

Praktische methoden om resistentieontwikkeling tegen bestrijdingsmiddelen te voorkomen?

Mengen en alterneren

A.J.W. Rotteveel¹ en J.F. van Gernerden²

¹Plantenziektenkundige Dienst, Afdeling Fytofarmacie, Postbus 9102, 6700HC Wageningen

²Ministerie van LNV, Directie Landbouw, Postbus 20401, 2500 EK, Den Haag

In de Bestrijdingsmiddelenwet zijn de criteria voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen expliciet vastgelegd. Eén van deze criteria is resistentie. Een aantal jaren geleden was het nog niet duidelijk welke gegevens nodig waren om het aspect resistentie in de toelatingsprocedure te kunnen beoordelen. Ook was het nog niet duidelijk hoe de beoordeling plaats zou vinden en wat er met het resultaat van de beoordeling zou gebeuren. Dit laatste mede in het licht van alle andere aspecten die bij de toelating van gewasbeschermingsmiddelen beoordeeld worden.

In 1995 en 1996 hebben we samen met Joost de Goey een eerste poging gedaan om de kans op het optreden van resistentie of het resistentierisico te kunnen evalueren. Dit heeft geresulteerd in een richtsnoer voor de evaluatie van het resistentierisico (Van Gernerden *et al.*, 1996; Rotteveel *et al.*, 1997; Rotteveel en Van Gernerden, 1997). De beoordeling van het resistentierisico is gestoeld op een kwalitatieve evaluatie van de kans op het optreden van resistentie van verschillende toepassingen van gewasbeschermingsmiddelen. De gewasbeschermingsmiddelen, die beoordeeld worden, komen uiteindelijk in een uit zes genoemde risicogroepen die variëren tussen "risico onbekend" tot "risico zeer hoog".

De door ons ontworpen evaluatiemethode start met een vraag over de aanwezigheid van hetzij een of meerdere werkzame stoffen in het aangevraagde middel. Als het om een kant-en-klaar mengsel van meerdere werkzame stoffen gaat, volgt een vraag over het al dan niet voldoen aan de criteria voor mengsels. Dit artikel willen we toespitsen op deze specifieke vraag, omdat mengsels niet alleen gebruikt worden om meerdere schadelijke organismen tegelijk te bestrijden, maar ook om selectiedruk te verminderen

en zodoende de kans op resistentie-ontwikkeling in specifieke schadelijke organismen te verkleinen.

Tot slot zij vermeld dat resistentie-management slechts vertraging van resistentie-ontwikkeling betreft. Het is een mythe dat men resistentie volledig de baas kan worden (Hoy, 1998).

Criteria voor mengsels

Mengsels van gewasbeschermingsmiddelen kunnen worden gebruikt om meer dan één soort schadelijk organisme te doden en om de ontwikkeling van resistentie te voorkomen of te vertragen. Het spreekt voor zich dat we ons richten op de laatste vorm. Wrubel en Gressel (1994) hebben zich afgevraagd of het zinvol is om verschillende herbiciden te mengen zonder enige restrictie. Zij kwamen tot de conclusie dat het mengen zonder restricties geen probaat middel zou zijn ter voorkoming van resistentie. Zij stellen aan mengsels een aantal voorwaarden. De gewasbeschermingsmiddelen moeten:

- een vergelijkbaar werkingspectrum hebben;
- vrijwel dezelfde effectiviteit hebben;

- vrijwel dezelfde persistentie hebben;
- een verschillend werkingsmechanisme hebben;
- op een verschillende wijze afgebroken worden;
- bij voorkeur negatieve kruisresistentie vertonen.

Nu kun je de vraag stellen of deze voorwaarden slechts van toepassing zijn op herbiciden, of dat ze toepasbaar zijn op alle gewasbeschermingsmiddelen. In vele publicaties over resistentie en resistentie-management wordt gesproken over het bestrijden van (een) populatie(s) schadelijke organismen. Hieruit zou je kunnen concluderen dat impliciet altijd voldaan wordt aan voorwaarde 1. Denholm en Rowland (1992) beschrijven de voorwaarden 2 tot en met 5 als bindende voorwaarden voor mengsels van insecticiden. Ook aan mengsels van fungiciden worden eisen gesteld, waarbij Shaw (1993) de voorwaarden 3 en 6 noemt.

We zijn al discussiërend en lezend tot de conclusie gekomen dat de genoemde voorwaarden algemeen toepasbaar zijn. We zijn ook van mening dat de verschillen die in de literatuur bestaan veelal bestaan op grond van het impliciete voldoen aan de niet-genoemde voorwaarden in specifieke toepassingen.

