



# Rodenticideresistentie in Nederland

Plaagdieren zoals ratten en muizen komen veelvuldig voor in Nederland. Aanwezigheid van de dieren kan risico's met zich meebrengen omdat ze ziekteverwekkers bij zich kunnen dragen en overbrengen. Tevens kunnen ze knaagschade aanrichten, met alle gevolgen van dien; denk bijvoorbeeld aan knagen aan elektriciteitsdraden. In het verleden werd vaak direct gebruikgemaakt van rodenticiden om overlast te voorkomen. Resistentie tegen deze biociden is een groot probleem. Eind 2021 startte een landelijk onderzoek naar resistentie bij ratten en huismuizen tegen rodenticiden op basis van anticoagulantia.

Tekst en foto's: Inge Krijger, KAD, Bastiaan Meerburg, KAD, WUR & Max Strating, KAD  
Leadfoto: Afnemen oorweefsel van een rat met behulp van een ponsapparaat.

## Rodenticiden en resistentie

Rodenticiden zijn biociden ter bestrijding van knaagdieren. Tot begin jaren 50 van de vorige eeuw waren enkel rodenticiden op de markt waarbij na opname van een eenmalige dosis de dood intrad. Doordat muizen en ratten intelligente dieren zijn, ontstond er aasschuweid: de dieren legden een link tussen vergiftigingsverschijnselen van soortgenoten die van het middel gegeten hadden en de inname van de rodenticiden. Als reactie op de aasschuweid is er een ander soort rodenticide ontwikkeld: rodenticiden met een cumulatieve werking (de 1<sup>e</sup> en later de 2<sup>e</sup> generatie anticoagulantia). Dit zijn rodenticiden die een knaagdier meerdere malen in voldoende mate moet binnenkrijgen, gedurende 3-18 dagen, om een dodelijk effect te hebben. Anticoagulantia gaan de stolling van het bloed tegen waardoor er bij de knaagdieren inwendige bloedingen ontstaan. Ook als een rat of muis verzwakt is door rodenticiden, blijven ze van het middel eten waardoor geen aasschuweid ontstaat. Maar anticoagulantia hebben ook nadelen: naast het risico op doorvergifti-

ging naar niet-doelsoorten (anticoagulantia zijn extreem giftig voor vogels, roofdieren en huisdieren) is er bij een deel van de ratten- en muizenpopulaties resistentie tegen deze middelen ontstaan. Genetische resistentie kan een oorzaak zijn voor het falen van een chemische bestrijding van een ratten- of muizenpopulatie. Er wordt van genetische resistentie gesproken op het moment dat muizen of ratten wel rodenticiden opnemen, maar er – door een overerfbare afgenomen gevoeligheid – niet meer door komen te overlijden of pas na langere tijdsduur. Deze eigenschap kan zich dan snel binnen een populatie verspreiden (zie figuur 1).

## Genetische resistentie en gewenning

Het optreden van resistentie is in eerste instantie dus een genetisch probleem. DNA bevat informatie over erfelijke eigenschappen van een individu, bijvoorbeeld oog- of haarkleur. Elk gen (een stukje DNA dat de code bevat voor een bepaald kenmerk) bestaat uit twee allelen: elke ouder levert één allel aan. Tijdens het doorgeven ontstaan er soms kleine veranderingen

(mutaties). Een volwassen individu met een mutatie kan deze mutatie weer doorgeven aan het nageslacht. In het geval van resistentie vindt de mutatie plaats op het gen dat de gevoeligheid voor rodenticiden bepaalt. In dat geval heeft het dier waarbij dat gebeurt een evolutionair voordeel: hij gaat niet dood door het eten van rodenticiden, terwijl soortgenoten die deze mutatie niet hebben, dat wel doen.

Naast het fenomeen genetische resistentie bestaat er ook gewenning. Bij gewenning is er géén genetische verandering opgetreden, maar reageert het betreffende knaagdier door het langdurig toedienen van té kleine hoeveelheden rodenticiden niet meer op het middel.

