

Rodentizidresistenz und Konsequenzen

Hintergrund

Ratten (*Rattus norvegicus*, *Rattus rattus*) und Hausmäuse (*Mus musculus*) leben in Europa überwiegend kommensal und ernähren sich u. a. von Erntegütern, Tierfutter und Nahrungsmitteln. Sie sind potenziell Reservoir und Überträger von zahlreichen Pathogenen (s. [1] und dieses Heft). Die Nagetierbekämpfung dient deshalb nicht nur der Abwehr von Sachschäden und Ernteverlusten, sondern sie ist auch eine Aufgabe der öffentlichen Gesundheitsvorsorge. Zur Bekämpfung der Schädner werden seit den 1950er-Jahren meistens Antikoagulantien (Blutgerinnungshemmer) als chemische Bekämpfungsmittel verwendet. Gegen einige dieser Mittel haben Schädner jedoch Resistenzen entwickelt, wodurch die Wirksamkeit ausbleibt. Da es derzeit keine praktikablen Alternativen zu den antikoagulant Rodentiziden gibt, gilt der Erforschung und dem Management der Resistenz besondere Beachtung. Im Folgenden wird eine Übersicht zum diesbezüglichen Kenntnisstand unter besonderer Berücksichtigung von Resistenzvorkommen in Deutschland gegeben.

Antikoagulante Wirkstoffe sind Coumarin- oder Indandionderivate. Neben der Verfügbarkeit eines Antidots liegt der wesentliche Vorteil dieser Substanzen in ihrer verzögerten Wirkung. Oft beginnen Nager nur zögerlich von einer neuen Nahrungsquelle, Z. B. einem Köder, zu fres-

sen. Treten danach Vergiftungssymptome auf, lernen sie, diese auch Stunden später noch mit dem neuen Geschmack zu assoziieren, und meiden den Köder daraufhin. Dieses auch Köderscheu genannte Erlernen einer Aversion ist ein wesentlicher Nachteil von Akutgiften wie Zinkphosphid. Sie ist insbesondere bei Wanderratten bekannt, wurde aber auch schon bei Hausmäusen beschrieben [2]. Durch die verzögerte Wirkung von antikoagulant Wirkstoffen ist es den Nagern nicht möglich, nach der Aufnahme subletaler Mengen eine Vermeidung des Köders zu erlernen.

Nach Einführung der ersten antikoagulant Wirkstoffe in den 1950er-Jahren wurde 1958 erstmals über einen Warfarin-resistenten Wanderrattenstamm berichtet (Schottland [3]). In den folgenden Jahren kamen weitere Resistenznachweise aus

Dänemark, den Niederlanden, Deutschland und den USA hinzu [4, 5]. Die ersten Antikoagulantien waren unter praktischen Bedingungen gegen die resistenten Rattenstämme nicht mehr effektiv, obwohl das Bekämpfungsmittel wie vorgeschrieben angewendet und von den Zieltieren ausreichend aufgenommen wurde [6]. Als Konsequenz daraus wurden die antikoagulant Wirkstoffe der zweiten Generation entwickelt. Sie sind potenziell umweltgefährdender, da toxischer und persistenter als Antikoagulantien der ersten Generation. Gegen bestimmte Wirkstoffe der zweiten Generation treten bei Ratten und Mäuse ebenfalls Resistenzen auf (■ Tab. 1).

In Deutschland können derzeit Produkte mit antikoagulant Wirkstoffen der ersten (Warfarin, Coumatetralyl, Chlorphacinon) und zweiten Gene-

Tab. 1 Wirkstoffzuordnung, mittlere Effektdosis (ED₅₀) bei normal empfindlichen Wanderratten und Hausmäusen (ohne VKORC1-Polymorphismen) im Blood-Clotting-Response-Test (BCR-Test) sowie Resistenzvorkommen gegen antikoagulante Wirkstoffe. (Nach [12, 13])