Ad 1 en 2: werkingspectrum en effectiviteit

Een vergelijkbaar werkingspectrum is wenselijk, omdat anders bepaalde soorten slechts selectie van één werkzame stof ondergaan met alle (resistentie)gevolgen van dien.

ARTIKEL

De effectiviteit van bestrijdingsmiddelen is onder andere afhankelijk van de toegepaste dosering. Het zal duidelijk zijn dat in populatiedynamische zin slechts doseringen vergelijkbaar zijn die eenzelfde procentage van de populatie doden of ook wel: kwantitatief eenzelfde fitnessverminderend effect uitoefenen. Hierdoor oefenen de verschillende werkzame stoffen dan eenzelfde selectiedruk uit.

Soms wordt gesteld dat verlaging van de dosering ten opzichte van dosering bij gebruik van een enkele werkzame stof ook een verlaging van de selectiedruk geeft en daarom is aan te bevelen. Dat mag fundamenteel juist zijn voor resistenties die berusten op een veranderende plaats van werking, maar geldt zeker niet voor polygene resistenties die in de populatie geleidelijk opbouwen.

In alle gevallen waar men genoeg neemt met een lagere effectiviteit staat men overigens ook toe dat zich een omvangrijker populatie ontwikkelt waarin geselecteerd wordt, waardoor de kans op resistentie-ontwikkeling ook toeneemt.

Ad3: persistentie

Bovenstaande wordt verder gecompliceerd door het feit dat stoffen veelal een verschillende biologische persistentie en daarmee een verschillende werkingsduur hebben. Stoffen met een lange werkingsduur selecteren over een langere periode dan stoffen met een zeer korte werkingsduur. Daardoor wordt meestal een groter deel van de populatie blootgesteld en neemt de selectiedruk toe. Overigens speelt de populatiebiologie daarbij een belangrijke rol: wat is de spreiding in de tijd van het verschijnen en verdwijnen van bepaalde gevoelige levensstadia van de schadelijke organismen?

Bij menging tussen een persistente en een niet-persistente partner heeft de laatste geen effect meer kort na de toepassing en vervalt dus het gehele voordeel van menging. Bovendien is aannemelijk, zij het dat ons daarover geen specifiek onderzoek bekend is, dat er nog een

wezenlijk verschil in selectie bestaat tussen persistente en niet-persistente middelen. De laatste selecteren slechts zeer kortstondig, in geval van bijvoorbeeld paraquat slechts op het moment van toepassing. Direct daarna is het middel biologisch niet meer ter beschikking. Dat betekent dat de selectie plaats heeft bij de gebruikte, specifieke dosering.

Persistente middelen breken geleidelijk af. Dat betekent dat er in de tijd met een groot aantal geleidelijk afnemende doseringen wordt geselecteerd in het geval het doelorganisme na de toepassing een lange periode van nakieming, uitkomen, immigratie of iets dergelijks heeft.

Ad 4 en 5: Werkingsmechanisme en Detoxificatie

Bij werkingsmechanisme en detoxificatie valt op te merken dat waar over werkingsmechanismen meestal al veel bekend is (herbiciden: zie HRAC, 1999), men in andere gevallen nog in het duister tast. Met name op het gebied van detoxificatie van stoffen door organismen is nog veel onbekend.

Ad 6: Kruisresistentie

Resistentie tegen sommige stoffen gaat gepaard met negatieve kruisresistentie tegen andere stoffen. Zo zijn triazine resistente biotypen van zwarte nachtschade (*Solanum nigrum* L.) gevoeliger dan normaal voor pyridaat, een fotosyntheseremmer met een ander aangrijpingspunt dan de triazinen. Toepassing van dergelijke negatieve kruisresistenties kan selectief resistente biotypen bestrijden en oefent daarmee selectiedruk uit in de richting van verdwijning van de betreffende resistentie (Rotteveel & Naber 1996).

Bij menging is ten slotte van groot belang of de stoffen elkaars werking verzwakken (antagonisme), versterken (synergisme) of dat de effecten slechts additief zijn (versterking noch verzwakking). Het zal duidelijk zijn dat antagonisme vermeden dient te worden en dat synergisme de voorkeur heeft, omdat in dat ge-

val met minder middelgebruik een beter effect wordt verkregen. Er zijn echter geen fundamentele regels op grond waarvan men dit soort effecten kan voorspellen; wel is er veel praktijkervaring die men kan toepassen.

Van theorie naar praktijk

We komen op basis van de genoemde criteria voor mengsels tot de conclusie dat het niet makkelijk is om "goede" kant-en-klare mengsels te maken.

Hierbij dienen we te bedenken dat mengen ook consequenties heeft op andere gebieden dan resistentie alleen: er kunnen bijvoorbeeld zowel toxicologische als milieuconsequenties zijn. Daarop willen we hier niet ingaan, een overzicht wordt gegeven door Godson et al 1999.