## Effect resistentie op gezondheid rat en muis

Mutaties op het *Vkorc1*-gen die zorgen voor resistentie tegen rodenticiden leveren de drager voordeel op als ze aan anticoagulantia worden blootgesteld: ze overlijden er niet meer aan. Het is echter bekend dat deze mutaties niet enkel zorgen voor resistentie tegen rodenticiden, maar ook negatieve effecten kunnen hebben voor het resistente dier. Zo leidt het in eerste instantie tot een verhoogde vitamine K-behoefte waardoor de dieren hun dieet anders moeten uitbalanceren om meer vitamine K binnen te krijgen. Er is ook bekend dat één van de meest voorkomende mutatievarianten een negatief effect heeft op de voortplanting. In een onderzoek uit Duitsland is aangetoond dat resistente vrouwelijke dieren in het wild minder rittens per nest hebben dan niet-resistente dieren. In datzelfde onderzoek kon niet worden aangetoond of resistentie invloed heeft op aspecten van de mannelijke reproductie. Recente studies hebben aangetoond dat een vitamine K-tekort

in ratten een negatief effect heeft op de spermatogenese (productie van zaadcellen). Dat betekent dat indien een resistente mannelijke rat niet voldoende vitamine K in zijn dieet kan vergaren, dit een negatief effect zal hebben op zijn reproductiviteit.

Verder is vanuit de literatuur bekend dat homozygoot resistente individuen (beide allelen bevatten de mutatie) nog beter tegen het gif kunnen dan heterozygoot resistente dieren (één van de twee allelen bevat de mutatie). Dit is ook terug te zien in de gezondheid van het resistente dier: onderzoek heeft aangetoond dat gematigd resistente vrouwtjes grotere nesten hebben dan zeer resistente vrouwelijke dieren.

## Hoe test je resistentie?

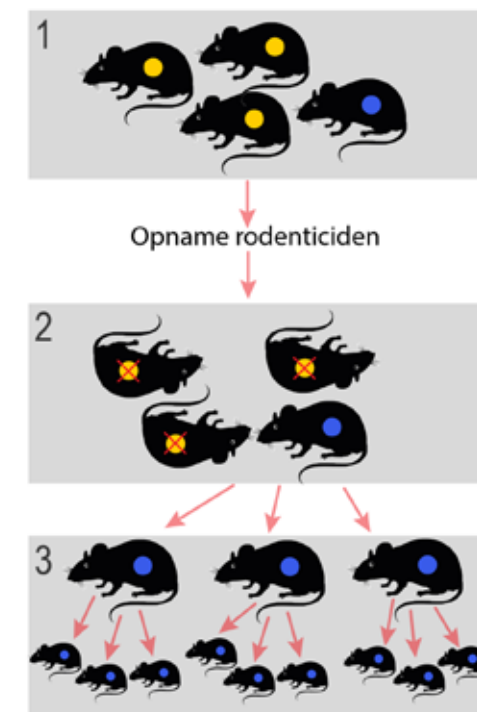
Een groot deel van de mogelijke vormen van genetische resistentie vindt zijn oorsprong in mutaties in het *Vkorc1*-gen, een gen dat betrokken is bij het her- en gebruik van vitamine K in het lichaam. Vitamine K is essentieel om bloed te kunnen laten stollen. Anticoagulantia zijn gemaakt om de stollingswerking van het bloed tegen te gaan, waardoor een dier dat eet van rodenticiden interne bloedingen krijgt. Om te testen of een rat of muis resistent is, wordt er in het DNA van het dier gekeken of er mutaties zijn op het *Vkorc1*-gen. Zijn er mutaties dan spreekt men van resistentie, zijn er geen mutaties dan is het betreffende dier nog gevoelig voor rodenticiden. Voor elke diersoort is een andere test nodig.

## Aanleiding onderzoek

In 2012/2013 werd er een eerste landelijk onderzoek uitgevoerd naar resistentie bij bruine ratten in Nederland. Door middel van een publieksactie werden rattenkeutels verzameld om te testen op resistentie. In totaal werden 169 keutels getest. Een kwart (25%) van de keutels was afkomstig van resistente ratten en driekwart (75%) van niet-resistente ratten. Zowel uit de praktijk als uit de literatuur blijkt dat er sindsdien ontwikkelingen zijn geweest op het gebied van resistentie, waardoor er vanuit het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat het verzoek kwam voor een nieuw onderzoek door het KAD, in samenwerking met Wageningen University & Research.

