

התייעצות מומחים בנושא עמידות לאנטיביוטיקה בקולחים

תמונת מצב, הערכת סיכונים
והצעות לטיפול
2016



משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר



האגודה הישראלית
לאקולוגיה ולמדעי הסביבה



עורכים: ד"ר זהר ברנט-יצחקי וד"ר ערן ברקוביץ'

עריכת לשון: ענת פלדמן

עיצוב גרפי: Touch

ציילום: עמוד 8 - ד"ר זהר ברנט-יצחקי, עמוד 14 - ד"ר הדס רענן קיפרווס, עמוד 16 - ד"ר אדי סיטרין, עמוד 20 - ד"ר זהר ברנט-יצחקי, עמוד 21 - ד"ר הדס רענן קיפרווס, עמוד 32 - ד"ר זהר ברנט-יצחקי

ציטוט מומלץ (כותבי המסמך): זהר ברנט-יצחקי, הדס רענן-קיפרווס, שי רייכר, אדי סיטרין, סימה ירון, דוד ויינברג, קובי מורן גלעד, ורד אגמון, אפרת רורמן, עירית הן, מיה נגב, קרלוס דוזורץ, מתן כהן, דגנית אייטש, שלמה סלע, ערן ברקוביץ' ואיתמר גרוטו. 2016. **עמידות לאנטיביוטיקה בקולחים, תמונת מצב, הערכת סיכונים והצעות לטיפול**. סיכום ותובנות של התייעצות מומחים. האגודה הישראלית לאקולוגיה ולמדעי הסביבה ומשרד הבריאות. 36 עמודים

Barnett-Itzhaki, Z., Raanan-Kiperwas H., Reicher S., Cytryn E., Yaron S., Weinberg D., Moran-Gilad J., Agmon V., Rorman E., Hen I., Negev M., Dosoretz CG, Cohen M., Eichen D., Sela S., Brokovich E. and Grotto I. 2016. **Antibiotic resistance in waste water: current status, risk assessment and recommendations. Experts' consultation**. The Israel Society of Ecology and Environmental Sciences and the Ministry of Health, Israel. pp 36

| תוכן עניינים |

4	המומחים אשר נטלו חלק ביום העיון
7	אודות ועדות המומחים של האגודה הישראלית לאקולוגיה ולמדעי הסביבה
9	סיכום בכותרות
10	עיקרי הדברים
11	[1] מבוא כללי
11	3.1 עמידות לאנטיביוטיקה
13	3.2 מקור העמידות לאנטיביוטיקה
14	3.3 עמידות לאנטיביוטיקה בשפכים
15	3.4 עמידות לאנטיביוטיקה בקולחים
17	3.5 מעבר אפשרי של גנים לעמידות לאנטיביוטיקה אל התוצרת החקלאית
20	3.6 סיכונים פוטנציאליים נוספים
21	[2] הערכת סיכונים
24	[3] פערי ידע וגורמי אי-ודאות
26	[4] המלצות לטיפול, לרגולציה ולהשלמת פערי ידע
26	6.1 סקר, איסוף מידע והמשך מחקר
27	6.2 אמצעים להפחתת עמידות לאנטיביוטיקה
29	6.3 טכנולוגיות מתקדמות לטיפול בקולחים
31	6.4 מדיניות, רגולציה וחקיקה
33	[5] סיכום, ממצאים והמלצות עיקריות

המומחים אשר נטלו חלק ביום העיון (על פי סדר אלפביתי):

ד"ר קרן אגאי-שי	חברת סגל במחלקה לבריאות האוכלוסיה בפקולטה לרפואה בצפת, אוניברסיטת בר אילן
ד"ר ורד אגמון	מנהלת המעבדות המרכזיות בירושלים, משרד הבריאות
מר אבי אהרוני	מנהל מחלקת טיפול בשפכים והשבת קולחים, מקורות
מגר' שושנית אוהד	מנהלת היחידה למיקרוביולוגיה מים, המעבדה הארצית לבריאות הציבור
גב' שרה אלחנני	בתל-אביב משרד הבריאות
ד"ר טל אלעד	מנהלת האגף לאיכות מים, רשות המים
ד"ר שלמה בלום	יועץ מדעי
ד"ר ערן ברוקוביץ'	רופא וטרינר, החטיבה לבקטריוולוגיה, המכון הווטרינרי ע"ש קמרון,
ד"ר מלכה בריצי	השירותים הווטרינרים ובריאות המקנה משרד החקלאות ופיתוח הכפר
	המנהל המדעי של האגודה הישראלית לאקולוגיה ולמדעי הסביבה
	מנהלת המעבדה לשאריות כימיות במוצרים מן החי, המכון הווטרינרי,
	השירותים הווטרינריים, משרד החקלאות ופיתוח הכפר
ד"ר זהר ברנט-יצחקי	יועץ מדעי, עמית ממשק, שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות
ד"ר נעמה גולן-רוזן	אגרואקולוגיה ובריאות הצמח, מרכז וולקני, מינהל המחקר החקלאי
ד"ר הראל גל	ממונה טיפול במים וקולחין, רשות המים
גיא גטר	המעבדה לניטור מים, רשות המים
פרופ' איתמר גרוטו	ראש שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות
ד"ר לודמילה גרויסמן	מנהלת היחידה לכימיה מים, המעבדה הארצית לבריאות הציבור בתל-אביב,
	משרד הבריאות
ד"ר דקלה דהן-שריקי	עוזרת לראש שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות
פרופ' קרלוס דוזורץ	הפקולטה להנדסה אזרחית וסביבתית, טכניון, חיפה
ד"ר אפרת דיינרמן	מומחית איכות הסביבה ורגולציה
אינג' רמי הלפרין	יועץ, לשעבר המהנדס הראשי לבריאות הסביבה של משרד הבריאות
גב' עירית הן	מהנדסת ארצית למי שתיה, משרד הבריאות
ד"ר דלית ויזל-אוחיון	באקטריולוגית ארצית, המעבדה המרכזית לאיכות מים, חבל הירדן,
	מקורות, חברת המים הלאומית
מר דוד ויינברג	מנהל תחום ארצי (תכנון וקולחים), משרד הבריאות
ד"ר חורחה טרצ'יצקי	המחלקה לקרקע ומים, הפקולטה לחקלאות, מזון וסביבה, האוניברסיטה העברית.
מר עמיר יצחקי	סגן ראש מערך ארצי לבריאות הסביבה
פרופ' סימה ירון	הפקולטה להנדסת ביוטכנולוגיה ומזון, הטכניון
ד"ר עדי לוי	יועץ מדעי, עמית ממשק, אגף לדיג ולחקלאות מים,
	משרד החקלאות ופיתוח הכפר
ד"ר מתן כהן	רופא, מומחה לרפואה פנימית ומחלות זיהומיות וכן חוקר בתחום האפידמיולוגיה של זיהומים עמידים ונרכשים

מנהל המרכז הארצי למניעת זיהומים ועמידות לאנטיביוטיקה, משרד הבריאות	פרופ' יהודה כרמלי
מנכ"ל האגודה הישראלית לאקולוגיה ולמדעי הסביבה	ד"ר נטע ליפמן
האוניברסיטה העברית בירושלים	פרופ' ראובן לסטר
שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות ואוניברסיטת בן-גוריון בנגב	פרופ' קובי מורן גלעד
המרכז לחקר מים, אוניברסיטת תל-אביב	ד"ר הדס ממן
המעבדה לחקר איכות מים, המעבדה הארצית לבריאות הציבור בתל-אביב, משרד הבריאות	פרופ' עבד נאסר
בית הספר לבריאות הציבור, אוניברסיטת חיפה	ד"ר מיה נגב
מנהל רפואי, טבע תעשיות פרמצבטיות בע"מ	ד"ר גיא נקש
וטרינרית, האוניברסיטה העברית והשירותים הווטרינריים ובריאות המקנה, בית דגן	ד"ר נעמה סטורלזי
המכון למדעי הקרקע, המים והסביבה, מרכז וולקני, מינהל המחקר החקלאי	ד"ר אדי סטרין
כימאית ארצית, המעבדה המרכזית לאיכות מים ע"ש נסין, חבל הירדן, מקורות	ד"ר ליליה סימחוביץ'
חברת מים בע"מ	
ראש המחלקה לאיכות מזון ובטיחותו, המכון לחקר אחסון ואיכות תוצרת	פרופ' שלמה סלע
חקלאית ומזון, מינהל המחקר החקלאי, מכון וולקני	
מנהל המעבדה למים, המעבדה הארצית לבריאות הציבור בתל-אביב, משרד הבריאות	ד"ר דני עיני
ראש מערך ארצי לבריאות הסביבה, שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות	אינג' ולרי פוהורליס
מנהלת המעבדה לניטור מים, רשות המים	ד"ר אירנה פנקרטוב
יועצת מדעית, עמיתת ממשק, רשות החשמל	ד"ר רוית קירו
מנהלת המחלקה לאפידמיולוגיה סביבתית, שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות	ד"ר איזבלה קרקיס
ראש תחום טכנולוגיות לטיפול בשפכים המשרד להגנת הסביבה, אגף מים ונחלים	ד"ר דוד רובין
עמיתת ממשק, יועצת מדעית במשרד הפנים	ד"ר גל רומנו
מנהלת המעבדה הארצית לבריאות הציבור בתל-אביב, משרד הבריאות	ד"ר אפרת רורמן
מנהל תחום הערכת סיכונים, שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות	ד"ר שי רייכר
יועצת מדעית, עמיתת ממשק, משרד המדענית הראשית, המשרד להגנת הסביבה	ד"ר הדס רענן קיפרווס
מנהל המרכזים הארציים, המעבדות המרכזיות בירושלים, משרד הבריאות	ד"ר אסף רוקני
מנהל, היחידה הארצית למניעת זיהומים, משרד הבריאות	פרופ' מיטשל שוואבר



אודות ועדות המומחים של האגודה הישראלית לאקולוגיה ולמדעי הסביבה

.....

שמירה על הסביבה ועל מערכות אקולוגיות מורכבות דורשת ידע מדעי נרחב, מדויק ועדכני. אולם קיומו של מצבור ידע כזה, המבוזר במוסדות האקדמיה בלבד, אינו מספיק לשם קבלת החלטות מדיניות מושכלות. מצד אחד, יש צורך שחוקרים, מומחים בעלי הידע, יהיו מעוניינים ומסוגלים להעביר אותו למקבלי ההחלטות בצורה ברורה; מהצד האחר, מעצבי המדיניות ומקבלי ההחלטות נדרשים לקבל את כל המידע שהם זקוקים לו, להבין ולהטמיע אותו בתוך תהליך קבלת ההחלטות. כיום שני קצוות אלו – המשתמש שהוא קובע המדיניות והמדען שהוא בעל הידע – מתקשים למצוא את הדרך לקיים את מערכת זרימת המידע הנדרשת כדי להבטיח מדיניות סביבה מבוססת מדע. האגודה הישראלית לאקולוגיה ולמדעי הסביבה (ע"ר) מאגדת את כלל החוקרים והמומחים בתחומי מדעי הסביבה והאקולוגיה. האגודה פועלת לטיפוח הקהילה המדעית ולשיפור מדיניות הסביבה בישראל באמצעות קידום מעמד השיח המדעי, הנגשתו והטמעתו בקרב מעצבי דעת הקהל וקובעי המדיניות בישראל.

כדי להתמודד עם האתגר הרב-ממדי של שמירת הסביבה ושל חיבור בין מדענים לקובעי מדיניות, יוזמת האגודה ועדות והתייעצויות מומחים שעוסקות בסוגיות ספציפיות ומסייעות לרגולטור לקדם מדיניות מתאימה מבוססת מדע. ועדות אלו פועלות באמצעות קידום שיתוף פעולה בין האקדמיה, מכוני המחקר הממשלתיים ואנשי המקצוע במשרדי הממשלה. לאגודה ניסיון רב-שנים של יצירת שיתוף פעולה בין הרגולטור ובין מדענים לשם מתן מענה מדעי לשאלות ניהול משאבי טבע ועיצוב מדיניות סביבה שעל הפרק.

התייעצות המומחים הנוכחית היא פרי שיתוף פעולה בין האגודה הישראלית לאקולוגיה ולמדעי הסביבה לבין משרד הבריאות.

הסוגיה הנדונה במסמך זה היא האפשרות להתפתחות של עמידות חיידיקים לאנטיביוטיקה במתקני טיפול בשפכים ובקולחים ודרכים להתמודדות עם התופעה ועם השלכותיה האפשריות על הסביבה ועל בריאות האדם.



סיכום בכותרות

.....

