18}

M. sympodialis is geassocieerd met vele huidaandoeningen (zoals, PV, SD en PS) bij immuun-competente personen.^{18,19,23,27} Deze soort speelt een prominente rol bij de huidaandoening atopische dermatitis (AD); personen met deze aandoening zijn gevoelig voor *M. sympodialis* allergenen. Personen met AD hebben naast de dysfunctionele huidbarrière, een verhoogde oppervlakte pH en veranderde immuunreacties in de huid. Deze veranderingen hebben waarschijnlijk een effect op de kolonisatie en groei van micro-organismen. Mogelijk zorgt dit er voor dat *M. sympodialis* meer allergenen gaat produceren, waardoor de gastheer *Malassezia*-specifieke IgE antistoffen gaat produceren en een ontstekingsreactie optreedt die bijdraagt aan de pathogenese van AD.^{14,28,29,30,31}

Net als *M. furfur* is *M. sympodialis* betrokken bij bloedweginfecties, hiervan zijn enkele individuele gevallen bekend (pers. comm. expert). Dit wijst er op dat *M. sympodialis* in deze context een minder belangrijke rol speelt bij bloedweginfecties.

5.1.3 *M. pachydermatis*

M. pachydermatis is voor het eerst geïsoleerd in 1925 door Weidman van de huid van een Indiase neushoorn met een vorm van dermatitis.³² De naam *M. pachydermatis* is gebaseerd op de 19-eeuwse taxonomische orde van zoogdieren genaamd Pachydermata (dikhuidigen) waartoe de neushoorn behoorde.⁷ *M. pachydermatis* komt voor op de huid van gezonde dieren (honden, katten, carnivoren, vogels).^{6,11,18}

M. pachydermatis is geassocieerd met huidaandoeningen bij verschillende diersoorten en otitis externa (gehoorgangontsteking) bij honden.^{18,33,34} Hiermee samenhangende omstandigheden zijn onder andere de aanwezigheid van een lipide-rijke micro-omgeving, een onbalans in de natuurlijke microbiota, en een niet goed functionerend immuunsysteem van de gastheer.³⁵ Behandeling wordt bemoeilijkt doordat deze gist biofilms kan vormen.³⁵

Van *M. pachydermatis* is niet bekend dat de soort bij humane huidaandoeningen betrokken is. Slechts zeer infrequent wordt *M. pachydermatis* ook beschreven bij huidlaesies bij SD, maar de aanwezigheid van de soort in deze gevallen wordt over het algemeen in verband gebracht met transmissie vanaf dieren (pers. comm. expert). In één studie werd *M. pachydermatis* als de tweede meest voorkomende soort bij SD aangetroffen.³⁶

Een mogelijke bron voor transmissie van *M. pachydermatis* naar de mens vormen huisdieren en andere gedomesticeerde dieren, omdat deze vaak dragers zijn van deze soort.^{6,37} Ziekenhuispersoneel met honden kunnen (waarschijnlijk via hun handen) *M. pachydermatis* overdragen.³⁷ Hierdoor kunnen onder meer baby's op neonatale intensive care units, en patiënten met een verzwakt immuunsysteem die via intraveneuze katheters parenterale voeding toegediend krijgen, geïnfecteerd raken. Dit kan leiden tot bloedweginfecties.^{18,30,38,39,40} Net als *M. furfur*, kan *M. pachydermatis* voor lange tijd op incubatoren e.d. persisteren.²⁵

6. Eerdere COGEM adviezen

In 2011 heeft de COGEM een onderzoeksproject laten uitvoeren, waarbij risicogroepindelingen van een groot aantal schimmels en gisten van verschillende (inter-) nationale beoordelende instanties naast elkaar zijn gelegd.⁴¹ Na aanvullend literatuuronderzoek en raadpleging van externe experts heeft de COGEM twee adviezen uitgebracht.^{42,43} Eén advies met een lijst van schimmels die als apathogeen in pathogeniteitsklasse 1 ingedeeld konden worden, en een tweede advies met een lijst van schimmels die als pathogeen in pathogeniteitsklasse 2 ingedeeld konden worden.^{42,43}