	Wirkstoff	ED ₅₀ (mg/kg) (♀/♂)		Resistenz bekannt
		Wanderratten	Hausmäuse	
1. Generation	Warfarin	2,13/1,51		Ja
	Chlorphacinon	0,67/0,54		
	Coumatetralyl	0,44/0,36		
2. Generation	Bromadiolon	0,61/0,47	1,68/1,96	Nein
	Difenacoum	0,79/0,65	0,56/0,85	
	Flocoumafen	0,34/0,29	0,44/0,51	
	Brodifacoum	0,23/0,22	0,35/0,39	
	Difethialon	0,49/0,43	0,83/0,83	

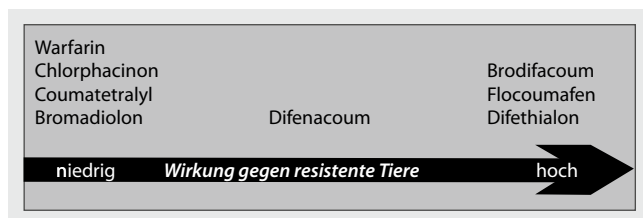


Abb. 1 ▲ Wirksamkeit von antikoagulanten Wirkstoffen zur Bekämpfung von Tyr139Cys-Wanderratten und Tyr139Cys-, Leu128Ser- oder spretus-Typ-Hausmäusen in Deutschland. Mit steigender Wirkung gehen eine höhere Toxizität und damit auch ein höheres Risiko für die Vergiftung von Nichtzielarten einher.

ration (Bromadiolon, Difenacoum, Brodifacoum, Flocoumafen, Difethialon) als Rodentizide gegen kommensale Nager im Biozid- und im Pflanzenschutzbereich zugelassen und entsprechend angewendet werden. In beiden Zulassungsbereichen bedarf es einer vorherigen Wirkstoffbewertung und Genehmigung (Listung) auf EU-Ebene. Die Produktzulassung als Biozid basiert seit September 2013 auf der EU-Verordnung (EU) Nr. 528/2012. Die Produktzulassung für den Pflanzenschutzbereich folgt der EU-Verordnung (EG) Nr. 1107/2009. Vermarktet werden in Deutschland derzeit alle genannten Wirkstoffe als Produkte im Biozidbereich und Difenacoum als Pflanzenschutzprodukt.

Resistenzmechanismus

Die Wirkung der Antikoagulanzen beruht auf einer Störung des Vitamin-K-Zyklus, verursacht durch die kompetitive Hemmung des Enzyms Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (VKOR). Die VKOR reduziert Vitamin-K-Epoxid zu Vitamin-K-Hydrochinon. Wird durch einen antikoagulanten Wirkstoff die VKOR gehemmt, kann nicht genügend reduziertes Vitamin K zur Verfügung gestellt werden, was zu einer unzureichenden Carboxylierung bestimmter Blutgerinnungsfaktoren führt. Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wird dadurch erheblich gestört, was bei entsprechender Dosis zum Verbluten des Tieres führt.

Wesentliche Ursache der Resistenz bei Ratten und Hausmäusen ist eine Sequenzänderung im Gen Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Complex-Subunit 1 (VKORC1). Punktmutationen (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) in diesem Gen führen zum Austausch von Aminosäuren

in der VKOR. Bestimmte Sequenzänderungen der VKOR haben eine Änderung der Eigenschaften des Enzyms zur Folge, die die Blockierung des Targetenzyms durch die antikoagulanten Wirkstoffe verhindern. Folge ist eine erhöhte Toleranz gegenüber antikoagulanten Wirkstoffen, wie sie auch bei Menschen auftritt und die den therapeutischen Einsatz der entsprechenden Medikamente erschweren kann [7]. Bei Ratten und Mäusen kann die Toleranz so stark ausgeprägt sein, dass entsprechende antikoagulante Bekämpfungsmittel trotz fachgerechter Anwendung keinen ausreichenden Bekämpfungserfolg bewirken. Es wird dann bei guter Köderannahme durch die Nager von Resistenz gesprochen, die genetisch bedingt ist und entsprechend auch weiter vererbt werden kann [6].