- קולחים עלולים להכיל חייזקים עמידים לאנטיביוטיקה וגנים לעמידות לאנטיביוטיקה.
- בישראל נעשה שימוש נרחב בקולחים להשקיה בחקלאות.
- אי-אפשר לקבוע שעמידות לאנטיביוטיקה בקולחים מהווה סיכון בריאותי או סביבתי.
- ההמלצה היא להמשיך במדיניות של שימוש מושכל והפחתה במקור של כמויות האנטיביוטיקה שנעשה בהן שימוש בקרב הציבור ובמשקי החי. מהלך זה יביא לצמצום במקור של עודפי תכשירים (שאריות תרופות, מיקרומזהמים ואחרים) המגיעים לסביבה ויקטין את הסיכון להימצאות חייזקים עמידים בשדה ובתוצרת החקלאית.
- הוחלט שיש להמשיך ולקדם את ברור סוגיית העמידות לאנטיביוטיקה בקולחים. זאת באמצעות הקמת קבוצת עבודה, המשך מחקר, הקמת מאגרי נתונים של השקיה ותחלואה, פיתוח שיטות ניטור וניתוח חייזקים עמידים לאנטיביוטיקה וגנים לעמידות והמשך פיתוח אמצעים טכנולוגיים לצמצום עמידות לאנטיביוטיקה בקולחים.

עיקרי הדברים

....

סיכון בריאותי או סביבתי. למרות זאת, ובייחוד בשל השימוש הנרחב בקולחים להשקיה בישראל, חשוב להרחיב ולשפר את המחקר שיבחן את ההשפעות של השקיה בקולחים (ברמות טיפול שונות) על התפתחות של עמידות לתכשירים אנטיביוטיים ועל העברת העמידות לסביבה, ובפרט אל העובדים עם שפכים וקולחים, אל קרקעות חקלאיות ואל התוצרת החקלאית.

בתשעה בפברואר 2016 התכנסה קבוצה של מומחים כדי לדון במידע שהצטבר בנושא עמידות לאנטיביוטיקה בקולחים ובפערי הידע הקיימים. בהמשך לדיונים בהיבטים הרבים של הנושא, לרבות הערכת סיכונים, החליטו המומחים כי יש להקים קבוצת עבודה שתקדם את הנושא. עוד הוחלט שבשלב זה יש להמשיך במדיניות של שימוש מושכל והפחתה במקור של כמויות האנטיביוטיקה שנעשה בהן שימוש בקרב הציבור ובמשקי החי. מהלך זה יביא לצמצום במקור של עודפי תכשירים (שאריות תרופות, מיקרומזהמים ואחרים) המגיעים לסביבה ויקטין את הסיכון להימצאות חיידיקים עמידים בשדה ובתוצרת החקלאית. נוסף על כך, חשוב להמשיך לחקור את הנושא, תוך מתן דגש על מיפוי ואיפיון החיידיקים העמידים והגנים לעמידות במט"שים, בשדות חקלאיים ובבתי חולים. מחקר נרחב, תוך שימוש בגישות מחקריות חדשות ובשיטות מתקדמות (cutting edge technologies), ישפר את הכלים העומדים לרשותנו לשם זיהוי וכימות של הסיכון הפוטנציאלי הטמון במעבר של עמידות לאנטיביוטיקה במסלול זה.

שפכים ממקורות שונים (משקי בית, בתי חולים, משקי חי ומפעלים) נאספים למכונני טיהור שפכים (מט"שים). בהגיעם למט"ש, השפכים מכילים כמויות גדולות של מיקרואורגניזמים, כימיקלים, שאריות של תכשירים אנטיביוטיים וכן חיידיקים בעלי עמידות לאנטיביוטיקה (מעטה ואילך: 'חיידיקים עמידים') וגנים לעמידות לאנטיביוטיקה (מעטה ואילך: 'גנים לעמידות').

בתהליכי הטיפול במט"שים מפחיתים באופן ניכר את העומס האורגני, את רמות החנקן ואת כמות החיידיקים הפתוגנים (מחוללי המחלות) בשפכים, אבל לא מתבצע תהליך ייעודי להפחתה או לסילוק של חיידיקים עמידים או של גנים לעמידות. יתרה מזאת, קיימים מחקרים המצביעים על כך שלעתים התנאים במט"שים דווקא מעלים את השכיחות היחסית של החיידיקים העמידים (אם כי מורידים את הכמות המוחלטת שלהם, לריכוז שאמור למנוע תחלואה). אם אכן כך, הרי ששפכים מטופלים, להלן קולחים, עלולים להכיל חיידיקים עמידים וגנים לעמידות.

הימצאותם של חיידיקים עמידים וגנים לעמידות עלולה להוות בעיה שכן קולחים ומים מושבים (קולחים מהשפד"ן שעברו תהליכי סינון בקרקע) הם מקור מים עיקרי להשקיה של גידולים חקלאיים. עם זאת, עבודות ראשונות שנערכו בישראל הראו שהשקיה בקולחים לא השפיעה על עמידות לאנטיביוטיקה בקרב חיידיקים בקרקע. בהתאם לכך, ומכיוון שהידע שהצטבר עד כה בישראל הוא מועט, אי-אפשר לקבוע בוודאות שעמידות לאנטיביוטיקה בקולחים מהווה

{1}

מבוא כללי

.....

3.1 עמידות לאנטיביוטיקה

אנטיביוטיקות והשימוש באנטיביוטיקה הורחב, אך בה בעת התפתחה גם עמידותם של החיידקים לרבים מסוגי האנטיביוטיקה החדשים, במעין "מירוץ חימוש". מחקרים מעידים על כך שהתפתחות מואצת של עמידות לאנטיביוטיקה היא תוצאה של חשיפה מרובה לאנטיביוטיקה ושימוש לא נכון ולא מבוקר בה. למשל, אי-נטילת מנת אנטיביוטיקה במלואה גורמת לכך שחלק מאוכלוסיית החיידקים הפתוגנים אינה מחוסלת. במצב שכזה החיידקים העמידים שורדים יותר, ואף מפתחים עמידות מוגברת לאנטיביוטיקה. שימוש באנטיביוטיקה שלא לצורך (כגון לטיפול במחלות נגיפיות) וכן השלכת אנטיביוטיקה לפח האשפה ולאסלה, חושפים את הגוף ואת הסביבה לאנטיביוטיקה, וחיידקים שנחשפים אליה עשויים לפתח עמידות. כתוצאה מכך, חלה עלייה בכמות החיידקים העמידים, ואכן במשך השנים זוהתה עלייה מתמדת בשיעור העמידות לאנטיביוטיקה בבתי חולים ובאוכלוסייה הבריאה^{3,2} (איור 1).

האנטיביוטיקה נתגלתה במאה ה-20 והפכה במהרה לאחד מעמודי התווך של הרפואה המודרנית. תכשירים אנטיביוטיים רבים הופקו כחיקויים כימיים של מולקולות אנטיביוטיות המופרשות באופן טבעי על ידי מגוון של פטריות, ככל הנראה כחלק ממנגנוני ההתמודדות עם חיידקים. השימוש באנטיביוטיקה הביא לירידה דרמטית בשיעורי התמותה הנגרמים ממחלות חיידקיות, כגון דלקת קרום המוח, דלקת ריאות וזיהומים שמתפתחים לאחר ניתוחים. גילוי האנטיביוטיקה והשימוש בה תרמו גם להתפתחות תחומים מתקדמים ברפואה, כגון ניתוחים מורכבים, השתלות איברים וכימותרפיה¹.

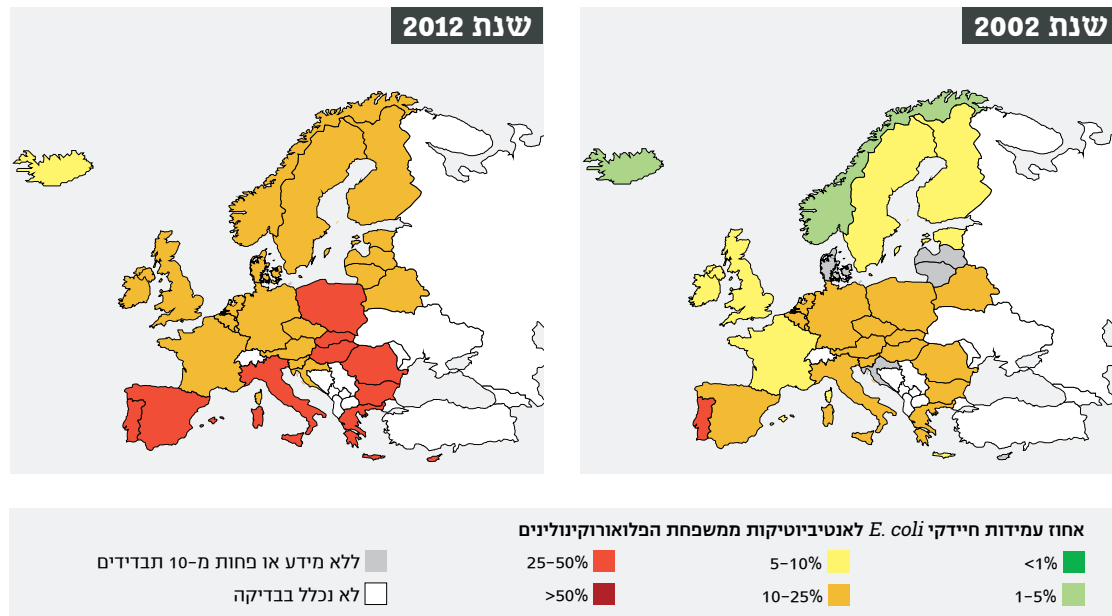
שנים ספורות לאחר תחילת השימוש באנטיביוטיקה, התגלו חיידקים עמידים לתכשירים אנטיביוטיים: חיידקים אשר הצליחו להתגבר על השפעות האנטיביוטיקה והמשיכו לשרוד ולהתרבות גם בנוכחותה. עם השנים פותחו סוגים שונים של

1. Almeida et al. (2015). Antibiotic prophylaxis for surgical site infection in people undergoing liver transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 5;12:CD010164

2. Cosgrove & Carmeli. (2003). The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. Clin Infect Dis. 36(11):1433-7

3. Hughes. (2014). Selection and evolution of resistance to antimicrobial drugs. IUB MB Life. 66(8):521-9

איור 1: עלייה בשיעור חיידקי *E. coli* העמידים לאנטיביוטיקות ממשפחת הפלואורוקינולונים באירופה בין השנים 2002 ל-2012. טווח הצבעים מצביע על אחוז החיידקים שנמצאו עמידים לאנטיביוטיקות אלו. לדוגמה, בשנת 2002 1-5 אחוזים מחיידקי ה-*E. coli* בנורבגיה היו עמידים לפלואורוקינולונים, לעומת 10-25 אחוזים בשנת 2012³



נזק הוא המשאבים הרבים הנצרכים בעת ההתמודדות עם מחוללי מחלה העמידים לתכשירים אנטיביוטיים, כגון אובדן ימי עבודה וירידה בפרייון תעסוקתי עקב אשפוזים ממושכים, הפניית משאבים רבים יותר לטיפול בחולים ועלויות טיפול גבוהות באופן משמעותי^{4,2}. על פי נתוני משרד הבריאות, בשנת 2015 אושפזו בבתי החולים בישראל יותר מ-4,100 חולים בשל זיהומים שמקורם בחיידקים עמידים. משך האשפוז הממוצע היה מעל לשבועיים⁵. מספר ימי האשפוז הכולל במהלך שנת 2015 של החולים הללו עלה על 64,000 ימי אשפוז, והעלות הכוללת הייתה יותר מ-128 מיליון ש"ח (עלות יום אשפוז היא מעל ל-2,000 ש"ח)⁵. נוסף על כך, הימצאותם של חיידקים עמידים בבתי חולים חושפת חולים נוספים לזיהומים בחיידקים עמידים, דבר עלול לגרום להתפרצות של מגיפות⁶. על פי ארגון הבריאות

עמידות של חיידקים לאנטיביוטיקה גורמת לנזקים בריאותיים^{4,2}. זיהומים הנגרמים על ידי חיידקים עמידים הם לעתים מסוכנים יותר מזיהומים הנגרמים על ידי חיידקים רגישים לאנטיביוטיקה. האבחנה כי החולה נושא חיידקים עמידים נעשית בדרך כלל רק לאחר פרק זמן שבו טיפול באנטיביוטיקה לא הועיל. במקרה שכזה הטיפול שעשוי להיות יעיל (אם אכן קיים) מתחיל רק בשלב מאוחר יחסית במהלך המחלה. משום כך מחלות הנגרמות על ידי חיידקים עמידים מתאפיינות בזמן מחלה ארוך יותר ובדרך כלל באמצעי טיפול אגרסיביים יותר, ולכן שיעורי הסיבוכים והתמותה עשויים להיות גבוהים יותר. לעתים הטיפול בחיידקים עמידים נכשל מכיוון שחלק מהחיידקים עמידים למגוון רחב של אנטיביוטיקות או מסגלים עמידות רחבה יותר במהלך הטיפול. היבט נוסף של

4. Friedman et al. (2015). The negative impact of antibiotic resistance. Clin Microbiol Infect. 22(5):416-22
 5. נתוני אגף א' מידע, משרד הבריאות.

העולמי, חיידקים עמידים גרמו לתחלואה של למעלה מ-14,000 משני מיליון אמריקאים ולתמותה של למעלה מ-2000.⁷ אמריקאים בשנת 2000.