## Oortjes verzamelen

Een groot deel van alle ingezamelde keutels van het onderzoek uit 2012/2013 was niet meer bruikbaar omdat ze te oud en droog waren. Ook is aan keutels niet te zien of je te maken hebt met tien keutels van één rat of van tien verschillende ratten. Om dit te achterhalen zou je een extra DNA-test moeten uitvoeren. Voor het huidige onderzoek is daarom gekozen om vers weefsel zoals oortjes of staarten te gebruiken voor de resistentietest om een zo betrouwbaar en actueel mogelijk beeld te krijgen. Samen met professionele plaagdierbeheersers zijn tussen september en december 2021 in totaal 2318 knaagdiermonsters (oren, staarten en karkassen) verzameld vanuit het hele land. De samenstelling van de knaagdiermonsters bestond uit 1553 bruine



Figuur 1. Resistentieontwikkeling. De gevoelige dieren (gele stip) gaan dood na opname van de biociden, de ongevoelige (blauwe stip) krijgen hierdoor de mogelijkheid om zich verder te ontwikkelen met veel minder concurrentie.



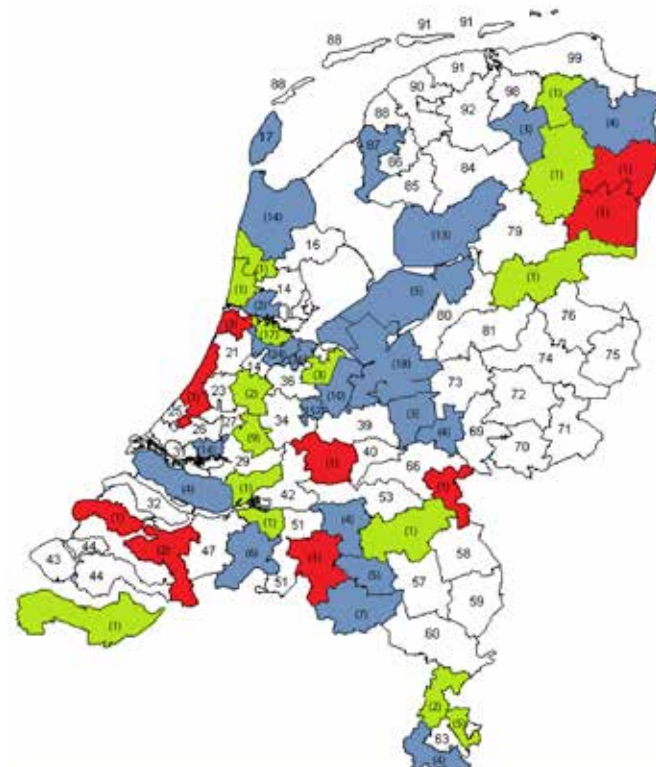


Figuur 2. De monsters werden onder andere verzameld van doodgereden dieren.

ratten, 397 huismuizen, 286 andere muizensoorten en 82 zwarte ratten. Er was maar een klein stukje oor of staart nodig per dier; met behulp van een ponsapparaat werd van elk dier een ponsje oor- of staartweefsel van 4 mm doorsnede afgenomen.

### Resultaten onderzoek

Bij de test op *Vkorc1*-mutaties op aminozuur 139 werd bij 62% van de huismuizen geen resistentie waargenomen (n=246) en bij 151 dieren werd wel resistentie waargenomen (38%) (zie figuur 3). Bij de bruine rat was 95% van de monsters goed genoeg om resistentie te kunnen meten (1476 van 1553). De tests resulteerden



Figuur 3. Overzichtskaart van Nederland van de resultaten van de resistentietest op de huismuizen op basis van tweecijferige postcodegebieden met het aantal monsters per gebied tussen haakjes. Groen betekent geen resistente huismuizen aangetroffen, blauw is zowel resistente als niet-resistente huismuizen aangetroffen, rood betekent uitsluitend resistente huismuizen aangetroffen.

in een verdeling van 83% niet-resistente en 17% resistente dieren. De heterozygoot 'Duitse' mutatie kwam met 9% het vaakst voor, gevolgd door de heterozygoot 'Franse' mutatie die in 4% van de dieren gevonden werd. De zwarte rat-monsters zijn niet meegenomen in de analyse omdat de tests voor soortidentificatie en resistentie-bepaling geen eenduidige uitslag gaven.