Sequenzänderungen im VKORC1-Gen wirken sich – je nachdem an welcher Stelle sie auftreten – unterschiedlich stark aus. Insbesondere Sequenzänderungen im Bereich zwischen den Positionen 120 bis 140 des Gens vermitteln ein hohes Resistenzniveau bei Ratten und Hausmäusen. Dabei wirkt Homozygotie stärker als Heterozygotie. Die beispielsweise in Deutschland verbreitete Substitution der Aminosäure Tyrosin durch Cystein an der Position 139 der VKOR (Tyr139Cys) macht Wanderratten und Hausmäuse nahezu völlig unempfindlich gegenüber Warfarin [7]. Individuen mit dieser VKOR-Variante sind in der Lage, auch bei hoher Warfarin-Dosierung ihre Blutgerinnung aufrechtzuerhalten.

Nicht alle Resistenzen lassen sich jedoch über Polymorphismen im VKORC1-Gen erklären. In Feldversuchen wurden hohe Anteile an Warfarin- bzw. Difenacoum-resistenten Individuen in Haus-

mauspopulationen gefunden, ohne dass eine Korrelation zu VKOR-Sequenzänderungen festgestellt werden konnte [8]. Bei Nagetieren könnten, wie bereits beim Menschen nachgewiesen, auch Veränderungen im Metabolismus zu einer erhöhten Toleranz gegenüber Antikoagulanzen führen, z. B. durch Polymorphismen im CYP2C9- oder CYP4F2-Gen [9, 10].

Resistenztests und Konsequenzen für die Bekämpfung

Für den experimentellen Nachweis einer Resistenz bei Wildtieren und Laborstämmen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Wanderratten gelten als resistent, wenn sie eine 6-tägige Zwangsfütterung mit einer bestimmten Konzentration des zu testenden Wirkstoffs überleben, bei Hausmäusen liegt dieser Zeitraum bei 21 Tagen [11]. Eine Alternative zur Zwangsfütterung ist die Anwendung der standardisierten Blood-Clotting-Response (BCR)-Methode zur Resistenzbestimmung [12, 13]. Dabei wird den Tieren eine Testdosis des Wirkstoffs injiziert, nach 24 h die Blutgerinnungszeit gemessen und die International Normalized Ratio (INR) bestimmt. So können Dosis-Wirkungs-Beziehungen ermittelt und die mittlere Effektdosis (ED₅₀-Werte) für bestimmte Wirkstoffe stammabhängig kalkuliert werden. Mithilfe dieser Werte ist es möglich, resistente Individuen zu identifizieren und die Resistenzwirkung z. B. bestimmter VKOR-Polymorphismen zu bestimmen.

Bei Fütterungsversuchen mit Tyr139Cys-Wanderratten von landwirtschaftlichen Betrieben in Deutschland überlebten ca. 95% eine 6-tägige Fütterung mit Warfarin- oder Chlorphacinonködern, 60% eine mit Bromadiolonködern, 49% eine mit Coumatetralylködern und 30% eine 3-tägige mit Difenacoumköder [14]. Feldversuche mit einer standardisierten Bekämpfung auf landwirtschaftlichen Betrieben, bei denen vorab Resistenztests durchgeführt wurden, bestätigten die Praxisrelevanz der Laborergebnisse bei Wanderratten. Bei einer hohen Frequenz von Wanderratten mit dem Tyr139Cys-Polymorphismus waren neben den Wirkstoffen der ersten Genera-

tion auch Bromadiolon oder Difenacoum nicht mehr ausreichend wirksam [15, 16].

Auf Basis dieser und anderer Untersuchungen werden die Wirkstoffe der ersten Generation, aber auch Bromadiolon nicht für die Bekämpfung des durch den Polymorphismus Tyr139Cys gekennzeichneten resistenten Rattenstammes in Deutschland empfohlen. Auch bei der Anwendung von Difenacoum muss mit einer unzureichenden Wirksamkeit gerechnet werden (■ **Abb. 1**). Resistenzen gegenüber Brodifacoum, Flocoumafen und Difethialon sind nicht bekannt.