יש לציין כי פקודת בריאות העם מחייבת דיווח למשרד הבריאות על מחלות שונות, לרבות מחלות בעלות חשיבות גלובלית כדוגמת פוליו או סארס, מחלות אנדמיות בישראל כדוגמת קדחת מערב הנילוס, וכן צברי תחלואה חריגים

כדוגמת התפרצויות זיהומים בבתי חולים.⁸ תחלואה זיהומית של מערכת העיכול (אשר עלולה להיגרם גם על ידי חיידקים עמידים) מחייבת דיווח רק אם המחולל החיידקי בודד (לדוגמה סלמונלה, שיגלה או קמפילובקטר), אך לא קיים דיווח שגרתי על סמך תסמינים. עם זאת, המרכז הלאומי לבקרת מחלות (המלב"מ) מפעיל רשת מעבדות בבתי החולים ובקופות החולים (מעבדות זיקיף) המבצעת ניטור של תחלואת מעיים.⁹

3.2 מקור העמידות לאנטיביוטיקה

אנטיביוטיקה קיימת בטבע באורגניזמים שונים, ועמידות לאנטיביוטיקה קיימת באופן טבעי בחיידקים והייתה קיימת זמן רב לפני השימוש בתכשירים אנטיביוטיים.¹⁰ קיימים ארבעה מנגנונים עיקריים המקנים עמידות לאנטיביוטיקה: (א) אנזימים המפרקים את האנטיביוטיקה; (ב) שינויים בתא החיידק המונעים קשירה של האנטיביוטיקה לאתר הפעיל; (ג) מניעת כניסה של אנטיביוטיקה לתא החיידק (כגון שינויים בדופן החיידק); (ד) סילוק אנטיביוטיקות מתוך תא החיידק על ידי משאבות פעילות. חיידקים רוכשים את מנגנוני העמידות הללו על ידי מוטציות¹¹ או על ידי העברה אופקית של גנים (horizontal gene transfer), בעיקר כאשר הגן האחראי לעמידות נמצא על אלמנט חוץ-גרעיני (פלסמיד) המסוגל לעבור בין חיידקים.¹²

אוכלוסיות חיידקים עשויות לסגל במהירות עמידות לאנטיביוטיקה בעקבות חשיפות חוזרות ונשנות לאנטיביוטיקה¹³, וכך מנגנוני עמידות מקנים לחיידק יתרון אבולוציוני. עם זאת, מוטציות אלו מקשות בדרך כלל על החיידק לשגשג בנוכחות חיידקים אחרים בהיעדר אנטיביוטיקות או גורמים מגבילים אחרים. השימוש בתכשירים אנטיביוטיים יצר סלקציה שמגבירה באופן משמעותי את מגוון מנגנוני העמידות לאנטיביוטיקה ואת שכיחותם ותורם לתופעת העמידות בפני מגוון רחב של תכשירים אנטיביוטיים (multidrug resistance)¹⁴.

בשנים האחרונות נצפתה עלייה בעמידות לאנטיביוטיקה בבתי חולים (הן במספר המקרים והן בסוגי החיידקים

6. Spagnolo et al. (2014) *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in healthcare settings. *J Prev Med Hyg.* 55(4):137-44.
7. EPA. (2012). Guidelines for water reuse. United States Environmental Protection Agency. pp. 122. EPA/600/R-12/618
8. http://www.health.gov.il/hozer/mr08_2011.pdf אתר משרד הבריאות
9. אתר משרד הבריאות http://www.health.gov.il/UnitsOffice/ICDC/Infectious_diseases/Intestinal_Infectious_Morbidity/Pages/Monitoring_Intestinal_Infectious_Morbidity.aspx
10. D'Costa et al. (2011). Antibiotic resistance is ancient. *Nature.* 477(7365):457-461
11. WHO. (2015). Antimicrobial resistance. Fact sheet no 194. World Health Organization www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en
12. Li et al. (2015). Exploring antibiotic resistance genes and metal resistance genes in plasmid metagenomes from wastewater treatment plants. *Front Microbiol.* 6:1025
13. ספקטור. (2011). מיקרו מזהמים אורגניים במי השפכים: היבטים סביבתיים ובריאותיים. מרכז המידע והמחקר של הכנסת.
14. Negreanu et al. (2012). Impact of treated wastewater irrigation on antibiotic resistance in agricultural soils. *Environ Sci Technol.* 46(9):4800-8

לפיתוח העמידות וכן מאפשרת העברת גנים לעמידות בין חיידקים¹⁶. עוד נמצא כי רעלים, בדגש על מתכות כבדות, מהווים לעתים אף הם לחץ סלקטיבי לפיתוח עמידות של חיידקים לתרופות. אחד ההסברים לכך הוא שבחשיפה של אוכלוסיית חיידקים למתכות כבדות, חלק מהחיידקים עשויים לפתח עמידות למתכות באמצעות פיתוח מנגנונים לסילוק רעלים מתא החיידק. מנגנונים שכאלו עשויים לשמש את החיידק גם לסילוק של אנטיביוטיקות מהתא, ולמעשה הופכים את החיידקים הללו לעמידים לאנטיביוטיקה.

שנמצאו כעמידים)¹⁵. אחת הסיבות לכך היא שחולים החולים במחלות שמקורן בחיידקים עמידים מאושפזים בדרך כלל בבתי חולים. כמו כן, התנאים בבתי החולים מאפשרים את התפתחות העמידות (מגוון רחב של חיידקים, סוגים שונים של אנטיביוטיקות בשימוש, תנאים היגיניים בלתי-מיטביים).

סביבה מימית המכילה חיידקים ממקורות שונים וסוגים שונים של אנטיביוטיקה, תורמת אף היא לשגשוג העמידות לאנטיביוטיקה: היא מהווה לחץ סלקטיבי

3.3 עמידות לאנטיביוטיקה בשפכים

כמו כן, קיימות עדויות למעבר מוגבר של גנים לעמידות בביופילמים (מושבות צפופות של חיידקים הכוללות בדרך כלל משטח מגן המיוצר על ידי החיידקים), אשר נפוצים במתקנים לטיפול בשפכים, הן כחלקיקים מרחפים והן בצמידות למשטחים¹⁷.

שפכים, ובפרט שפכים של משקי חי, שפכים שמקורם בבתי חולים, בבתי אבות, בתעשיות ביולוגיות, בתעשיות פרוביוטיקה ובתעשיות המשלבות מתכות כבדות, מהווים מקור משמעותי לחיידקים עמידים לאנטיביוטיקה¹³. שפכים אלו מהווים סביבה מימית שבה קיימים ריכוזים של חיידקים ושל סוגים שונים של אנטיביוטיקות¹³.



Bradley. (2010). Considerations unique to pediatrics for clinical trial design in hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Clin Infect Dis. 51 Suppl 1:S136-43

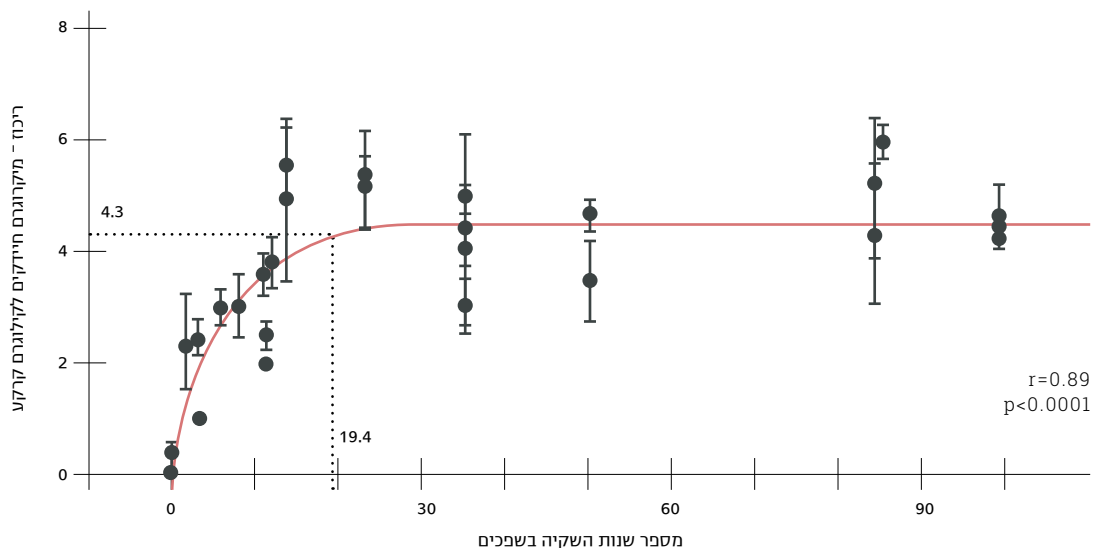
.Baquero et al. (2008). Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. Curr Opin Biotechnol. 19(3):260-265

Marti et al. (2013). Prevalence of antibiotic resistance genes and bacterial community composition in a river influenced by a wastewater treatment plant. PLoS One. 8(10):e78906

כמות האנטיביוטיקה (מהסוגים ציפרופלוקסין וסולפה-מתוקסזול) בקרקע עד להתייצבות ברמה מסוימת¹⁸ (איור 2). עם העלייה במשך ההשקיה עלו גם ריכוזיהם של חלק מהגנים לעמידות (לדוגמה *su1*). עם זאת, לא נמצא קשר בין כמות האנטיביוטיקה בקרקע לבין מספר החיידקים העמידים¹⁸.

בשנת 2012 פורסם מחקר בו נבחנו רמות של אנטיביוטיקה, של חיידקים פתוגניים ושל גנים לעמידות, בקרקע חקלאית באזורים סמוכים למקסיקו סיטי. אזורים אלו הושקו בשפכים לא מטופלים במשך תקופות זמן שונות (שנים בודדות עד מאה שנות השקיה). המחקר הראה שהשקיה של האדמה בשפכים לאורך זמן העלתה את

איור 2: ריכוז האנטיביוטיקה מסוג סולפה-מתוקסזול בקרקע חקלאית כפונקציה של זמן ההשקיה בשפכים לא מטופלים. כמות האנטיביוטיקה עולה עד לרוויה. לאחר 19.4 שנים הקרקע נמצאת ב-95% רוויה¹⁸.



3.4 עמידות לאנטיביוטיקה בקולחים

על כך, המט"שים, כולל אלו שקיים בהם טיפול שלישוני (ראו טבלה 1), אינם ערוכים לטיפול מלא בפלסמידים או בגנים, לרבות לא בכאלה המקודדים למנגוני עמידות לאנטיביוטיקה¹³. יתר על כן, מט"שים עלולים להיות מוקדים להתפתחות של עמידות לאנטיביוטיקה מכיוון שהם מכילים ריכוזים גבוהים של חיידקים ושל אנטיביוטיקות מסוגים שונים וממגוון של מקורות^{12,19,20}.

שפכים ביתיים, שפכי תעשייה ושפכים של בתי חולים מטוהרים במכוני טיהור שפכים (מט"שים). המים המטופלים (בדרגות שונות של טיהור) נקראים קולחים. המט"שים הוקמו כדי לצמצם ריכוזים של חומרים אורגניים, של תרכובות פחמן, חנקן וזרחן וכן של מיקרואורגניזמים פתוגניים. עם זאת, קיימים מיקרואורגניזמים אשר עמידים לטיפולים הללו. נוסף

Dalkmann et al. (2012). Accumulation of pharmaceuticals, *Enterococcus*, and resistance genes in soils irrigated with wastewater .for zero to 100 years in central Mexico. PLoS One. 7(9):e45397

Bouki et al. (2013). Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: A review. Ecotoxicol .19 Environ Saf. 91:1-9

.Berendonk et al. (2015). Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. Nat Rev Microbiol. 13(5):310-317 .20



אגני אוורור בשפד"ן.

בין חיידקים שונים, המאפשרים אינטגרציה למגוון של מאכסנים חיידקיים²².

מחקר ישראלי הראה כי לאחר הטיפול במט"ש חלה ירידה בכמות החיידקים הכללית, אולם החוקרים גם זיהו מגמת עלייה בכמות החיידקים העמידים (אם כי עלייה זו לא הייתה מובהקת סטטיסטית, ולכן נדרש מחקר נוסף כדי להבין את מלוא התמונה), וכן בכמות של חיידקים בעלי תכונות גנטיות שונות העמידים לסוגים שונים של אנטיביוטיקה²³.