Wat betekent dit nu voor de praktijk?

In de praktische toepassing van bovenstaande principes bestaan nogal wat beperkingen vanuit diverse aspecten. Soms maakt dit de principes van chemisch resistentie-management onmogelijk, soms dicteert de praktijk een duidelijke keuze voor hetzij mengen, hetzij alternen.

1. beperkingen vanuit werkzame stoffen en producten

Het aantal beschikbare werkzame stoffen ter bestrijding van een specifiek organisme is beperkt. In een aantal gevallen is er bijvoorbeeld maar één werkzame stof beschikbaar en vallen zowel mengen als alternen af als antiresistentiestrategie. In dat geval kan men niet anders doen deze werkzame stof zo beperkt mogelijk inzetten en de niet-chemische bestrijding zo goed mogelijk optimaliseren. Datzelfde geldt in het geval dat er meerdere werkzame stoffen beschikbaar zijn die echter allen hetzelfde werkingsmechanisme bezitten, of op dezelfde wijze worden ontgift. Dat laatste is vooral van belang waar het de bestrijding van organismen betreft die elders al

resistentieproblemen hebben veroorzaakt. Voorbeeld: duist, *Alopecurus myosuroides* (Moss, 1987).

Indien men het hierboven gepresenteerde criteria naast de praktisch voor een schadelijk organisme beschikbare en toegelaten middelen houdt, dan wordt duidelijk dat voor de resistentietechnisch aantrekkelijke strategie van mengen weinig mogelijkheden aanwezig zijn. Een uitzondering hierop zijn de bekende herbicide mengsels in bieten: fotosyntheseremmers uit twee groepen (metamitron, fenmedifam), met een celdelingremmer (ethofumesaat) en eventueel een aminozuursyntheseremmer (triflusaluron) en soms nog meer partners.

Kwantificering van de deeleffecten effectiviteit, metabolisme en kruisresistentie is zonder twijfel lastig en is bij ons weten ook nooit uitgevoerd. Bovendien is te verwachten dat kwantificering voor de verschillende schadelijke organismen verschillend zal uitpakken. Resistentietechnisch is ongetwijfeld een aantrekkelijk, doch verder complicerend gegeven dat deze mengsels zelf niet stabiel in hun samenstelling zijn en daarmee een combinatie van mengen en alternen omvatten.

2. beperkingen vanuit de toepassing

Daar waar de plaagdruk van het organisme zeer hoog is en niet-chemische alternatieven (vrijwel) ontbreken zal bij te verwachten bedrijfseconomische schade chemisch bestreden worden, ongeacht de resistentiegevolgen. De directe economische schade is immers veel groter dan de mogelijke, in de toekomst optredende schade als gevolg van het verlies van het middel door resistentie. Het heeft geen zin een patiënt die aan de pest lijdt tetracycline te onthouden omdat er na jaren resistentie zou kunnen optreden. Chemisch resistentiemanagement is alleen mogelijk indien er alternatieven aanwezig zijn.

Dat sommige middelen effectiever zijn dan andere is bekend; evenals

het gegeven dat het veelal niet noodzakelijk of mogelijk is om volledig te bestrijden. Men dient echter ook uit oogpunt van resistentie geen toepassingen te propageren waarbij een te grote populatie blijft bestaan omdat dan directe bedrijfseconomische schade het gevolg is. Bovendien wordt dan de selectiebasis voor resistentie zeer breed met alle gevolgen van dien.

3. beperkingen vanuit de bedrijfseconomie

Bedrijven zullen altijd kiezen voor de bedrijfseconomisch meest winstgevendende oplossingen. Deze oplossingen dienen voorts een grote mate van zekerheid te hebben. Resistentiemanagement is in deze veelal de grote verliezer. Er is immers geen zekerheid omtrent de exacte termijn waarop resistentie op het betrokken bedrijf aanwezig zal zijn; zeker zijn alleen de kosten die op het moment van toepassing voor een bepaalde strategie gelden. Omdat resistentiemanagement voor variatie van bestrijdingsmethoden opteert is zij dus per definitie op de korte termijn duurder dan de goedkoopste oplossing op korte termijn. Slechts economisch gezonde en sterke bedrijven kunnen investeren in een verder verwijderde toekomst. Deze barrière is een van de grootste beperkingen voor een effectief resistentiemanagement op bedrijfsniveau.

Voor de fytofarmaceutische industrie gelden uiteraard soortgelijke belemmeringen: ook hier is er sprake van een conflict tussen de korte en lange termijn belangen. Een groot marktaandeel en groot succes van een product kan hier de levensduur van dat product ernstig bedreigen. Antiresistentiestrategieën vragen echter van de industrie vaak zelfbeperking inzake het te verkopen product. Daar waar de verkoop van effectieve mengproducten mogelijk is hoeft er van dit conflict geen sprake te zijn. Vanuit marketingoverwegingen zal het uiteraard altijd lastig blijven voor de verkoopstaf van de chemische industrie om niet-chemische bestrijding aan te prijzen als verzekering tegen resistentie op langere termijn.