Ähnlich wie bei Wanderratten ist aus Fraß- und Feldversuchen auch für Hausmäuse mit den VKOR-Varianten Tyr139Cys, Leu128Ser und Arg12Trp/Ala26Ser/Ala48Thr/Arg61Leu (*spretus*-Typ) zu schlussfolgern, dass Warfarin, Chlorphacinon, Coumatetralyl und Bromadiolon für eine effektive Bekämpfung nicht geeignet sind. Dies gilt auch für die Anwendung von Difenacoum gegen Mäuse des *spretus*-Typs [17]. Resistenznachweise gegenüber Brodifacoum, Flocoumafen und Difethialon liegen für Hausmäuse nicht vor (■ **Abb. 1**).

Verbreitung von Resistenzen

Untersuchungen von Populationen kommensaler Nager auf Sequenzänderungen in der VKOR sind derzeit die einzige großflächig realisierbare Methode zur Bestimmung der Verbreitung von Resistenzen. Während für Wanderratten und Hausmäuse umfangreiche Untersuchungsergebnisse vorliegen [1, 18, 19], gibt es für Hausratten (*R. rattus*) zu wenige Daten, um Aussagen zu treffen.

In Deutschland wurden durch das Julius-Kühn-Institut (JKI) [18] und das LAVES Niedersachsen [1] mehr als zweitausend Wanderrattenproben aus dem Zeitraum 1999 bis 2013 untersucht ([19], ■ **Abb. 2a**). Dabei wurden die folgenden 5 VKOR-Polymorphismen, die im Tier stets einzeln vorkommen, nachgewiesen: Tyr139Cys, Tyr139Phe, Ala26Thr, Ser79Phe und Ser56Pro [19]. Für Tyr139Cys und Tyr139Phe ist die Resistenzwirkung bekannt. Anders als die Sequenzänderung Tyr139Phe, die in Belgien und Frankreich verbreitet ist und die 2010 erstmals und nur bei 2 Tieren an einem

Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:519–523 DOI 10.1007/s00103-013-1930-z
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

A. Esther · S. Endepols · J. Freise · N. Klemann · M. Runge · H.-J. Pelz

Rodentizidresistenz und Konsequenzen

Zusammenfassung

Seit 1958 sind Resistenzen kommensaler Nager gegenüber antikoagulantem Bekämpfungsmitteln wie Warfarin bekannt. Sie basieren hauptsächlich auf Polymorphismen im Gen für die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Complex-Subunit 1 (VKORC1), die zum Austausch von Aminosäuren im Enzym VKOR führen. Die in Deutschland vorkommenden resistenten Wanderratten sind durch die Tyr139Cys-Sequenzänderung im VKOR-Enzym charakterisiert und im Nordwesten des Landes verbreitet. Resistente Hausmäuse mit den VKOR-Varianten Tyr139Cys, Leu128Ser und Arg12Trp/Ala26Ser/Ala48Thr/Arg61Leu (*spretus*-Typ) sind über Deutschland verteilt an zahlreichen Orten zu finden. Resistenzen können den Bekämpfungserfolg mit allen Konsequenzen für die Vorratshaltung, Hygiene und Tiergesundheit beeinträchtigen. Ein effektives Management von resistenten Wanderratten ist mit Antikoagulantien der ersten Generation (Warfarin, Chlorphacinon, Coumatetralyl) sowie mit Bromadiolon und Di-

fenacoum nicht möglich. Bei Hausmäusen sind die Resistenz Auswirkungen ähnlich, wobei die Toleranz gegenüber den Wirkstoffen bei den lokalen Vorkommen unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Die hochpotenten Wirkstoffe Flocoumafen, Brodifacoum und Difethialon sollten wegen ihrer höheren Toxizität und Persistenz nur bei bekannter Resistenz angewendet werden. Abseits von Resistenzvorkommen sollten die weniger toxischen Antikoagulantien bevorzugt werden, um potenzielle Risiken für die Umwelt zu minimieren. Die Bedeutung weiterer VKORC1-Polymorphismen und deren Kombinationen sowie die Bedingungen der Entstehung, Verbreitung und Zurückdrängung von Resistenz müssen für die Weiterentwicklung des Resistenzmanagements untersucht werden.