בנחלים בארצות הברית אליהם הוזרמו קולחים שטופלו בטיפול שלישוני, נמצאו ביותר מ-80% מהדגימות (שנאספו במרחק של 190 מטרים משפך המט"ש) חיידקים העמידים לסוגים שונים של אנטיביוטיקה²⁴. מחקרים דומים שנערכו בנחלים ביפן ובספרד הראו כי רמת העמידות לאנטיביוטיקה בקרב חיידקים שנאספו מאתרים סמוכים לשפכי

בכניסתם למט"שים השפכים עלולים להכיל כמויות משמעותיות של חיידקים עמידים ושל גנים לעמידות. חלק גדול מהחיידקים ומהגנים מטוהר במט"שים כחלק מפעולות הטיהור הרגילות, אך ביציאה מהמט"שים, וכן בבוצות (בוצה משופעלת ובוצה מעוכלת), התגלו גנים לעמידות לאנטיביוטיקה (אם כי בסדר גודל אחד פחות מאשר בכניסה למט"ש¹⁴). ייתכן שגנים אלו הם בעיקר גנים לעמידות שנכנסו אל המט"שים, אולם קיימת גם האפשרות שזו עמידות שנרכשה במט"שים בעקבות התנאים שבהם (מגוון חיידקים, סביבה מימית, מגוון סוגי אנטיביוטיקה וכמויות גדולות של אנטיביוטיקה). במחקר שנערך בהונג-קונג נמצא שהגנים הנפוצים ביותר לעמידות שהתגלו ביציאה מהמט"שים היו גנים לעמידות לטטרציקלין, אנטיביוטיקה הנפוצה בשימוש באדם ובמשק החי^{21,12}. ניתוח של פלסמיד אשר בודד ממט"שים מראה כי הוא הכיל גנים המקנים עמידות למגוון רחב מאוד של אנטיביוטיקות, למתכות כבדות ואף לאמוניום המשמש לחיטוי, זאת בנוסף למנגנונים להעברת הפלסמיד

- Zhang et al. (2011). Metagenome reveals high levels of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements in activated sludge. *PLoS One*. 6(10):e26041.
- Schlüter et al. (2007). Genomics of IncP-1 antibiotic resistance plasmids isolated from wastewater treatment plants provides evidence for a widely accessible drug resistance gene pool. *FEMS Microbiol Rev*. 31(4):449-477.
- Kaplan et al. (2013). Characterization of fluoroquinolone resistance and qnr diversity in Enterobacteriaceae from municipal biosolids. *Front Microbiol*.4:144.
- Middleton & Salierno. (2013). Antibiotic resistance in triclosan tolerant fecal coliforms isolated from surface waters near wastewater treatment plant outflows (Morris County, NJ, USA). *Ecotoxicol Environ Saf*. 88 79-88.

מט"שים (200 מטרים משפך המט"ש ויותר), הייתה גבוהה באופן משמעותי מהרמה שנמצאה באתרים אחרים בנחל¹⁹. עם זאת, מחקר שנערך בדנמרק מצא שלמרות העמידות המשמעותית לאנטיביוטיקה בקרב

אוכלוסיות חיידקים בתוך המט"שים, רק חלק קטן מהגנים לעמידות הגיע לסביבה²⁵. מעדויות אלו ניתן להסיק שממדי הבעיה הפוטנציאלית משתנים בין סוגי מט"שים או בין אזורים שונים.

3.5 מעבר אפשרי של גנים לעמידות לאנטיביוטיקה אל התוצרת החקלאית

בישראל מיוצרים מדי שנה מעל ל-500 מיליון מ"ק שפכים. שיעור השבת הקולחים בישראל הוא הגבוה בעולם – כ-80% מהמים עוברים טיהור, וחלק גדול מהמים המטוהרים משמש להשקיה של גידולי חקלאות. הרשויות המקומיות ותאגידי המים ממשיכים לפתח מפעלים לטיהור שפכים, ולפיכך שיעור המים המטוהרים המושבים לחקלאות צפוי לעלות בשנים הקרובות²⁶.

השימוש הנרחב בקולחים בחקלאות, בעולם בכלל ובישראל בפרט, מעורר חשש לא רק מפני מעבר אפשרי של חיידקים פתוגניים אל התוצרת החקלאית, אלא גם מפני מעבר של גנים לעמידות אל חיידקי הצמח. כמו כן קיים חשש למעבר של חיידקים עמידים מהשפכים במט"ש אל הגידולים החקלאיים ומשם אל בני האדם או אל בעלי החיים (איור 3).

חיידקים שונים נמצאים באופן טבעי בחלקי הצמח השונים (בגבעול, בעלים, בפרות ואף בגרעינים), חלקם כחלק מאוכלוסיית המיקרוביום הצמחי וחלקם אף משתתף בתהליכים שונים וחיוניים בהתפתחות הצמח. אולם חלק מהחיידקים הללו עשויים להיות מחוללי מחלות באדם, ואכן במהלך השנים התרחשו הרעלות מזון שמקורן מן הצומח²⁷. תוצרת חקלאית טרייה (ירקות, פרות, נבטים, עלים וצמחי תבלין) מהווה גורם משמעותי שעשוי לשאת פתוגנים כגון חיידקים ווירוסים ועלול להביא להתפרצויות רחבות היקף של הרעלות מזון. בארצות הברית, לדוגמה, כ-45% מהחולים שלקו בהרעלת מזון בין השנים 1998 ל-2008 נחשפו לפתוגן דרך צמחים²⁸ (סביר להניח שלא בהכרח בשל השקיית התוצרת החקלאית בקולחים).

מחקרים שנערכו בשנים האחרונות הראו כי חיידקים מסוגלים לעבור ממי ההשקיה אל הצמח המושקה: חוקרים מהטכניון השקו פטרוזיליה במים שהכילו חיידקים פתוגניים ברמות גבוהות באופן משמעותי מהערכים הטבעיים הקיימים במים מטופלים – כ- 10^6 – 10^8 חיידקים ל-100 מ"ל מים (לעומת ערך של עד 10 חיידקים למ"ל מים במים מטופלים; ראו טבלה 1). ההשקיה בוצעה באמצעות טפטפות, והחיידקים נצפו באדמה ובעלי הפטרוזיליה גם שלושה עד ארבעה שבועות לאחר ההשקיה^{29,30} (איור 4). השקיה בהמטרה גרמה לזיהום הצמחים גם במים שהכילו ריכוזים נמוכים וריאליים של חיידקים פתוגניים (100–1,000 חיידקים למ"ל מים)³⁰. במחקרים דומים שבהם הושקו גידולים חקלאיים במים מועשרים בחיידקים פתוגניים, נמצא מעבר של חיידקים ווירוסים ממי השקיה גם אל

25. Munck et al. (2015). Limited dissemination of the wastewater treatment plant core resistome. *Nat Commun.* 6:8452.

26. אתר רשות המים. <http://www.water.gov.il/Hebrew/WaterResources/Effluents/Pages/default.aspx>

27. Yaron. (2014). Microbial attachment and persistence on plants. In *The Produce Contamination Problem*, 2nd edn. Matthews, K.R. (ed.). San Diego, CA, USA: Elsevier, pp. 21–58.

28. Painter et al. (2013). Attribution of foodborne illnesses, hospitalizations, and deaths to food commodities by using outbreak data, United States, 1998–2008 *CDC Emerging Infectious Diseases.* 19(3):407–415.

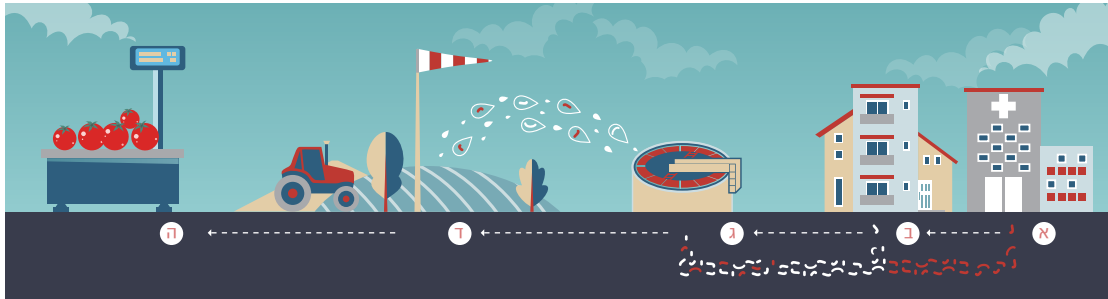
29. Lapidot & Yaron. (2009). Transfer of *Salomella enterica* serovar Typhimurium from contaminated irrigation water to parsley is dependent on curli and cellulose, the biofilm matrix components. *Journal of food protection* 72(3):618–623.

30. Kisluk & Yaron. (2012). Presence and persistence of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium in the phyllosphere and rhizosphere of spray-irrigated parsley. *applied and environmental microbiology* 78(11):4030–4036.

גם בתוך הפרי והירק או בעלים עצמם (שטיפה במים מסירה בעיקר את האבק מהתוצרת החקלאית)³³. כמות החיידקים ששורדת בצמח תלויה במשתנים רבים, כגון התכונות הגנטיות של החיידק ושל הצמח וריכוז החיידק במי ההשקיה (ריכוז חיידקים גבוה תורם להישרדות גבוהה יחסית), אך גם במכלול תנאים סביבתיים, כגון סוג האדמה, עונת ההשקיה, שעת ההשקיה (השקיה ביום או בלילה) ומשטר ההשקיה (טפטוף, המטרה, הצפה).

גידולים כגון עגבניות, חסה ותרד²⁹. חיידקים פיתחו יכולת להשתיק את התגובה החיסונית של הצמח, וכך הם מסוגלים לשרוד ולשגשג בו (גם בחלקים הפנימיים של הצמח) מבלי שייראו תסמינים לנוכחותם^{32,31}. חיטוי ורחיצה של התוצרת החקלאית לאחר הקטיף מצליחים אמנם להפחית במעט את כמות החיידקים משטח הפנים של התוצרת החקלאית, אך לא מצליחים להסיר לחלוטין את החיידקים והפתוגנים שכן אלה נמצאים

אזור 3: מסלול אפשרי של מעבר חיידקים מהמט"ש אל הצלחת: חיידקים מבתי חולים (א) וממשקי בית (ב) מועברים למט"שים (ג), ובהם מתפתח ומשגשגת עמידות לאנטיביוטיקה. הקולחים (ד) משמשים להשקיה של גידולים חקלאיים. החיידקים העמידים והגנים לעמידות עשויים להימצא בתוצרת החקלאית המשווקת לציבור (ה).



טבלה 1 - עיקרי תקנות ההשקיה בקולחים בישראל^{35,34}

סוג המים	תיאור	גידולים מותרים בהשקיה (דוגמאות)	מספר חיידקים ב-100 מ"ל מים
שפכים	שפכים לא מטופלים (לפני המט"ש)	אין להשקות גידולים בשפכים	10 ⁹ חיידקים, מתוכם: 10 ⁸ קוליפורמים, 10 ⁷ קולי צואתי
קולחים בטיפול שניוני	מים מטופלים במט"ש. הטיפול כולל: טיפול קדם (סילוק פסולת [מגובים, גרוסת]), שיקוע ראשוני, טיפול ביולוגי (פירוק חומר אורגני) ושיקוע שניוני	גידולי תעשייה (מספוא/כותנה), גידולים אשר מיובשים בשמש במשך 60 יום לפחות לאחר ההשקיה האחרונה (חיטה, תירס, חמניות), הדריס, תמרים, עצי פרי נשירים	10 ⁷ חיידקים, מתוכם: 10 ⁵ קוליפורמים, 10 ⁴ קולי צואתי
קולחים בטיפול שלישוני	מים שעברו טיפול שניוני, סינון עומק גרנולרי (בחול) עם הפיתתה וחיטוי והרחקה של זרחן וחנקן	השקיה בלתי-מוגבלת	10 קולי צואתי

31. Shirron & Yaron (2011). Active suppression of early immune response in tobacco by the human pathogen *Salmonella Typhimurium*. PLoS ONE. 6(4):e18855

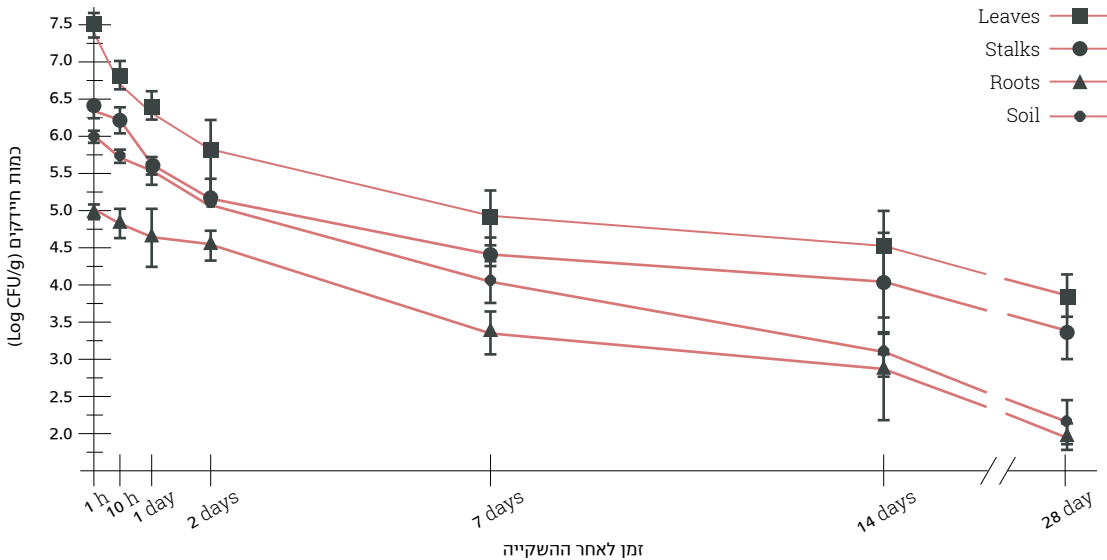
32. Markland et al. (2013). Survival of pathogenic *Escherichia coli* on basil, lettuce, and spinach. Zoonoses and Public Health. 60(8):563-571

33. Shirron et al. (2009). A comparative study assaying commonly used sanitizers for antimicrobial activity against indicator bacteria and a *Salmonella Typhimurium* strain on fresh produce. J Food Prot. 72(11):2413-2417

34. דו"ח ועדת הלפרין: עקרונות למתן היתרים להשקיה בקולחים (2002). משרד הבריאות

35. תקנות בריאות העם (תקני איכות מי קולחין וכללים לטיהור שפכים) התש"ע 2010

איור 4: ריכוז חיידקי *Salmonella Typhimurium* לאורך זמן בגידולי פטרוזיליה שהושקתה במים אשר הכילו ריכוז ראשוני של 8.5 log CFU/ml חיידקים³⁰ (בערך 300 מיליון חיידקים חיים). CFU - Colony Forming Bacteria שיטה לספירת חיידקים חיים היוצרים מושבות על צלחות גידול.