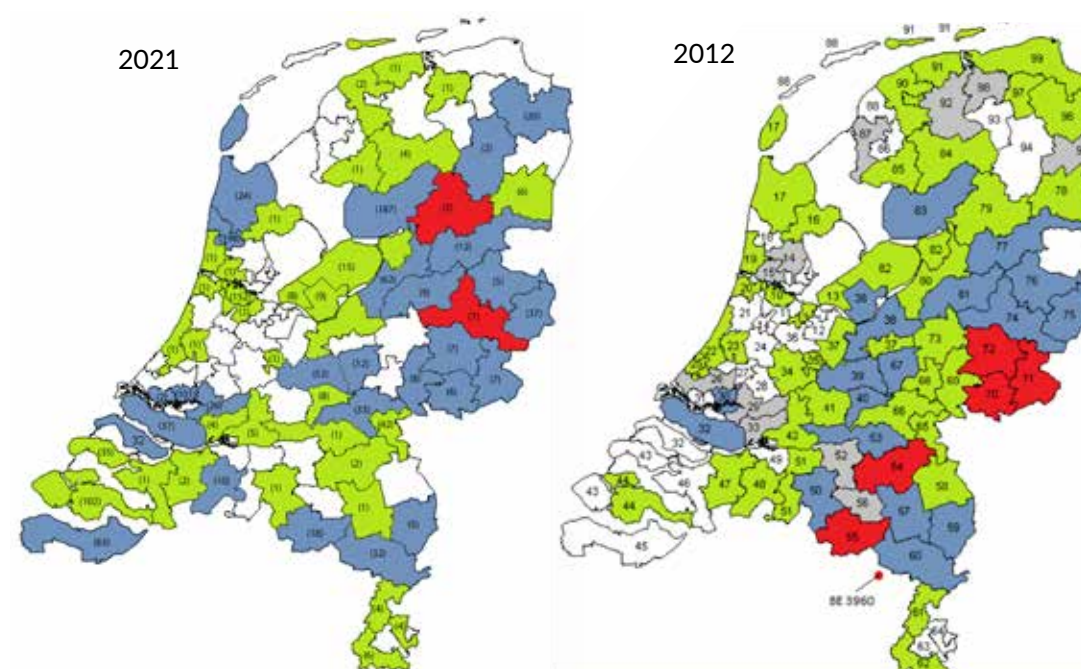
### Effect op gangbare rodenticiden

Als onderdeel van het onderzoek is een enquête gehouden onder 91 professionele plaagdierbeheersers. Bijna een kwart van hen gaf aan zonder rodenticiden te werken. Indien er wel rodenticiden worden gebruikt, kiest men het vaakst middelen die (onder andere) bromadiolon als werkzame stof hebben. Voor bruine ratten met één van de mutatie-soorten die vooral in Frankrijk voorkomt, is in de literatuur te vinden dat deze dieren niet meer gevoelig zijn voor cumatetralyl en bromadiolon, maar nog wel gevoelig zijn voor difenacum, brodifacum, flocumafen en difethialon. Voor de huismuis is er voor diverse mutaties bekend welke werkzame stoffen wel of niet meer effectief zijn. Helaas wordt alleen één van de in dit onderzoek aangetoonde mutaties beschreven: huismuizen met een heterozygoot 'Duitse' mutatie zijn niet meer gevoelig voor bromadiolon, in sommige gevallen nog wel gevoelig voor difethialon, en nog wel gevoelig voor brodifacum, flocumafen en difethialon.

### Toekomst

In vergelijking met het onderzoek uit 2012/2013 is het percentage resistente dieren lager, maar het ligt wel in dezelfde range: in 2012 was 25% van de bruine ratten resistent. Resistentie werd voor een groot deel gevonden in de regio's waar in 2012 ook resistentie werd aangetroffen, al blijkt uit het huidige onderzoek dat resistentie in meer regio's van Nederland is waargenomen dan in 2012 (zie figuur 4). Dit kan komen doordat de resistente bruine ratten zich verder over Nederland hebben verspreid, of (mede) doordat er een groter aantal bruine ratten is onderzocht, verspreid over meer regio's dan in 2012. De 17% resistente dieren is een gemiddelde voor heel Nederland en er zijn duidelijke regionale verschillen. In sommige regio's werden bijvoorbeeld alleen resistente ratten gevonden. Hoewel in de studie van 2012 de aantallen beperkt waren en de bemonstering geografisch gezien minder gebalanceerd was, laat de vergelijking van resultaten wellicht een trend zien van verminderde rodenticideresistentie bij bruine ratten. Deze positieve trend kan voortkomen uit het bewuster en restrictiever gebruik van rodenticiden dat de sector in gang heeft gezet sinds de vorige monitoring.