Schlüsselwörter

Rattus norvegicus · *Rattus rattus* · *Mus musculus* · VKOR · Polymorphismus · Resistenzwirkung · Verbreitung

Rodenticide resistance and consequences

Abstract

Resistance to anticoagulant rodenticides, such as warfarin was first described in 1958. Polymorphisms in the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene and respective substitutions of amino acids in the VKOR enzyme are the major cause for rodenticide resistance. Resistant Norway rats in Germany are characterized by the Tyr139Cys genotype, which is spread throughout the northwest of the country. Resistant house mice with the VKOR variants Tyr139Cys, Leu128Ser and Arg12Trp/Ala26Ser/Ala48Thr/Arg61Leu (*spretus* type) are distributed over a number of locations in Germany. Resistance can reduce management attempts with consequences for stored product protection, hygiene and animal health. Anticoagulants of the first generation (warfarin, chlorophacinone, coumatetralyl) as well as bromadiolone and difenacoum are not an option for the control of resistant Nor-

way rats. The same applies for house mice whereby the tolerance to compounds can be different between local incidences. Due to the higher toxicity and tendency to persist, the most potent anticoagulant rodenticides brodifacoum, flocoumafen and difethialone should be applied but only where resistance is known. In other cases less toxic anticoagulants should be preferred for rodent management in order to mitigate environmental risks. Resistance effects of further VKOR polymorphisms and their combinations, the spread of resistant rats and conditions supporting and reducing resistance should be investigated in order to improve resistance management strategies.

Keywords

Rattus norvegicus · *Rattus rattus* · *Mus musculus* · VKOR · Polymorphism · Resistance effect · Distribution

Ort in Deutschland nachgewiesen wurde, ist Tyr139Cys in Nordwestdeutschland weit verbreitet (■ **Abb. 2a**). Die Verbreitung erstreckt sich bis weit in die Niederlande hinein (<http://www.bruinerat.nl/re-sultaten.html>).

Bisher wurden mehr als 500 Hausmäuse von mehr als 65 Vorkommen aus Deutschland untersucht [19, 20]. Die Proben stammen von Orten mit und ohne chemische Bekämpfung. Insgesamt wurden 14 VKOR-Polymorphismen iden-