מחקרים הראו כי פלסמידים הנושאים גנים לעמידות לאנטיביוטיקה מסוגלים לעבור בין חיידקים, ואפילו בין חיידקים המשתייכים למינים שונים. עם זאת, מעבר פלסמידים בין מינים אינו תהליך אקראי והוא תלוי במשתנים ביולוגיים, פיזיולוגיים וסביבתיים, כגון מיני החיידקים או גודל הפלסמיד. מחקר אשר בחן את החלבונים לעמידות לאנטיביוטיקה (תוצרי הגנים לעמידות) בסביבה ובמעיי האדם, מצא כי קיימים הבדלים משמעותיים בין מנגנוני העמידות לאנטיביוטיקה באדם לבין מנגנוני העמידות בסביבה³⁶, כלומר הסיכוי למעבר תדיר של גנים לעמידות לאנטיביוטיקה מהסביבה לאדם, אינו גבוה.

למרות יכולתם של חיידקים לעבור אל צמחים, חוקרים ממכון וולקני הראו שכמות החיידקים העמידים בקרקעות שהושקו בקולחים לא הייתה גבוהה יותר מאשר בקרקעות שהושקו במים שפירים (אף על פי שכמות החיידקים בקולחים היא פי מאה ויותר מאשר במים שפירים)¹⁴. יצויין כי באופן טבעי קיימות אוכלוסיות של חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה בקרקע (חיידקים אשר נחשפו במהלך השנים לאנטיביוטיקות, למתכות כבדות ולרעלים טבעיים אחרים מהסביבה), בנוסף לחיידקים מייצרי אנטיביוטיקה שנפוצים באופן טבעי בקרקע.

Gibson et al. (2015). Improved annotation of antibiotic resistance determinants reveals microbial resistomes cluster byecology. .36 ISME J. 9(1):207-216

3.6 סיכונים פוטנציאליים נוספים

הנאכלים חי דורשת איכות של עד 10 קולי צואתי ל-100 מ"ל מים (ממוצע בדיקות חודשי), ואילו דרישת הסף להשקיה של גינה ציבורית היא אפס חיידקי קולי צואתי בחציון ולא יותר מ-14 חיידקים בבדיקה בודדת. עם זאת, לא מתבצע ניטור של חיידקים עמידים ושל גנים לעמידות לאנטיביוטיקה במים האלה. יש לציין כי בזכות התקנות לשמירת מרחק מינימלי בין ממטרות הקולחים לבין מבני ציבור ומגורים, קיים סיכוי נמוך מאוד שקולחים מהממטרות יינשאו ברוח ויגיעו אל ריכוזי אוכלוסייה.

2. בעת תקלה במערכות הטיפול וההובלה, מוזרמים שפכים גולמיים לסביבה. בנוסף, עודפי קולחים מוזרמים באופן יזום לסביבה. השפכים והקולחים עלולים להגיע למי תהום ולאזורי נופש ורחצה (נחלים, חוף הים). הימצאות חיידקים עמידים במקורות מים אלו עלולה לסכן את האדם, את הסביבה ואת חיות הבר.

על פי עקרונות הלפרין למתן היתרים להשקיה³⁴, השימוש בקולחים חייב להיות מרוחק מאזורים ציבוריים. המרחק המינימלי ממבני מגורים וציבור בהמטרה של קולחים שעברו טיפול שניוני הוא 120 מטר (המרחק מצטמצם עם השיפור באיכות הקולחים)³⁴. אף על פי כן, קולחים עלולים להגיע למרכזי אוכלוסייה בשתי דרכים נוספות:

1. קולחים משמשים בחלק מהערים להשקיה של גינות ציבוריות וקיימת מגמה להרחיב את ההשקיה גם לפארקים ציבוריים (גן סאקר, פארק הרצליה). ההשקיה בקולחים מתבצעת תוך נקיטת אמצעי ביטחון למניעת נגישות הציבור למערכת ההשקיה: חובה להציב שילוט באשר לסוג המים המשמשים להשקיה; ההשקיה נעשית בלילה או בטפטוף טמון; ראשי מערכת ההשקיה חייבים להיות נעולים והממטרות מוסתרות; האיכות הנדרשת של הקולחים להשקיית גינה ציבורית גבוהה מזו הנדרשת עבור השקיה חקלאית ללא מגבלות: השקיית ירקות



{2}

הערכת סיכונים

.....



לאדם³⁷, או שהחיידיקים העמידים יהיו פתוגנים מלכתחילה.

- ההסתברות שהחיידיקים הפתוגנים יצליחו להתגבר על מערכת החיסון האנושית ולגרום למחלה.

כלל המידע על הסתברויות המאורעות הללו אינו קיים במלואו. עבור חלק מהם (כגון הסיכוי להימצאות חיידיקים עמידים וגנים לעמידות במט"שים) קיים מידע חלקי. לפיכך קיים קושי בהערכת הסיכונים לאדם.

תהליך הערכת הסיכונים עצמו חשוב ללא קשר למסקנות הסופיות: חשוב שמקבלי ההחלטות יהיו מודעים לסכנות או להיעדרן, בין היתר מכיוון שידע באשר לרמת הסיכון עשוי לחסוך משאבים ותקציבים רבים. כמו כן חשוב להכיר מראש מצבים בעלי סיכון גבוה יותר מהמצבים הרגילים, כדי שניתן יהיה להיערך אליהם מראש ואולי אף למנוע אותם.

הערכת הסיכונים למעבר של עמידות לאנטיביוטיקה מהקולחים אל הציבור וסיכון הציבור בתחלואה עמידה לאנטיביוטיקה, מבוססת על מכפלת סיכויי ההסתברות של כמה מאורעות:

- אחת או יותר מההסתברויות הבאות:
- < ההסתברות שאל המט"ש ייכנסו חיידיקים עמידים או גנים לעמידות לאנטיביוטיקה.
- < ההסתברות שבעקבות התנאים הייחודיים במט"ש (חשיפה לאנטיביוטיקות שונות, סביבה מימית) חיידיקים יפתחו עמידות לאנטיביוטיקה במט"ש.
- ההסתברות שהחיידיקים נושאי הגנים לעמידות או הגנים עצמם ישרדו במט"ש ובקולחים המשמשים להשקיית התוצרת החקלאית.
- ההסתברות שהחיידיקים או הגנים יעברו לצמח (לחלקים האכילים) וישרדו את הקטיף, את האחסון ואת השיווק.
- ההסתברות שהגנים לעמידות יועברו מהחיידיקים העמידים אל חיידיקים פתוגנים אופורטוניסטים

Manaia et al. (2016). Antibiotic resistance in urban aquatic environments: can it be controlled? Appl Microbiol Biotechnol. 37. 100(4):1543-1557.

מחקרים בגישה הווליסטית. גישה הווליסטית מקשרת בין מחקרים אקולוגיים, קליניים ואפידמיולוגיים בזמן ובמרחב ללא הוכחת קשר סיבתי.

במטרה לנסות ולהתמודד עם הקושי ניתן לפרוט את הנושא להיבטים אחדים הנוגעים לשלבים שונים של התהליך. המלצות לגבי היבטים אלה ניתן למצוא בפרק 6 של המסמך.

הערכת סיכונים בדבר מעבר של חיידקים עמידים ושל גנים לעמידות מהקולחים אל האדם ותרומתם של חיידקים וגנים אלו לזיהומים עמידים, מהווה אתגר משמעותי. קשה, ולעתים אף בלתי-אפשרי, לעקוב אחר חיידק עמיד או אחר גן לעמידות שמקורו בקולחים ולהוכיח שהוא הגורם לתחלואה מחיידק עמיד לאנטיביוטיקה. נוסף על כך, מקרים רבים של תחלואה ממקור חיידקי (ואולי אף ממקור של חיידקים עמידים) אינם מזווחים למערכת הבריאות, ומכאן חשיבותם של

מעבר אפשרי של מנגנוני עמידות לאנטיביוטיקה מהמט"ש אל הקרקע

"חסמים" (buffers) בדרכם אל הצרכן: הקרקע (בעיקר כאשר ההשקיה נעשית בטפטוף) והצמח. סביר להניח שחלק גדול מהחיידקים העמידים או הגנים לעמידות אינם שורדים את החסמים הללו, ולכן הסיכוי לסיכון בריאותי בעטיים פוחת או לא קיים.

1. מהספרות עולה שככל שמגוון החיידקים בקרקע הוא עשיר יותר, כך התחרות על המשאבים גוברת והסיכוי להישרדותם בקרקע של חיידקים עמידים פוחת³⁸.

2. להבדיל ממהמים במים (למשל במקור מי שתייה), המזהמים המצויים בקולחים עוברים דרך שני

מעבר אפשרי של מנגנוני עמידות לאנטיביוטיקה מהשדה אל התוצרת החקלאית

חיידקים שאינם עמידות לאנטיביוטיקה, כל עוד החיידק העמיד לא נחשף למצבי עקה נוספים כדוגמת חומרי חיטוי ושימור (אשר עשויים להעניק לו יתרון). על כן רמת החיידקים העמידים לאנטיביוטיקה בשלב השיווק של התוצרת "על המדף" צפויה להיות אפילו קטנה יותר ביחס לרמתה בשדה (כל עוד לא חל זיהום בחיידקים ממקור חיצוני, למשל בשל רמת היגיינה נמוכה של האורזים או המשווקים, או שלא עברה תהליכי חיטוי ושימור נוספים).

בדיון שנערך בהתייעצות המומחים, עלתה הסברה כי ברוב המקרים לא קיימת סכנה ממשית של מעבר מנגנוני עמידות לאנטיביוטיקה מהתוצרת החקלאית אל המוצר במדף, מכיוון שהלחץ הסלקטיבי לעמידות לאנטיביוטיקה פוחת בזמן האחסון "על המדף". ידוע כי לחיידקים ללא פלסמיד לעמידות לאנטיביוטיקה יש יתרון משמעותי, מכיוון שפלסמיד דורש משאבים רבים (לדוגמה אנרגיה הנדרשת לצורך שכפולו). לפיכך היתרון הסלקטיבי "על המדף" יהיה דווקא לאוכלוסיות

בחירת האפשרות למעבר של חיידקים ומנגנוני עמידות לאנטיביוטיקה מהמט"ש אל מי התהום ואל מי השתייה

שתייה בשפכים. התפרצות שכזו חלה בשנת 1985, לאחר שמי ביוב מהעיר שפרעם חדרו לקידוח של מי שתייה שסיפק מים לקריות. כ-100,000 בני אדם נדבקו בחיידק

דאגה משמעותית היא מעבר של חיידקים עמידים לבני האדם דרך מי שתייה. בעבר התרחשו אירועי התפרצות של חיידק שיגלה (*Shigella sonnei*) בשל זיהום מי

van Elsas et al. (2012) Microbial diversity determines the invasion of soil by a bacterial pathogen. Proc Natl Acad Sci USA .38 109(4):1159-1164

אנשי המקצוע שהשתתפו בדיון העריכו כי הסיכוי למעבר של עמידות לאנטיביוטיקה מקולחים אל מי התהום הוא נמוך ביותר. אחת הסיבות לכך היא שהקרע מהווה חסם משמעותי, הן בשל ריבוי אוכלוסיות החיידקים הטבעיים בקרקע, המתחרים על המשאבים הקיימים בה, והן בשל המרחק הרב שעל המים לעבור. עם זאת, במקרה בו האקוויפר סדוק, מים יכולים במקרים מסוימים לחלחל בקצב גבוה הרבה יותר מאשר באקוויפר נקבובי (שבו המים עוברים בחללים שבין הגרגרים שבונים את הסלע). במקרה שכזה חזירת שפכים או קולחים עלולה להסתיים בזיהום קידוח המיועד למי שתייה, ובכלל זה זיהום בחיידקים עמידים לאנטיביוטיקה. מי השתייה אמנם מנוטרים על בסיס קבוע וריכוזי החיידקים בהם נמוכים במיוחד, אך בעיית העמידות לאנטיביוטיקה היא בעיה איכותית בעיקרה ולא רק כמותית (מספיקה אוכלוסייה מצומצמת כדי לגרום לסיכונים בריאותיים משמעותיים, שכן פלסמיד המקנה יתרון להישרדות עלול להיות משוכפל במהירות ולעבור לאוכלוסיות חיידקים גדולות), וכיום לא מתבצע ניטור של גנים לעמידות או של פלסמידים.