Het gevonden percentage resistentie bij huismuizen was duidelijk hoger dan bij bruine ratten. Het advies is om voor beide soorten de monitoring voort te zetten, want ook voor muizen geldt dat een IPM-benadering (bewuster en restrictiever gebruik van rodenticiden) de ontwikkeling van resistentie kan verminderen. ●



Figuur 4. Overzichtskaart van Nederland van de resultaten van de resistentietest in 2021 en 2012 op bruine ratten op basis van tweecijferige postcodegebieden met het aantal monsters per gebied tussen haakjes. Groen betekent geen resistente bruine ratten aangetroffen, blauw is zowel resistente als niet-resistente bruine ratten aangetroffen, rood betekent uitsluitend resistente bruine ratten aangetroffen en grijs betekent dat er weliswaar monsters ingestuurd zijn, maar dat deze bij de test geen reactie lieten zien.

### Summary

The Dutch Pest & Wildlife Expertise Centre conducted a national study into rodenticide resistance in house mice and rats in the Netherlands, in association with Wageningen University & Research. From September to December 2021 a total of 2318 rodents was collected from all over the country. There were 397 house mice (*Mus musculus*) collected (and 286 mice from different species), 1553 brown rats (*Rattus norvegicus*), and 82 black rats (*Rattus rattus*). For the house mouse the test on *Vkorc1* mutations at amino acid 139 resulted in 246 wild-type (62%), and 151 mice showed resistant (38%). For the brown rat 1476 of the 1553 samples gave a reaction: 1224 tested wild-type (83%), and 252 rats showed resistant (17%). In comparison to the study from 2012/2013, the resistance percentage of brown rats is lower (25% in 2012), but lies within the same range. These new numbers could indicate a positive trend which might be due to more restricted and conscious use of rodenticides according to IPM.

### Literatuur

Buckle, A. P., Jones, C. R., Rymer, D. J., Coan, E. E., & Prescott, C. V. (2020). The Hampshire-Berkshire focus of L120Q anticoagulant resistance in the Norway rat (*Rattus norvegicus*) and field trials of bromadiolone, difenacum and brodifacoum. *Crop Protection*, 137, 105301.

Desvars-Larrive, A., Pascal, M., Gasqui, P., Cosson, J.-F., Benoit, E., Lattard, V., ... Teynié, A. (2017). Population genetics, community of parasites, and resistance to rodenticides in an urban brown rat (*Rattus norvegicus*) population. *PLoS one*, 12(9), e0184015.

Duncan, B. J. M. L. (2021). A genetic investigation of anticoagulant rodenticide resistance in *Mus musculus* of Western Australia: Implications for conservation and biosecurity.

Haniza, M. Z., Adams, S., Jones, E. P., MacNicoll, A., Mallon, E. B., Smith, R. H., & Lambert, M. S. (2015). Large-scale structure of brown rat (*Rattus norvegicus*) populations in England: effects on rodenticide resistance. *PeerJ*, 3, e1458.

Jacob, J., Endepols, S., Pelz, H.-J., Kampling, E., Cooper, T. G., Yeung, C. H., ... Schlatt, S. (2012). Vitamin K requirement and reproduction in bromadiolone-resistant Norway rats. *Pest Management Science*, 68(3), 378-385. doi:10.1002/ps.2273.

Meerburg, B. G., van Gent-Pelzer, M. P., Schoelitsz, B., & van der Lee, T. A. (2014). Distribution of anticoagulant rodenticide resistance in *Rattus norvegicus* in the Netherlands according to *Vkorc1* mutations. *Pest Management Science*, 70(11), 1761-1766.

Pelz, H. J., Rost, S., Müller, E., Esther, A., Ulrich, R. G., & Müller, C. R. (2012). Distribution and frequency of VKORC1 sequence variants conferring resistance to anticoagulants in *Mus musculus*. *Pest Management Science*, 68(2), 254-259.

Op de website van het KAD kunt u het volledige rapport downloaden.