De COGEM heeft *M. furfur*, *M. sympodialis* en *M. pachydermatis* in 2011 ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.⁴² Bij *M. pachydermatis* heeft de COGEM aangegeven dat deze schimmel (ook) pathogeen is voor dieren.^{42,44} Verder heeft de COGEM sinds 2011 de soorten *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia restricta*, *Malassezia slooffiae* en *Malassezia sympodialis* ingedeeld in klasse 2, en de soort *Malassezia dermatis* ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1.^{42,43,44}

7. Classificaties door andere beoordelende instanties

De Duitse 'Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin' (BAuA) die pathogeniteit voor de mens beoordeelt, heeft *M. furfur*, *M. sympodialis* en *M. pachydermatis* ingedeeld in risicogroep 1, met de aanvullende opmerkingen dat de drie soorten mogelijk een allergene werking hebben en *M. pachydermatis* pathogeen is voor vertebraten.⁴⁵ De Duitse 'Sammlung von Mikroorganismen und Zellculturen' (DSMZ), die pathogeniteit voor mens, dier en plant in ogenschouw neemt, heeft alle drie de soorten in risicogroep 1 ingedeeld.⁴⁶

Het Zwitserse 'Federal Office for the Environment' (FOEN), die de pathogeniteit voor mens, dier en plant in ogenschouw neemt, heeft *M. furfur*, *M. sympodialis* en *M. pachydermatis* in risicogroep 2 ingedeeld, met daarbij de aanvullende opmerking dat uit de literatuur blijkt dat er bewezen of vermoedelijke pathogeniteit is voor mensen, ook voor mensen met immuundeficiëntie. Sommige *M. furfur* stammen met een lange historie van veilig gebruik bij technische toepassingen, zijn ingedeeld in risicogroep 1. Bij *M. pachydermatis* wordt opgemerkt dat de soort pathogeen is voor sommige vertebraten.⁴⁷

De 'American Type Culture Collection' (ATCC), die haar indeling baseert op pathogeniteit voor de mens, heeft verschillende *M. furfur*, *M. sympodialis* en *M. pachydermatis* stammen in haar collectie beoordeeld, en het uitvoeren van handelingen met deze stammen ingedeeld op veiligheidsniveau BSL2.⁴⁸

Het Belgische Wetenschappelijk Instituut voor de Volksgezondheid (WIV-ISP) heeft *M. sympodialis* en *M. pachydermatis* als dier- en humaanpathogeen en *M. furfur* als humaanpathogeen ingedeeld in risicogroep 2.⁴⁹

De ‘Health and Safety Executive’ (HSE) van het Verenigd Koninkrijk heeft *Malassezia* spp. ingedeeld als humaanpathogeen in risicogroep 2.⁵⁰

De inschaling door buitenlandse instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

Alle drie de gistsoorten staan vermeld in de ‘Atlas of Clinical Fungi’, het naslagwerk met klinisch relevante schimmels.⁵¹

8. Overweging en advies

De COGEM heeft *M. furfur*, *M. sympodialis* en *M. pachydermatis* ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. De aanvrager heeft een verzoek ingediend om deze soorten in te delen in pathogeniteitsklasse 1 en informatie aangeleverd ter onderbouwing van dit verzoek.

Het samenspel tussen gastheer en deze gistsoorten is complex. *M. furfur*, *M. sympodialis* en *M. pachydermatis* maken als commensalen onderdeel uit van het microbioom van de huid van mensen en dieren. Echter er zijn vele studies die aantonen dat *M. furfur* en *M. sympodialis* een rol spelen bij verschillende huidaandoeningen bij immuun-competente personen, en die laten zien dat *M. pachydermatis* geassocieerd is met huidaandoeningen bij verschillende diersoorten en otitis externa (gehoorgangontsteking) bij honden.

Daarnaast kunnen alle drie de gistsoorten katheter-gerelateerde bloedweginfecties veroorzaken bij immuun-gecompromiteerde volwassenen, maar ook bij gezonde neonaten. Neonaten in ziekenhuizen vormen een risicogroep, omdat het immuunsysteem zich nog niet volledig heeft ontwikkeld, en er vaak ook sprake is van een laag geboortegewicht wat samenhangt met een verminderde weerstand. Bij *M. sympodialis* zijn enkele individuele gevallen bekend van associatie met bloedweginfecties.