וחלו במחלת מעיים, ולמרבה הצער אחד הילדים שחלו אף נפטר כתוצאה מהזיהום³⁹. אירועים מסוג זה עלולים להפיץ חיידקים רבים ולפגוע באוכלוסיות נרחבות. עם זאת, הזיהום במקרה זה מיוחס לחיידקים באופן כללי ולא לחיידקים בעלי עמידות לאנטיביוטיקה. בעקבות האירועים נקבעו נהלים באשר להפרדה בין מי שתייה ומים שפירים לבין שפכים וקולחים באמצעות כמה תקנות: (א) הגבלות השקיה בקולחים באזורי מגן של קידוחי מי שתייה או בשמורת המוביל הארצי; (ב) במקרה של הצטלבות קווי קולחים וקווי מים שפירים, הקולחים יונחו בעומק של 30 סנטימטרים מתחת לקווי מים שפירים; (ג) במקרה של קווי קולחים המקבילים לקווי שפירים, הקולחים יונחו בעומק של לפחות 30 סנטימטרים מתחת לקווי השפירים ובמרחק של לפחות שלושה מטרים מהקולחים; (ד) חל איסור על הימצאות שתי מערכות מים (שפירים וקולחים) באותה חלקה³⁴. כדי למנוע זיהום של מי שתייה בחיידקים, ובכלל זה חיידקים עמידים, יש להמשיך ולשים דגש על שמירת מרחק הפרדה של קווי שפכים מקידוחי מי שתייה ומצנרת מי שתייה בכלל, ושל שפכי בתי חולים בפרט.

שימושים נוספים בקולחים בחקלאות

כתוצאה מכך: (א) מאגרי העמידות לאנטיביוטיקה יגדלו; (ב) דגים עלולים לקלוט חיידקים עמידים ולהעבירם הלאה אל הציבור. בהקשר זה יש לציין כי מי בריכות דגים משמשים להשקיה או מוזרמים לנחלים. בשל ההעשרה באנטיביוטיקה בבריכות הדגים, לא מן הנמנע שהמים האלה מכילים גם חיידקים עמידים וגנים לעמידות, ולכך עשויות להיות השלכות בריאותיות וסביבתיות נרחבות.

קיימת יוזמה לשימוש בקולחים בבריכות לגידול דגים, אולם משרד הבריאות עדיין לא אישר יוזמה זו. אם היוזמה תאושר, יש לוודא שמתבצע ניטור של פתוגנים וגנים לעמידות לאנטיביוטיקה לפני הזרמתם לבריכות הגידול וכן תידרש הערכת סיכון לשימוש זה. ללא ניטור ובקרה, קיים סיכוי שהקולחים – בעלי הפוטנציאל להכיל גנים לעמידות לאנטיביוטיקה – יזרמו אל בריכות גידול המועשרות באנטיביוטיקה.

Egoz et al. (1991). An outbreak of *Shigella sonnei* infection due to contamination of a municipal water supply in northern Israel. J Infect. 22(1):87-93

{3}

פערי ידע וגורמי אי-ודאות

.....

לבריאות האדם ולסביבה. ניכר כי יש צורך בעבודה נוספת כדי לענות על שאלה זו. המלצת המומחים היא לקדם מחקרים בתחומים שלהלן:

בשלב זה קיימים פערי ידע רבים בנושא העמידות לאנטיביוטיקה בשפכים, בקולחים ובתוצרת חקלאית. בראש ובראשונה נשאלת השאלה האם ובאיזו מידה עמידות לאנטיביוטיקה בקולחים מהווה סיכון ממשי

מנגנונים לפיתוח עמידות

לאנטיביוטיקה?
< אילו מנגנוני עמידות נפוצים בקולחים? האם מנגנונים אלו שכיחים גם בסביבות קליניות?
< לאילו סוגים של אנטיביוטיקה נמצאו חיידקים עמידים?
< על אילו מנגנונים גנטיים ניידים (כגון פלסמידים) נמצאו גנים עמידים לאנטיביוטיקה? האם המנגנונים האלה כוללים גנים נוספים? אם כן, מה הם?

• האם תהליך רכישת העמידות לאנטיביוטיקה הוא הפיך? אם כן, כיצד ניתן לגרום לחיידק בעל עמידות לאנטיביוטיקה לאבד את תכונת העמידות?
• האם קיים טיפול שעשוי לצמצם את מעבר תכונת העמידות בין חיידקים?
• העמקת הידע באשר להיקף התופעה של רכישת עמידות לאנטיביוטיקה:
< מקרים של עמידות לאנטיביוטיקה דווחו בישראל וברחבי העולם?
< אילו מינים של חיידקים נמצאו עמידים

עמידות לאנטיביוטיקה במט"שים

• מהו החלק היחסי של כל אחד מהגורמים שלהלן בתרומה לעמידות לאנטיביוטיקה בקולחים: משקי בית, בתי חולים, בתי אבות, תעשיית המזון, חברות לייצור תרופות, משקי חי לסוגיהם, תעשיות הפרוביוטיקה ותעשיות של מתכות כבדות? מהן הגישות האפשריות להפחתה במקור בכל אחד מהמקורות הנ"ל?
• האם מיהול מי שפכים ממקורות בעייתיים (בתי חולים, בתי אבות, מפעלי תרופות, מפעלים אחרים) משפיע על התפתחות של עמידות לאנטיביוטיקה?

• מהו ריכוז החיידקים העמידים לאנטיביוטיקה בשפכים (בכניסה למט"שים), במט"שים וביציאה מהמט"שים?
• מהי מידת התרומה של אנטיביוטיקה וחומרים אחרים (לדוגמה מתכות כבדות) לפיתוח עמידות לאנטיביוטיקה בקולחים ובבוצה או ליצירת סלקציה לטובת החיידקים העמידים?
• מהי מידת התרומה של ההרכב החיידקי לפיתוח עמידות לאנטיביוטיקה בקולחים ובבוצה או ליצירת סלקציה לטובת החיידקים עמידים?

טיפול בעמידות לאנטיביוטיקה במט"ש

- מהי מידת היעילות של מערכות החיטוי הקיימות במט"ש לטיפול בעמידות לאנטיביוטיקה? כיצד ניתן לשפר את יעילותן?
- מהו השלב שבו יש לטפל בעמידות לאנטיביוטיקה: לפני הטיפול במט"ש, בזמן הטיפול או לאחר הטיפול?
- מהן טכנולוגיות הטיפול האפשריות בכל אחד ממקורות מי השפכים (משקי בית, בתי חולים, בתי אבות, תעשיית המזון ומשקי חי)? מהי יעילותן ומהי עלותן? מהם תוצרי הלוואי שלהן (תוספת חומרי חיטוי למים, תוצרי פירוק וכדומה)?

עמידות לאנטיביוטיקה בקרקע ובמי תהום

- האם השקיה בקולחים תורמת לעמידות לאנטיביוטיקה בקרקע?
- האם השימוש בבוצה תורם לעמידות לאנטיביוטיקה בקרקע?
- מה משפיע על הניידות ועל שרידות של חיידקים עמידים ושל גנים לעמידות בקולחים ובבוצה?
- האם חיידקים עמידים וגנים לעמידות עשויים להגיע מהקולחים אל מי התהום?

עמידות לאנטיביוטיקה בגידולים חקלאיים

- האם חיידקים עמידים וגנים לעמידות מגיעים מהקרקע לצמח?
- האם חיידקים עמידים וגנים לעמידות שמקורם בקולחים ובבוצה מגיעים מהקרקע לצמח?
- האם חיידקים עמידים וגנים לעמידות שורדים בתוצרת החקלאית? איזה מבין השלבים (גידול בשדה, קטיף, אחסון, שינוע או מכירה) משפיע על שרידותם?
- האם קיימים הבדלים בהשרדות של חיידקים עמידים וגנים לעמידות בין גידולים שונים או בין אופני גידול והשקיה?
- מהו משך הזמן שבו חיידקים מסוגלים לשרוד בצמח? אם צמח הושקה במים המכילים חיידקים (או גנים לעמידות), האם קיים פרק זמן שלאחריו אפשר לדעת כי החיידקים מתו?

סיכונים בריאותיים

- האם קיימת תחלואה מוגברת שמקורה בעמידות לאנטיביוטיקה בקרב חקלאים אשר משקים בקולחים?
- האם קיימת תחלואה מוגברת שמקורה בעמידות לאנטיביוטיקה בקרב עובדי מט"שים?
- בהנחה שחיידקים עמידים שורדים ומגיעים לתוצרת החקלאית, האם קיימים סיכונים בריאותיים באכילה של תוצרת חקלאית שהושקתה בקולחים המכילים חיידקים עמידים? כמו כן, האם ניתן להתחקות אחר מקור התוצרת החקלאית (השדה או החקלאי) והמים שבהם היא הושקתה?
- מהן ההוכחות האפידמיולוגיות למעבר של חיידקים עמידים וגנים לעמידות מקולחים אל האדם?
- כיצד ניתן למנוע את האפשרות שחיידקים אלימים ועמידים יצליחו לשרוד את כל תנאי הטיפול ויגיעו לאדם ולסביבה?

המלצות לטיפול, לרגולציה ולהשלמת פערי ידע

.....

ראויה. לפיכך המומחים ממליצים על שורה של פעולות, הן לקידום הערכת סיכונים עתידית והן כחלק מההתמודדות הכללית עם עמידות לאנטיביוטיקה.

כפי שהוצג בעבודה זו, קיימים פערי ידע רבים בנושא עמידות לאנטיביוטיקה ושאלות רבות נותרו ללא מענה. אלו מקשים בשלב זה על ביצוע של הערכת סיכונים

6.1 סקר, איסוף מידע והמשך מחקר

- כיום מתבצע ניטור של קולחים ביציאה מהמט"שים, וכחלק מניטור זה נמדד ריכוזם של חיידקים במים. יש להרחיב את הניטור ולקיים לכל הפחות סקר חד-פעמי גם בכניסה למט"שים, במאגרי קולחים ובקרקעות (לפני השקיה בקולחים ולאחריה). בנוסף לבדיקה של ריכוז חיידקים, יש לנטר ריכוזים של חומרים אנטיביוטיים וכן לנטר חיידקים עמידים וגנים לעמידות.
- יש לבצע סקר (בדגש על חומרים אנטיביוטיים, ריכוזי חיידקים ועמידות לאנטיביוטיקה) של התוצרת החקלאית המושקית בקולחים, תוך בחינת מגוון גידולים חקלאיים במגוון אתרים בארץ, ולהשוות את התוצאות המתקבלות לתוצרת חקלאית המושקית במים שפירים.
- חשוב לפתח שיטות מדידה יעילות ומדויקות יותר (למשל שימוש ב- next generation sequencing) במטרה למפות את אוכלוסיות החיידקים ואת האלמנטים החיידקיים לעמידות לאנטיביוטיקה. כך אפשר יהיה להתחקות אחר מקור העמידות לאנטיביוטיקה ולהבין האם גנים מחיידקים שמקורם במט"ש עלולים להגיע לאוכלוסייה ולגרום לתחלואה. כדאי לבצע ריצוף גנטי המלווה בנייתוחים ביואינפורמטיים וסטטיסטיים כדי לאפיין ולזהות את הגנים החיידקיים הן בבתי החולים והן ביציאה מהמט"ש. התאמה מובהקת מבחינה סטטיסטית בין הגנים (כלומר הגנים בבתי החולים זהים או דומים פילוגנטית לגנים מהמט"ש) תאפשר להניח כי קיים מעבר של עמידות מהמט"ש אל האוכלוסייה.
- אם יוכח כי קיים קשר בין אוכלוסיית החיידקים במי ההשקיה לבין התוצרת החקלאית, יש לבצע סקר בריאות בקרב הציבור. יש להתמקד בניטור בקרב אוכלוסיות רגישות, כגון פעוטות, נשים בהיריון, חולי סרטן וחולים הסובלים מדיכוי של מערכת החיסון, בד בבד עם בדיקתם של עובדי המט"שים. בדיקה שכזו עשויה לשפוך אור על השפעתם של חיידקים עמידים בקולחים על בריאות הציבור.
- נדרשת חשיבה באשר לאופן שבו ניתן לשפר וליעל את תהליכי הניטור והדיווח בראיית "בריאות אחת", דהיינו: ראייה הוליסטית של עמידות לאנטיביוטיקה ויצירת הקשר בין הזיהום לבין משקי חי או לחשיפה לחיות. יש לכלול בתסקירים ובתהליכי ניטור של חיידקים בכלל ושל חיידקים עמידים בפרט גם את משקי החי המהווים כר להתפתחות עמידות לאנטיביוטיקה (בשל השימוש הרב באנטיביוטיקה במשקי חי). זבל עופות, למשל, משמש להזנה של בעלי חיים ולדישון חקלאי. משום כך חשוב לבדוק בו את הפתוגנים ואת הגנים לעמידות לאנטיביוטיקה (אף על פי שהוא עשיר באמוניה ולכן כמות החיידקים בו נמוכה יחסית).
- יש להקים מאגר נתונים נגיש וזמין למשרדי הממשלה לריכוז התוצאות של ההליכים שפורטו לעיל. מאגר הנתונים ישמש למחקר ויסייע בהבנה של תהליכים ובמאמצי שיפור בעתיד. כל זאת בראייה הוליסטית של מגוון מקורות עמידות לאנטיביוטיקה והתפרצויות של מחלות זיהומיות בבתי חולים ובמשקי חי²⁰.