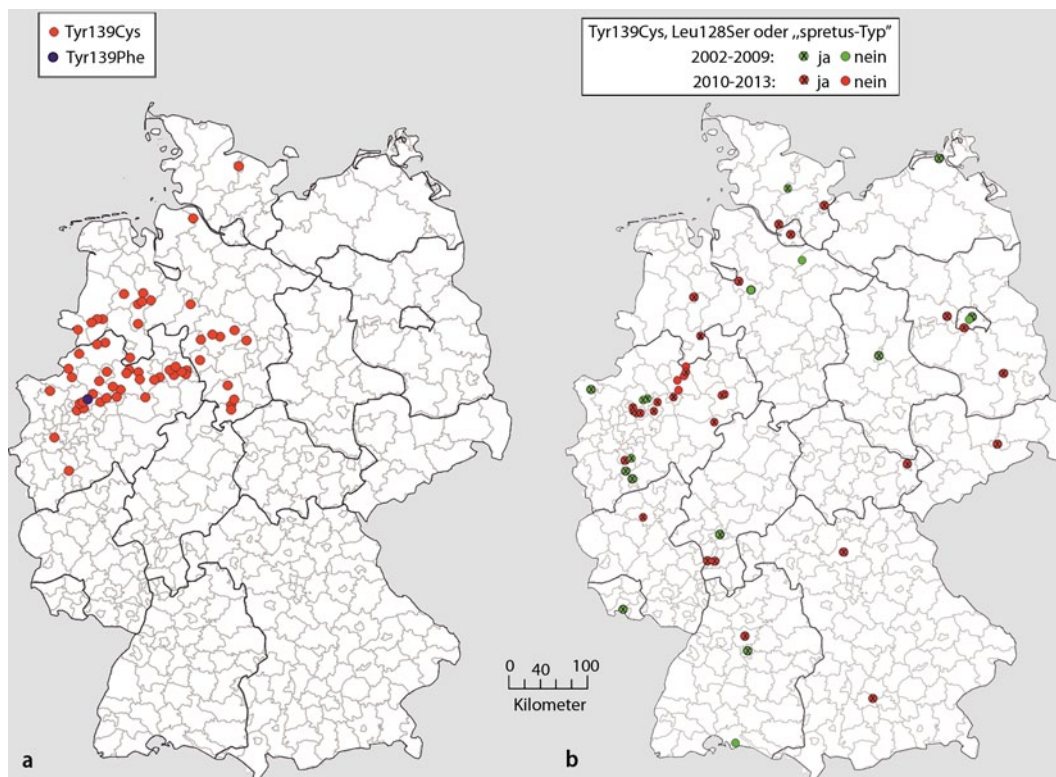


Abb. 2 **a** Nachweis von resistenzvermittelnden Sequenzänderungen im *VKORC1*-Gen bei Wanderratten seit 1999 [19] und **b** Ergebnisse von Hausmausuntersuchungen bezüglich bekannter resistenzvermittelnder Sequenzänderungen im *VKORC1*-Gen von 2002 bis 2009 und 2010 bis 2013. (Quelle: [19, 20] und BayerCropScience/Rice University)

tifiziert, die auch kombiniert in Hausmäusen gefunden wurden. Einige davon scheinen nicht im Zusammenhang mit einer erhöhten Antikoagulantentoleranz zu stehen, und viele wurden noch nicht auf ihre mögliche Resistenzwirkung untersucht. Nur für Tyr139Cys und Leu128Ser sowie Arg12Trp/Ala26Ser/Ala48Thr/Arg61Leu (*spretus*-Typ) wurde Resistenz gegen verschiedene antikoagulante Wirkstoffe nachgewiesen [20, 21]. Der *spretus*-Typ fiel im Vergleich zu allen anderen resistenten Stämmen durch die Kombination mehrerer Polymorphismen auf. Der Vergleich der Genome verwandter Arten zeigte, dass dieser Genabschnitt durch eine „adaptive Introgression“ von der Algerischen Maus (*Mus spretus*) in das Genom dieses Stammes der Hausmaus (*M. musculus*) integriert wurde [21].

In den Jahren 2002 bis 2009 wurden durch die Untersuchungen bei 70,6% von 34 Mäusevorkommen, 2010 bis 2013 bei 90% von 40 Vorkommen die 3 bereits genannten resistenzvermittelnden Polymorphismen gefunden. Im Gegensatz zum relativ stabilen und regional definierten Resistenzvorkommen bei der Wanderratte, wurden diese resistenten Hausmäuse an

zahlreichen Orten über Deutschland verteilt nachgewiesen (■ Abb. 2b). Die weite Verbreitung resistenter Hausmäuse ist vermutlich auf die Verschleppung mit z. B. Warentransporten zurückzuführen.

Offene Fragen

Zur Verbesserung des Resistenzmanagements ist weitere Forschungsarbeit erforderlich. So existiert kein systematisches deutschlandweites Monitoring der Verbreitung von Resistenzen bei Wanderratten, Hausmäusen und Hausratten. Neben Bestimmungen von *VKOR*-Sequenzänderungen sollten deren Resistenzwirkung sowie weitere resistenzvermittelnde Faktoren systematisch untersucht werden.


Bei der Bekämpfung von Wanderratten geht man derzeit von einem definierten Resistenzgebiet in Nordwestdeutschland aus. Von Interesse ist in dem Gebiet u. a. die Frage der kleinräumigen Verbreitung von Resistenz im Umkreis von schon länger bekannten Vorkommen resistenter Ratten. In einer Pilotstudie des Rodenticide Resistance Action Committee wurde die Häufigkeit des Auftretens resistenter Ratten mit der Tyr139Cys-Sequenzänderung in 12 aneinandergereihten Qua-

dranten von je 1 km² Fläche untersucht. In der Mitte befand sich ein bekannter „Hot Spot“ für Resistenz. Es wurden in allen Quadranten resistente Ratten mit Häufigkeiten von 20–80% ohne einen erkennbaren räumlichen Gradienten gefunden [22]. Weitere systematische Untersuchungen sind erforderlich, um die Mechanismen der räumlichen und zeitlichen Ausbreitung, der Resistenzförderung und -hemmung zu identifizieren. Die Auswirkung von Bekämpfungsmethoden und der Frequenz der Anwendung einzelner antikoagulanter Wirkstoffe auf das Vorkommen resistenter Genotypen ist noch unbekannt.