De grens tussen pathogenen en opportunistische pathogenen is vaak niet eenduidig te trekken. De drie *Malassezia* soorten bevinden zich in dit grensgebied. Alles in ogenschouw nemende, en gezien de betrokkenheid van de gistsoorten *M. furfur*, *M. sympodialis* en *M. pachydermatis* bij bloedweginfecties en diverse huidaandoeningen bij gezonde individuen, adviseert de COGEM de indeling van deze gisten in pathogeniteitsklasse 2 te handhaven.

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/> (bezoekt: 25 maart 2020)
2. James TY *et al.* (2006). Reconstructing the early evolution of fungi using a six-gene phylogeny. *Nature* 443: 818-822
3. Hawksworth DL (2011). A new dawn for the naming of fungi: impacts of decisions made in Melbourne in July 2011 on the future publication and regulation of fungal names. *IMA Fungus* 2:155-162
4. Eichstedt E (1846). Pilzbildung in der Pityriasis Versicolor. *Froriep Neue Notiz Natur Heilk.* 39: 270
5. Baillon H (1889). *Traite´ de botanique me´dicale cryptogamique.* Octave Douin Paris, France.

6. Guého-Kellermann EG et al. (2011). Chapter 148: *Malassezia* Baillon (1889). In: The Yeasts. A Taxonomic Study. Volume 3. 5th Edition. Ed. Kurtzman C et al., Elsevier Science.
7. Wang QM et al. (2014). *Moniliellomycetes* and *Malasseziomycetes*, two new classes in *Ustilaginomycotina*. *Persoonia*. 33: 41-47
8. Guillot J & Bond R (2020). *Malassezia* Yeasts in Veterinary Dermatology: An Updated Overview. *Front Cell Infect. Microbiol.* 10: 79
9. Leong C et al. (2019). Geographical and Ethnic Differences Influence Culturable Commensal Yeast Diversity on Healthy Skin. *Front Microbiol.* 10: 1891
10. Vlachos C et al. (2020). Critical synthesis of available data in *Malassezia* folliculitis and a systematic review of treatments. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* doi: 10.1111/jdv.16253
11. Velegraki A et al. (2015). *Malassezia* infections in humans and animals: pathophysiology, detection, and treatment. *PLoS Pathog.* 11: e1004523
12. Grice EA & Dawson TL, Jr.. Host-microbe interactions: *Malassezia* and human skin. *Curr. Opin. Microbiol.* 40: 81-87
13. Pedrosa AF et al. (2014). *Malassezia* infections: a medical conundrum. *J. Am. Acad. Dermatol.* 71: 170-176
14. Glatz M et al. (2015). The Role of *Malassezia* spp. in Atopic Dermatitis. *J. Clin. Med.* 4: 1217-1228
15. Gaitanis G et al. (2011). Could *Malassezia* yeasts be implicated in skin carcinogenesis through the production of aryl-hydrocarbon receptor ligands? *Med. Hypotheses* 77; 47-51
16. Aykut B et al. (2019). The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature* 574: 264-267
17. Andleigh HS (1958). A note on the growth of *Malassezia furfur*. *Mycopathol. Mycol. Appl.* 9: 20-22
18. Theelen B et al. (2018). *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment. *Med. Mycol.* 56: S10-S25
19. Prohic A et al. (2016). *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int. J. Dermatol.* 55: 494-504
20. Nakabayashi A et al. (2000). Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med. Mycol.* 38: 337-341
21. Krisanty RI et al. (2009). Identification of *Malassezia* species from pityriasis versicolor in Indonesia and its relationship with clinical characteristics. 52: 257-262
22. Rudramurthy SM et al. (2014). Association of *Malassezia* species with psoriatic lesions. *Mycoses.* 57: 483-488
23. Jagielski T et al. (2014). Distribution of *Malassezia* species on the skin of patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods. *BMC Dermatol.* 14: 3
24. Iatta R et al. (2014). Bloodstream infections by *Malassezia* and *Candida* species in critical care patients. *Med. Mycol.* 52: 264-269
25. Van Belkum A et al. (1994). Monitoring spread of *Malassezia* infections in a neonatal intensive care unit by PCR-mediated genetic typing. *Clin. Microbiol.* 32: 2528-2532
26. Simmons RB & Gueho E (1990). A new species of *Malassezia*. *Mycol. Res.* 94: 1146-1149