4. beperkingen in de informatievoorziening

Resistentiemanagement is gecompliceerd, omdat het niet anders kan dan rekening houden met details uit de chemie van producten, met alternatieve bestrijding, de biologie van de te bestrijden organismen, met de plantenziektenkundige en vooral ook met de economische realiteit van de landbouwbedrijven en de chemische industrie. Bovendien ontbreekt veel praktische informatie en blijkt elk nieuw resistentieprobleem in veel details van vorige problemen te verschillen. Details die overigens absoluut noodzakelijk zijn om te komen tot een strategie die werkt. Van voorlichters wordt daardoor veel gevraagd en bovendien bevinden ook zij zich in een krachtenveld waarin de korte termijn problematiek veelal voorrang heeft boven de langere termijn problemen. Die vraag luidt kort en duidelijk: wat is het goedkoopste en meest effectieve middel?

Een mogelijkheid om in de praktijk de keuze voor mengen en alternen te vereenvoudigen is het voorzien van het etiket van een code voor het werkingsmechanisme (HR-AC, 1999).

Conclusie

Aan de hand van de gegeven fundamentele criteria en de daarbij gegeven theoretische en praktische overwegingen wordt duidelijk dat mengen als antiresistentiestrategie de voorkeur geniet boven alternen. Mengen heeft, zo blijkt uit de paragraaf die de praktische kanten van resistentiemanagement betreft, het grote voordeel dat de industrie een gemakkelijke antiresistentiestrategie kan opleggen door een stof uitsluitend in meervoudige formuleringen op de markt te brengen. Zoiets zou zeker voor die gevallen waar het resistentiegevaarlijke werkingsmechanismen en toepassingen betreft aan te bevelen zijn. Voor de industrie zal zulks ook op korte termijn rendabel zijn en de praktijk heeft niet langer de keus voor gevaarlijke oplossingen te kiezen.

Helaas moeten er aan geschikte mengsels voor resistentiemanagement zoveel eisen gesteld worden dat de mogelijkheden om dergelijke mengsels te maken helaas zeer beperkt zijn. Het heeft weinig zin mengsels te benutten onder het mom van resistentiemanagement indien men tevoren weet dat ze niet effectief zijn.

In alle gevallen dat menging niet mogelijk is dient men te kiezen voor alterneren..

Aangezien het aantal beschikbare werkzame stoffen in de toekomst zal afnemen (Van Nierop en Brouwer, 1997), zal iedereen niet alleen

maar oog moeten hebben voor het zo strategisch mogelijk inzetten van chemische bestrijdingsmethoden ter vertraging van de ontwikkeling van resistentie, maar zullen vooral preventieve maatregelen en niet-chemische bestrijdingsmethoden gebruikt moeten worden als wapen tegen de resistentie.

Literatuur

- Classification of herbicides according to mode of action, 1999. HRAC.
- Denholm, I. & M.W. Rowland, 1993. Tactics for managing pesticide resistance in arthropods: theory and practice. *Annual Review Entomology* **37**: 91-112.
- Gemerden, J.F. van, J.W.F.M. de Goeij & A.J.W. Rotteveel, 1996. Naar een systematische evaluatie van de kans op resistentie tegen

gewasbeschermingsmiddelen. *Gewasbescherming* **27**: 25-26.

Godson, T.D., Winfield, E.J. & Davis, R.P., 1999. Registration of mixed formulations of pesticides. *Pesticide Science* **55**: 189-192.

Hoy, M.A., 1998. Myths, models and mitigation of resistance to pesticides. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* **B 353**: 1787-1795

Nierop, S. van & W.W.M. Brouwer, 1997. Consequenties van de milieucriteria voor oppervlaktewater en de gewijzigde bijlage VII op het pakket aan gewasbeschermingsmiddelen. *Gewasbescherming* **28**: 122-126.

Rotteveel, A.J.W. & J.F. van Gemerden, 1997. Een richtsnoer voor risico-evaluatie bij resistentie tegen gewasbeschermingsmiddelen. *Gewasbescherming* **28**: 31-34

Rotteveel T.J.W., J.W.F.M. de Goeij & A.F. van Gemerden, 1997. Towards the construction of a resistance risk evaluation scheme. *Pesticide Science* **51**: 407-411.

Wrubel, R.P. & J. Gressel, 1994. Are herbicide mixtures useful for delaying the rapid evolution of resistance? A case study. *Weed Technology* **8**: 635-648.