כתוצאה מזיהומים בחיידקים עמידים).
 < עמידויות לאנטיביוטיקה במוסדות גריאטריים.
 • חשוב לבצע הערכת סיכונים (בריאותיים וסביבתיים) של השקיה בקולחים ממקורות שונים (עירוני, תעשייתי, בתי חולים ועוד) ובגידולים שונים.
 • חשוב לבצע סקירת ספרות מרחבי העולם, להשתתף במחקרים בין-לאומיים ולשתף פעולה בין מכוני מים. לשם כך יש לתקצב מוסדות מחקר ולשריין תקנים במשרדים ממשלתיים.
 • מומלץ לחקור מהן השיטות הנקטות ברחבי העולם למניעת עמידות לאנטיביוטיקה בבתי חולים ובשפכים היוצאים מהם.

המאגר יכלול את הנתונים הבאים:
 < עמידויות לאנטיביוטיקה בשפכים ובמט"שים.
 < עמידויות לאנטיביוטיקה בשדה ובקרקע.
 < עמידויות לאנטיביוטיקה בחקלאות, בדגש על תוצרת חקלאית.
 < התפרצויות או עמידויות לאנטיביוטיקה במשקי חי ובקרב חיות מחמד.
 אם יוכח כי קיים קשר בין אוכלוסיית החיידקים במי ההשקיה לבין התוצרת החקלאית, יכלול מאגר הנתונים גם את הנתונים הבאים:
 < עמידויות לאנטיביוטיקה בבתי חולים (נתונים שיקושרו לנתוני משרד הבריאות על אשפוזים

6.2 אמצעים להפחתת עמידות לאנטיביוטיקה

בלתי-מבוקרת של אנטיביוטיקה. כמו כן, אפשר לקיים שבוע מודעות לאנטיביוטיקה בבתי חולים ובמוקדים שונים בארץ, כפי שנעשה ברחבי העולם ובהתאם להמלצת ארגון הבריאות העולמי⁴⁰.

2. אסדרת איסוף תרופות שפג תוקפן או שאינן בשימוש: טיוב הרגולציה, הצבת מכלי איסוף לתרופות במרכזים נגישים ואיסוף תרופות של נפטרים מבתי אבות.

3. יש למצוא דרכים לתמרץ את הציבור ואת קופות החולים על איסוף של תרופות או על טיפול יעיל בתרופות, בדגש על תרופות אנטיביוטיות. לדוגמה: קמפינים במימון חברות תרופות גדולות או החזר כספי לחולה על שאריות תרופות בדומה לפיקדון בקבוקים.

4. צמצום השימוש באנטיביוטיקה במשקי החי. בארץ נעשה שימוש רב באנטיביוטיקה במשקי חי, הן כטיפול מונע והן כזרזי גדילה. לדוגמה, 100% מהתערובות הניתנות כיום לתרנגולי הודו בישראל מכילות זרזי גדילה אנטיביוטיים (כגון וירג'יניה-מיצין ואבילמיצין)⁴¹. עם זאת, שילוב של זרזי גדילה אנטיביוטיים בתזונת עופות אינו

הפחתת העמידות לאנטיביוטיקה היא מטרה לאומית בפני עצמה ומהווה נדבך חשוב במלחמה בעמידות לאנטיביוטיקה בבתי חולים. מטרה זו אינה נגזרת אך ורק מההתמודדות עם עמידות לאנטיביוטיקה בקולחים, אך ככל שנפחית את שיעור העמידות, יפחת גם הסיכון מהקולחים.

1. הפחתה במקור

- שימוש מושכל ומופחת של הציבור באנטיביוטיקה כפי שמקדמים משרד הבריאות ומשרד החקלאות ופיתוח הכפר.
- צמצום הזיהום הסביבתי בחומרים אנטיביוטיים היעדר מנגנוני איסוף מסודרים של תרופות מביאים לידי כך שרבים משליכים תרופות אנטיביוטיות לאשפה, לכיור ולאסלה. שאריות האנטיביוטיקה משתחררות בסופו של דבר לסביבה בתהליך בלתי-מבוקר, וכך מתפשטת העמידות בסביבה.

1. יש לפעול להעלאת המודעות בקרב החולים להשפעה האפשרית של השלכת שאריות אנטיביוטיקה לסביבה. אפשר למשל לפרט בעלון המידע של התרופות את הסכנות הטמונות בהשלכה

40. ארגון הבריאות העולמי <http://www.who.int/mediacentre/events/2015/world-antibiotic-awareness-week/en/>

הכרחי. לראיה, רק 60% מהתרנגולות המטילות בישראל ניזונות מתערובות המכילות זרזי גדילה אנטיביוטיים⁴¹. בנוסף לאנטיביוטיקה, נעשה שימוש רב במוצרים פרה-ביוטיים ופרוביוטיים בגידול בקר, הודו ותרנגולות. שיפור תנאי התברואה ואיסור על שימוש באנטיביוטיקה כזרז גדילה עשויים לתרום לצמצום כמויות האנטיביוטיקה המגיעה אל המט"שים.

- מומלץ להקים צוות פעולה בין-משרדי (משרד הבריאות, המשרד להגנת הסביבה ומשרד החקלאות ופיתוח הכפר) בנושא צמצום החשיפה לאנטיביוטיקה.
- **התמודדות משופרת עם עמידות לאנטיביוטיקה בבתי חולים**
- יש לשקול חיטוי של חדרים בבתי חולים, דבר העשוי לצמצם את החשיפה לחיידקים עמידים בבתי חולים.
- **הפחתה בשפכים של מפעלי תרופות**

2. טיפול בשפכים

- **הפרדת השפכים וטיפול במקור**
המט"שים בישראל מטפלים בשפכים ממגוון מקורות: משקי בית, משקי חי, מפעלים, בתי חולים ובתי אבות. כל אלה מהווים מקור לאנטיביוטיקה ולעמידות לאנטיביוטיקה. שפכים של בתי חולים לדוגמה מכילים תכשירים אנטיביוטיים רחבי טווח המשמשים בעיקר לטיפול בזני חיידקים עמידים (ולכן ניתנים בעיקר בבתי חולים) כדוגמת צפלוספורינים מדור 3 וקרבתנים, אשר פליטתם לסביבה מאיצה פיתוח עמידות לאנטיביוטיקה. כמו כן, הם מכילים ריכוזים גבוהים של חיידקים עמידים.
- חשיבות הטיפול המקדים בשפכי בתי חולים, כלומר לפני שחרורם לטיפול במט"שים, שנויה במחלוקת. המתנגדים טוענים ששיעור השפכים של בתי החולים מכלל השפכים העירוניים הוא כ-10% ולכן

אין צורך בטיפול מקדים. כמו כן, מתקנים לטיפול בשפכים בתוך בתי החולים עלולים להוות פוטנציאל לסיכון תברואתי. המצדדים בטיפול מקדים טוענים ששפכים של בתי חולים הם שפכים מסוכנים המכילים שאריות של תרופות, חומרים רדיואקטיביים, חומרים כימותרפיים, תמיסות, חומרי חיטוי חזקים, מתכות כבדות ועוד, המרוכזים בנפח שפכים קטן באופן יחסי. לכן הפרדה בין שפכים ממקורות שונים וטיפול קדם בשפכים מסוימים הם הכרחיים. יש לציין כי במספר מדינות בעולם (כגון גרמניה, ברזיל ובריטניה) קיים טיפול מקדים לשפכים של בתי חולים⁴².

בהתייעצות המומחים עלתה האפשרות להפריד את השפכים של בתי חולים, בתי אבות, מפעלי תרופות ומשקי חי מהשפכים של משקי הבית, כדי לטפל בשפכים האלה באופן מותאם יותר. ההפרדה יכולה להתבצע על ידי הזרמתם למט"ש ייעודי שבו יתבצעו תהליכי טיהור מתקדמים יותר מאשר במט"שים רגילים, או על ידי טיפול מקדים לפני הכניסה למט"ש הכללי (בדומה למפעלים מסוימים). כן ניתן לייעדם לשימושים שאינם שימושים חקלאיים. הפרדת השפכים מותנית במחקר מקדים שילווה בבניית מודלים כלכליים ובריאותיים. ניתן לבחון ביצוע תחילה של פיילוט ניסיוני של הפרדת שפכים, תוך ניטור ומעקב אחר חיידקים עמידים וגנים לעמידות לאנטיביוטיקה, כדי לבדוק את יעילות ההפרדה.

3. שינויים בעבודה החקלאית

א. מחקרים מצביעים על כך שסוג הקרקע משפיע על הישרדותם של פלסמידים, של חיידקים עמידים ושל גנים לעמידות⁴³. עלייה בכמות החומר האורגני והחרסות מביאה למגוון חיידקים גבוה יותר, ובמצב זה הישרדותם של חיידקים עמידים וגנים לעמידות פוחתת (חיידקים עמידים עומדים

41. התכתבות עם פנינה אורן שנידור, מנהלת האגף לפיקוח על מזון לבעלי חיים השירותים הווטרנרים ובריאות המקנה, משרד החקלאות.

42. Carraro et al. (2016). Hospital effluents management: Chemical, physical, microbiological risks and legislation in different countries. J Environ Manage. 168:185-199

43. Romanowski et al. (1991). Adsorption of plasmid DNA to mineral surfaces and protection against DNase I. Appl Environ Microbiol. 57(4):1057-1061

הצעה לשינוי תקנות ההשקיה, הכוללת דרישה להשקיה בטפטוף של גידולים מסוימים. ג. זמני ההשקיה משפיעים אף הם על הישרדותם של חיידקים. נמצא כי בגידולים מסוימים עדיפה השקיה בלילה. יתכן שהעובדה שהפיוניות סגורות בלילה מקשה על חדירת החיידקים לצמח. בגידולים אחרים (למשל פטרוזיליה), נמצא שעדיפה דווקא ההשקיה במהלך היום, אולי מכיוון שמערכת החיסון של הצמחים האלה פעילה יותר בשעות היום ובכך מביאה לצמצום מעבר חיידקים מהקולחים אל הצמח³⁰. קיימת שונות גם בהישרדותם של חיידקים במהלך העונות. מחקרים מראים כי הישרדותם של חיידקי סלמונלה בפטרוזיליה בחורף נמוכה מאשר בעונות אחרות³⁰. עם זאת, דרוש מחקר נוסף בנושא לפני קביעת השינויים בהנחיות ההשקיה.

פחות טוב בתחרות עקב השקעה אנרגטית במנגנון העמידות⁴⁴. לפיכך ניתן במידת האפשר והצורך להתאים בין סוג הגידול לסוג הקרקע, לדוגמה להעדיף לגדל מלפפונים ופטרוזיליה בקרקעות עשירות בחומר אורגני וחרסות. ב. טכניקת ההשקיה עשויה להשפיע על מידת הישרדותם של החיידקים (וחיידקים עמידים בפרט) ועל הסיכוי להימצאותם בחלקים הנאכלים של הצמח (כגון פרות, עלים ופקעות). נמצא כי השקיה בטפטוף מגבילה את מעבר החיידקים לצמח ואת הישרדותם של החיידקים (כיוון שהמים מגיעים ראשית לקרקע ומשם לצמח), כך שחלק ניכר מהחיידקים נשאר בקרקע או בשורשים. לכן ברוב המקרים יש להעדיף השקיה זו על פני המטרה או הצפה. עם זאת, בגידולי בצלים או שורשים (כגון גזר או סלק), השקיה בטפטוף אינה מגבילה את מעבר החיידקים לצמח. יש לציין כי בימים אלה מקודמת

6.3 טכנולוגיות מתקדמות לטיפול בקולחים

חיידקים עמידים ושל גנים לעמידות: **כלוריניציה** – הוספת כלור גורמת לחמצון ממברנות, ועקב כך – להריסת הממברנות ולפגיעה בחיידק. נמצא כי הזרמת ריכוזים גבוהים של כלור (1980 מ"ג לליטר במשך דקה) יעילים בטיהור של דנ"א חיידקי⁴⁵ ובהפחתת כמותם של חיידקים עמידים ממגוון סוגים. מחקר שבוצע ב-2015, לעומת זאת, מצביע על כך שכלוריניציה לא הביאה לירידה משמעותית במספר העותקים של גנים לעמידות לאנטיביוטיקות טטראציקלין ואריתרומיצין⁴⁶. זאת ועוד, טיפול בריכוז גבוה כל כך של כלור יגרום להוספת תוצרי חיטוי מסוכנים לבריאות. לפיכך בשלב

מומלץ להמשיך ולחקור גם טכנולוגיות מתקדמות לטיפול בקולחים, בדגש על יעילות הטיפול שלהן והיתכנותן הכלכלית. גם אם יסתבר שהעמידות שמקורה בשימוש בקולחים להשקיה חקלאית אינה מסכנת כלל את בריאות הציבור, להורדת העומס החיידקי (של חיידקים רגישים וגם של חיידקים עמידים) מהקולחים המשמשים להשקיה תהיה עדיין תרומה רבה.