27. Pedrosa AF *et al.* (2019). Epidemiology and susceptibility profile to classic antifungals and over-the-counter products of *Malassezia* clinical isolates from a Portuguese University Hospital: a prospective study. *J. Med. Microbiol.* 68: 778-784
28. Andersson A *et al.* (2003). Detection of Malassezia f and Malassezia s allergen sequences within the genus Malassezia. *Med. Mycol.* 41: 479-485
29. Zargari A *et al.* (2003). IgE-reactivity to seven Malassezia species. *Allergy* 58: 306-311
30. Mayser PA *et al.* (2008). Chapter 7: Pathogenicity of *Malassezia* Yeasts. In: *The Mycota. A Comprehensive Treatise on Fungi as Experimental Systems for Basic and Applied Research. Vol 6.* Ed. Esser K, Springer, Berlin, Heidelberg
31. Mittermann I *et al.* (2016). IgE Sensitization Profiles Differ between Adult Patients with Severe and Moderate Atopic Dermatitis. *PLoS One.* 11: e0156077
32. Weidman FD (1925). Exfoliative dermatitis in the Indian rhinoceros (*rhinoceros unicornis*) with description of a new yeast species, *pityrosporum pachydermatis*. In: *Report of the Laboratory Museum Comparative Pathology Zoological Society Philadelphia.* Ed H. Fox. Comparative Pathology Zoological Society. 36-45
33. Hnilica K & Patterson A (2016). Chapter 4: Fungal Skin Diseases. In: *Small Animal Dermatology. Fourth Edition.* Elsevier
34. Guillot J & Bond R (2020). *Malassezia* Yeasts in Veterinary Dermatology: An Updated Overview. *Front Cell Infect. Microbiol.* 10: 79
35. Brillhante RSN *et al.* (2018). *Malassezia pachydermatis* from animals: Planktonic and biofilm antifungal susceptibility and its virulence arsenal. *Vet. Microbiol.* 220: 47-52
36. Mahmoudabadi AZ *et al.* (2013). Lamisil versus clotrimazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Iran J. Microbiol.* 5: 86-90
37. Chang HJ *et al.* (1998). An epidemic of *Malassezia pachydermatis* in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs. *N. Engl. J. Med.* 338: 706-711
38. Van Belkum A *et al.* (1994). Monitoring spread of *Malassezia* infections in a neonatal intensive care unit by PCR-mediated genetic typing. *J. Clin. Microbiol.* 32: 2528-2532
39. Morris DO (2005). *Malassezia pachydermatis* carriage in dog owners. *Emerg. Infect. Dis.* 11: 83-88
40. Welbel SF *et al.* (1994). Nosocomial *Malassezia pachydermatis* bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 13: 104-108
41. Boekhout T (2011). Classificatie humaan- en dierpathogene fungi. COGEM onderzoeksrapport CGM 2011-08
42. COGEM (2011). Classificatie pathogene schimmels. COGEM advies CGM/111024-03
43. COGEM (2011). Classificatie apathogene schimmels. COGEM advies CGM/111024-02
44. COGEM (2018). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal apathogene en pathogene schimmels. COGEM advies CGM/180430-01
45. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). TRBA 460 'Einstufung von Pilzen in Risikogruppen'. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-460.pdf?__blob=publicationFile&v=3 (bezocht: 25 maart 2020)
46. Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellculturen (DSMZ). *Pseudomonas stutzeri*. <https://www.dsmz.de/collection/catalogue> (bezocht: 25 maart 2020)

47. Federal Office for the Environment (FOEN). Classification of Organisms. Part 4: fungi. Status November 2004. file:///rivm-file-a03p.rivm.ssc-campus.nl/home/kostermj/Documents/Downloads/classification_oforganismspart4fungistatusnovember2004.pdf (bezocht: 25 maart 2020)
48. American Type Culture Collection (ATCC). <https://www.atcc.org/products/> (bezocht: 25 maart 2020)
49. Wetenschappelijk Instituut voor de Volksgezondheid (WIV-ISP). https://www.biosafety.be/sites/default/files/h_a_fungi.pdf (bezocht: 25 maart 2020)
50. Health and Safety Executive. The Approved List of biological agents. <https://www.hse.gov.uk/pubns/misc208.pdf> (bezocht: 25 maart 2020)
51. De Hoog GS *et al.* (2019) Atlas of Clinical Fungi, 3rd e-edition. Utrecht / Reus.