Resistenz ist ein Selektionsvorteil bei Bestehen eines Bekämpfungsdrucks durch antikoagulante Mittel. Sie ist aber auch mit Nachteilen für die Tiere verbunden. So haben homozygote Tyr139Cys-Ratten eine geringere Reproduktionsrate und einen erhöhten Vitamin-K-Bedarf als Tiere ohne *VKOR*-Polymorphismen [23, 24]. Es gilt zu klären, inwieweit solche Fitness-Kosten eine Rolle bei der Ausbreitung der Resistenz spielen und ob sie beim Management durch z. B. Wirkstoffwechsel berücksichtigt werden können, um den Anteil an resistenten Tieren zu minimieren.

Es fehlen bei der chemischen Bekämpfung bislang Alternativen, um z. B. die Rotation verschiedener Wirkstoffklassen in ein Resistenzmanagement einbauen zu können. Der Einsatz der potentesten Mittel der zweiten Generation (Brodifacoum, Flocoumafen und Difethialon) ist wegen ihrer umweltgefährdenden Eigenschaften begrenzt. Die Entwicklung von spezifischen Bekämpfungsstrategien mit den wenigen Bekämpfungsmitteln im Rahmen einer integrierten Schädlingsbekämpfung und die Suche nach neuen Wirkstoffen bleibt daher eine Herausforderung.

Schlussfolgerung

Sowohl Wanderratten als auch Hausmäuse haben gegen antikoagulante Wirkstoffe Resistenzen entwickelt. Resistenzvermittelnde Genpolymorphismen sind bei Wanderratten in Nordwestdeutschland und bei Hausmäusen über Deutschland verteilt zu finden. Die Wirkstoffe der ersten Generation (Warfarin, Chlorphacinon, Coumatetralyl) und Bromadiolon werden zur Bekämpfung resistenter Populationen nicht empfohlen. Auch bei der Anwendung von Difenacoum muss mit unzureichender Wirksamkeit gerechnet werden ([15, 20],  Abb. 1). Bei nachgewiesener Resistenz können derzeit nur Brodifacoum, Flocoumafen und Difethialon als wirksame antikoagulante Rodentizide empfohlen werden [25, 26]. Wegen ihrer potenziell umweltgefährdenden Eigenschaften können Bekämpfungsmittel mit diesen Substanzen allerdings nur nach sorgfältiger Risikoanalyse und unter Beachtung entsprechender Risikominderungsmaßnahmen angewendet werden.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Esther

Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen,
Institut für Pflanzenschutz in Gartenbau
und Forst, Wirbeltierforschung,
Julius Kühn-Institut (JKI)
Toppheideweg 88, 48161 Münster
alexandra.esther@jki.bund.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Freise, M. Runge, N. Klemann und A. Esther geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. H.-J. Pelz ist als Berater für die Firma Reckitt Benckiser Inc. (USA) tätig. S. Endepols ist Angestellter bei der Bayer CropScience AG, Research & Development.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Runge M, Keyserlingk M von, Braune S et al (2013) Distribution of rodenticide resistance and zoonotic pathogens in Norway rats in Lower Saxony and Hamburg, Germany. *Pest Manag Sci* 69:403–408
2. Humphries RE, Sibly RM, Meehan AP (2000) Cereal aversion in behaviourally resistant house mice in Birmingham, UK. *Appl Anim Behav Sci* 66:323–333 (Elsevier)
3. Boyle CM (1960) Case of apparent resistance of *Rattus norvegicus* to anticoagulant poisons. *Nature* 188:517
4. Lund M (1972) Rodent resistance to the anticoagulant rodenticides, with particular reference to Denmark. *Bull World Health Organ* 47:611–618
5. Brooks J, Bowerman A (1973) Anticoagulant resistance in wild Norway rats in New York. *J Hyg (Lond)* 71:217–222
6. Greaves JH (1994) Resistance to anticoagulant rodenticides. In: Buckle AP, Smith RH (Hrsg) *Rodent pests and their control*. CAB International, Wallingford
7. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V et al (2004) Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 427:537–541
8. Endepols S, Klemann N, Song Y, Kohn MH (2011) Field trials to assess resistance to warfarin and difenacoum of house mice in relation to the occurrence of variants in the vkorc1-gene before and after the treatments. *Julius Kühn Archiv* 432:70–71
9. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJL, Ak KD (1999) Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 353:717–719
10. Takeuchi F, McGinnes R, Bourgeois S et al (2009) A genome-wide association study confirms VKORC1 CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLOS Genet* 5:e1000433
11. EPPO (1995) Guideline for the evaluation of resistance to plant protection products. Testing rodents for resistance to anticoagulant rodenticides. EPPO Bull 25:575–593
12. RRAC (2003) A reappraisal of blood clotting response tests for anticoagulant resistance and a proposal for a standardised BCR test methodology. Tech Monograph. www.rrac.info
13. Prescott CV, Buckle AP, Hussain I, Endepols S (2007) A standardised BCR resistance test for all anticoagulant rodenticides. *J Pest Manag* 53:265–272
14. Pelz H-J, Hänisch J, Lauenstein G (1995) Wanderrattenresistenz in Nordwestdeutschland. *Prakt Schädlingsbekämpfer* 47:19–24

15. Buckle AP, Endepols S, Klemann N, Jacob J (2012) Resistance testing and the effectiveness of difenacoum against Norway Rats (*Rattus norvegicus*) in a tyrosine139cysteine focus of anticoagulant resistance, Westphalia, Germany. *Pest Manag Sci* 69:233–239
16. Endepols S, Klemann N, Jacob J, Buckle A (2012) Resistance tests and field trials with bromadiolone for the control of Norway rats (*Rattus norvegicus*) on farms in Westphalia, Germany. *Pest Manag Sci* 68:348–354
17. Endepols S (2010) Die Hausmaus – ein kleines Portrait. *Pest Control News* 44:6–7
18. Pelz H-J, Rost S, Hünerberg M et al (2005) The genetic basis of resistance to anticoagulants in rodents. *Genetics* 170:1839–1847
19. Esther A, Barten R, Benker M et al (2013) Strategie des Fachausschusses Rodentizidresistenz (FARR) zum Schadnagermanagement bei Antikoagulantien-Resistenz. *Handbuch Schädlingsbekämpfer* 58:1–15
20. Pelz HJ, Rost S, Müller E et al (2012) Distribution and frequency of VKORC1 sequence variants conferring resistance to anticoagulants in *Mus musculus*. *Pest Manag Sci* 68:254–259
21. Song Y, Endepols S, Klemann N et al (2011) Adaptive introgression of anticoagulant rodent poison resistance between old world mice. *Curr Biol* 21:1296–1301
22. Klemann N, Esther A, Endepols S (2012) Characteristics of the local distribution of the Y139C resistance gene in Norway rats (*Rattus norvegicus*) in a focus of resistance in Westphalia, Germany. *J Kulturpflanzen* 64:97
23. Jacob J, Endepols S, Pelz H-J et al (2011) Vitamin K requirement and reproduction in bromadiolone-resistant Norway rats. *Pest Manag Sci* 68:378–385
24. Jacob J, Freise JF (2011) Food choice and impact of food sources from farms on blood coagulation in rodenticide resistant Norway rats. *Crop Protection* 30:1501–1507
25. Esther A, FARR (2012) Ratten erfolgreich bekämpfen – Resistenz erkennen. JKI-Flyer. <http://www.jki.bund.de/rodentizidresistenz.html>
26. Esther A, FARR (2013) Hausmäuse erfolgreich bekämpfen – Resistenz erkennen. JKI-Flyer. <http://www.jki.bund.de/rodentizidresistenz.html>