כיום לא קיימת טכנולוגיה יעודית לטיפול בחיידקים עמידים או בגנים לעמידות לאנטיביוטיקה. קיימות טכנולוגיות להפחתת מאסה מיקרוביאלית, לרבות של

44. Andersson & Levin. (1999). The biological cost of antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol.* 2(5):489-493

45. Van Aken & Lin. (2011). Effect of the disinfection agents chlorine, UV irradiation, silver ions, and TiO₂ nanoparticles/near-UV on DNA molecules. *Water Sci Technol.* 64(6):1226-1232

46. Yuan et al. (2015). Fate of antibiotic resistant bacteria and genes during wastewater chlorination: implication for antibiotic resistance control. *PLoS One.* 4;10(3):e0119403

באמצעות תגובות כימיות, בדרך כלל באמצעות רדיקלים הידרוקסיליים. תהליכי חמצון מתקדמים משמשים בדרך כלל לשיפור איכות כימית של המים, אך יעילים גם מבחינה ביולוגית. הם נחשבים ליעילים מכיוון שלרוב הם לא משאירים אחריהם תוצרים הזקוקים לפירוק נוסף⁴⁸. עם זאת, תהליכים אלו יקרים בדרך כלל ועד כה לא נעשה בהם שימוש נרחב בעולם. על כן חשוב להמשיך לבחון את הטכנולוגיה, את יעילותה ואת יחס עלות-התועלת של השימוש בה.

טכנולוגיות נוספות שעשויות לתרום להפחתה בכמויות החיידקים העמידים והגנים לעמידות כוללות גם מנגנונים מכאניים כגון סינון בחול (סינון עומק גרנולרי), עם או ללא תוספת של מפתית (חומר הגורם ליצירת פתיתים).

טיפול המשלב כמה מנגנוני טיהור עשוי להיות יעיל יותר⁴⁹. במחקר שנערך בשפכי בית חולים בברזיל, נמצא כי טיפול המשלב אוזונוליזה (יצירת תגובה כימית של אוזון עם פחמימנים) עם טיפולים נוספים מביא להשמדת כל מקטעי הדנ"א, דהיינו משמיד גם את כל הפלסמידים ואת כל הגנים נושאי העמידות לאנטיביוטיקה⁴⁹.

גישות נוספות לטיהור קולחים מבוססות על תהליכי הפרדה ממברנליים המונעים על ידי לחץ, לרבות אולטרא-פילטריציה (UF, ultrafiltration), מיקרו-פילטריציה (MF, microfiltration) ואוסמוזה הפוכה (RO, reverse osmosis)⁵⁰ ביציאה מהמט"ש. טיפול באולטרא-פילטריציה של קולחים שניוניים משולב עם אוסמוזה הפוכה רב-שלבית (הפעלת לחץ נגדי

זה מומלץ שלא לנקוט בשיטה זו, אך יש מקום לביצוע מחקר ולבחינת טיפול בריכוזי כלור נמוכים בשילוב עם טכנולוגיות טיהור נוספות.

UV – קרינה אולטרא סגולה משמשת בין היתר גם לחיטוי של קולחים. קרינה זו גורמת לנזק במבנה הדנ"א של החיידק (יוצרת דימריזציה של בסיסי דנ"א מסוג תימיין [T]) ולפגיעה ביכולת הרבייה של החיידק. קיימת שונות ביעילות של חיטוי UV כנגד מיקרואורגניזמים שונים, והיא יעילה יותר בטיהור של חיידקים גדולים בעלי דנ"א ארוך (המכילים יותר בסיסי תימיין). עם זאת, טיהור מוחלט של גנים וחיידקים דורש קרינה מסיבית שאינה בשימוש במט"שים ושעלולה לעודד מוטציות (וייתכן כי אף להעלות את העמידות לאנטיביוטיקה). כמו כן, השימוש בקרינה זו דורש תנאים נוספים ייחודיים שלא מאפיינים מט"שים סטנדרטיים (כמו שטח פנים גבוה, עומק מרבי של מילימטרים אחדים וריכוז חומר אורגני נמוך).

טיפול באוזון – אוזון (O_3) הוא מחמצן יעיל אשר מגיב והורס מולקולות שונות (בדרך כלל מולקולות עם קשרים לא רוויים), כגון דנ"א, חלבונים או פוספוליפידים בממברנות. אוזון יכול לחמצן ישירות או בעקיפין – באמצעות רדיקלים חופשיים שהוא יוצר⁴⁷. בעולם נעשה שימוש באוזון לטיפול בשפכים, אך טרם נעשה בו שימוש בישראל, בין היתר בשל מחירו הגבוה.

תהליכי חמצון מתקדמים (AOP, Advanced oxidation processes) – תהליכים להסרת תרכובות אורגניות

Dodd. (2012). Potential impacts of disinfection processes on elimination and deactivation of antibiotic resistance genes during water and wastewater treatment. *J Environ Monit.* 14(7):1754-1771

Oppenländer. (2003). *Advanced Oxidation Processes (AOPs): Principles, reaction mechanisms, reactor concepts.* Wiley VCH, Weinheim

Somensi et al. (2015). Genetic material present in hospital wastewaters: Evaluation of the efficiency of DNA denaturation by ozonolysis and ozonolysis/sonolysis treatments. *J Environ Manage.* 162:74-80

Gur-Reznik & Dosoretz. (2015). Viability and reliability of dense membranes in removing trace organic contaminants for wastewater reclamation and purification: pros and cons, mechanisms, and trends. In R. Armon and O. Hänninen (eds.), *Environmental Indicators*, Springer, Chapter 45, pp. 805-823

ללחץ האוסמוטי במהלכו מתאפשרת הפרדה בין מומס לממס באמצעות מספר ממברנות). עם זאת, עלותו של טיפול זה גבוהה יחסית. מתקן חלויץ בגישה זו תוכנן, נבנה ומופעל על ידי הטכניון במט"ש מסחרי. מערכת ההתפלה משלבת ממברנות RO מסוג מים מליחים בעלות תפוקה גבוהה ורזולוציה גבוהה (מעל ל-99% דחיית מלח). הרחקת כלל הפחמן האורגני (TOC-total organic carbon) של ממברנות אלו הוא בשווח שמעל ל-90%. תהליך מסוג זה הראה יכולת דחייה של 90-95 אחוזים ויותר של מגוון רחב ביותר של מזהמים אורגניים שאריתיים מכל הסוגים, ללא קשר לסוג המים או לעונת השנה. פרוטוקול ההפעלה הניסיונית מתמקד בצעדים המאפשרים פעולה יציבה ביחס השבה גבוה (מעל ל-90%) ליצירת תמלחות מרוכזות ככל האפשר.

6.4 מדיניות, רגולציה וחקיקה

1. בישראל וברחבי העולם אין רגולציה של ריכוז מיקרו-מזהמים (שאריות תרופות, תכשירי קוסמטיקה ואחרים), ובהם גם פלסמידים וגנים לעמידות לאנטיביוטיקה בקולחים⁵¹. אחת הסיבות לכך היא פערי ידע על ההשפעה הסביבתית והבריאותית של מיקרו-מזהמים, הנובעים מכך שריכוזם של החומרים במים הוא נמוך מאוד (ננוגרמים עד מיקרוגרמים לליטר). לפיכך בשלב זה חשוב להגדיר את המידע החסר ואילו מיקרו-מזהמים יש לנטר ובה בעת לפתח שיטות מדידה וניטור מדויקות. בהמשך יש לגבש תקנות להימצאות חייזקים וגנים לעמידות לאנטיביוטיקה בקולחים.

2. יש לבחון רגולציה יעילה ואכיפה שתחייב טיפול והפחתה במקור. יש לבחון קביעת תקנה או הנחיה במטרה לבצע טיפול מקדים בשפכים שמקורם בבתי חולים, במפעלי תרופות ובמפעלים הפולטים

מתכות כבדות (ניתן לעדכן את חוקי הביוב). סוגיה זו תלויה הן בשיטות המדידה והניטור (קביעת ערכי סף לחייזקים עמידים וגנים לעמידות) והן בטכנולוגיות הקיימות לטיפול המקדים (יש לקבוע את סוג הטיפול שיסייע להפחתת הזיהום).

3. משרד הבריאות, המשרד להגנת הסביבה ורשות המים פועלים להקמת מאגר נתונים משותף – יש לוודא שהוא אכן מקיף וכולל את מרב ההיבטים האפשריים הקשורים לסוגיית העמידות לאנטיביוטיקה בקולחים. כדאי גם לבחון את הנגשתו לציבור.

4. יש להנגיש את המידע על הטכנולוגיות הקיימות ועל השלכותיהן הבריאותיות והסביבתיות למשרדי הממשלה ולמוסדות המחקר.

51. גרויסמן ורורמן. (2007). זיהוי ואיפיון מזהמים אורגניים רעילים לקולחים בהשקיה. דו"ח מסכם של מעבדות משרד הבריאות בת"א.



סיכום, ממצאים והמלצות עיקריות

.....

נכון להיום, אין עדויות לכך שעמידות לאנטיביוטיקה בקולחים מהווה סכנה לבריאות הציבור. כמו כן, נראה כי ביחס לכלל הגורמים שמביאים להתפשטות עמידות לאנטיביוטיקה בקרב פתוגנים, עמידות לאנטיביוטיקה בקולחים אינה בעיה חמורה שדורשת טיפול מיידי. עם זאת, פערי הידע הרבים והשימוש הרב בקולחים בחקלאות בישראל, מחייבים המשך מחקר, איסוף מידע והמשך מעקב. אנו קוראים להקמת קבוצת עבודה שתקדם את הנושא.

להלן עיקרי ההמלצות שעלו בהתייעצות המומחים:

1. יש לפעול להפחתה במקור של כמויות האנטיביוטיקה המשמשות בקרב הציבור ובמשקי החי. כמו כן, יש לפעול לצמצום עודפי האנטיביוטיקה המגיעים לסביבה ולצמצום חשיפת הסביבה לאנטיביוטיקה. לשם כך:
 - א. יש להמשיך ולקדם שימוש מושכל באנטיביוטיקה, כפי שמבוצע כבר כיום על ידי משרד הבריאות ומשרד החקלאות ופיתוח הכפר.
 - ב. יש ליצור תכנית להעלאת מודעות הציבור לנזקים הסביבתיים והבריאותיים הנובעים מהשלכה בלתי-מבוקרת של תרופות, ובייחוד של אנטיביוטיקה.
 - ג. יש להסדיר איסוף תרופות שפג תוקפן או שאינן בשימוש: טיוב הרגולציה, הצבת מכלי איסוף תרופות במרכזים נגישים, איסוף תרופות של נפטרים מבתי אבות ועוד.
 - ד. יש למצוא ולבחון דרכים לתמרץ את הציבור ואת קופות החולים לבצע איסוף של תרופות וטיפול יעיל בתרופות, ובייחוד של תרופות אנטיביוטיות.
2. יש להמשיך לחקור את התופעה של עמידות לאנטיביוטיקה בקולחים, בדגש על מיפוי ואיפיון החיידקים העמידים והגנים לעמידות במט"שים, בקולחים, בשדה, בקרקע, בצמח, בתוצרת החקלאית ובבתי חולים, כדי להבין את הסיכונים הפוטנציאליים במעבר עמידות לאנטיביוטיקה במסלול זה. יש לבחון את הישרדותם של הגנים והחיידקים לאורך המסלול ולבחון את מידת ההשפעה שיש לרמת העמידות בקולחים על מעבר החיידקים העמידים והגנים לעמידות לקרקע, לצמח ולתוצרת החקלאית. בה בעת חשוב להקים מאגר נתונים על חומרים אנטיביוטים, חיידקים עמידים וגנים לעמידות בהשפכים השונים, במקורות הקולחים ובגידולים חקלאיים.
3. יש לפתח שיטות מדידה וניטור לחיידקים עמידים וגנים לעמידות בקולחים. יש לבצע תהליך של הערכת סיכונים ולבחון האם חיידקים עמידים וגנים לעמידות בשפכים ובקולחים מהווים סיכון בריאותי וכן לבדוק את הסף המינימלי או הריכוז המינימלי שבו עשויים לסכן את בריאות הציבור. יש לגבש תקנות להימצאותם של חיידקים וגנים בהתאם לתוצרים של תהליכי הערכת סיכונים.

ב. יצירת שיתוף פעולה מחקרי עם חברות טכנולוגיה
ובין קבוצות באקדמיה.

ג. פיתוח מאגרי נתונים, כגון נתונים על תחלואת
בני אדם, תחלואה במשקי חי, סוג ההשקיה, אופי
ההשקיה וכדומה.

ד. סקירה ספרותית וטכנולוגית של הנעשה בתחום
בעולם ושל הפעילויות הננקטות בעולם לצמצום
התופעה.

4. יש להמשיך לחקור ולפתח את הטכנולוגיות השונות
המשמשות לצמצומה של העמידות לאנטיביוטיקה
בקולחים.

5. יש לאחד כוחות בין משרדי ממשלה ומכוני המחקר
והאקדמיה ולהביא לשיתופי פעולה במחקר, בין
היתר בתחומים הבאים:

א. קידום מחקרים בתחום עמידות לאנטיביוטיקה
בקולחים.





**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר



האגודה הישראלית
לאקולוגיה ולמדעי הסביבה



מחברים מזה 40 שנה

www.isees.org.il