

זרזי גדילה חקלאיים ועמידות לאנטיוביוטיקה בבני-אדם

ד"ר אריאל צבל
יוני 2014



אנונימוס, עמותה לזכויות בעלי-חיים
עמותה רשומה מס' 580242808
ת.ד. 11915, תל-אביב 61119
טל' 03-6204878 פקס 03-6204717
דוא"ל info@anonymous.org.il
אתר www.anonymous.org.il



תוכן העניינים

2.....	תקציר
3.....	1. זרזי גדילה אנטיביוטיים: מידע כללי
5.....	2. הגבלות על השימוש בזרזי גדילה
7.....	3. חיידקים עמידים בגוף חיות במשק
9.....	4. חיידקים עמידים במוצרים מן החי
11.....	5. חיידקים עמידים בגוף עובדי המשק
13.....	6. חיידקים עמידים בסביבת המשק
14.....	7. השלכות של הפסקת השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים
17.....	8. מסקנות
18.....	רשימת מקורות



אנונימוס

עמותה לזכויות בעלי-חיים

אנונימוס היא עמותה ללא מטרת רווח הפועלת לקידום זכויות בעלי-חיים מאז 1994, באמצעות חינוך, הסברה, מאבקים משפטיים וקמפיינים ציבוריים

ע.ר. 580242808

טל': 03-6204878
פקס: 03-6204717

ת.ד. 11915 תל אביב 61119

www.anonymous.org.il
info@anonymous.org.il

**זרזי גדילה
חקלאיים
ועמידות
לאנטיביוטיקה
בבני-אדם**

יוני 2014

מחבר: ד"ר אריאל צבל

תקציר

זרזי גדילה אנטיביוטיים הם תרופות שניתנות לבעלי-חיים במינון נמוך מאוד לפרקי זמן ממושכים, והם מהווים חלק ניכר (כמה עשרות אחוזים) מכמות האנטיביוטיקה שנעשה בה שימוש בעולם. השפעת השימוש בזרזי גדילה על בריאות האדם היא נושא מורכב, וכמעט כל מחקר בתחום זה מתמקד רק בחוליה מסוימת בשרשרת האירועים שבין שלב האבסת החיות באנטיביוטיקה לבין שלב זיהוי חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה בבני-אדם.

עם זאת, בעשורים האחרונים הצטבר גוף מחקר גדול על כל אחת מהחוליות שבשרשרת, ורובו הגורף של המחקר מצביע על פוטנציאל מובהק של זרזי הגדילה לגרום נזקים קשים:

- א. זרזי הגדילה גורמים לפיתוח עמידות לאנטיביוטיקה בחיידקים שבגוף החיות;
- ב. החיידקים העמידים נשמרים במוצרים מן החי ובסביבה;
- ג. מגוון התרופות האנטיביוטיות שאליהן מפתחים החיידקים עמידות חורג הרבה מעבר לתרופות ששימשו כזרזי גדילה ומכסה מגוון גדול של תרופות חיוניות לבריאות האדם;
- ד. גנים של עמידות עוברים בהיקף גדול לחיידקים אחרים ובכלל זה לפתוגנים אנושיים;
- ה. עובדי תעשיות בעלי-החיים נגועים בחיידקים עמידים בשיעור גבוה ביותר;
- ו. גנים שאחראים לעמידות ומקורם במשקי בעלי-חיים זוהו בהרחבה גם באוכלוסייה הכללית.

על בסיס נתונים אלה, אסרו מדינות רבות על השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים בשלושת העשורים האחרונים, ובכלל זה איסור בכל האיחוד האירופי, שנכנס לתוקף בשנת 2006. הניסיון שנצבר במדינות שבהן החל האיסור מוקדם יחסית, מצביע על הפחתה דרמטית בהיקף השימוש באנטיביוטיקה בעקבות האיסור, ועל ירידה בעמידות לתרופות מסוימות.

לאור העובדות, מן הראוי שרשויות הבריאות של ישראל ייזמו אף הן איסור על השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים.

1. זרזי גדילה אנטיביוטיים: מידע כללי

המצאת התרופות האנטיביוטיות נחשבת בין ההישגים הגדולים ביותר בתולדות הרפואה. התרופות האנטיביוטיות הקיימות מצויות בשחיקה מתמדת עקב עמידות גוברת של החיידקים לתרופות, ופיתוח תרופות חדשות מתנהל בעצלתיים. באיחוד האירופי, מעריכים שמעל 25,000 איש בשנה מתים כתוצאה מזיהום בחיידקים עמידים לאנטיביוטיקה (102). לפי דו"ח עדכני של ארגון הבריאות העולמי, בישראל רמת העמידות של חיידקים מסוכנים גבוהה יחסית לאירופה (103). נתונים מספריים על הנפגעים מחיידקים עמידים בארץ אינם זמינים לציבור באופן ישיר, אולם מבקר המדינה ציין כי בשנת 2012 "מניין הפטירות הקשורות לזיהום שנרכש בבתי-החולים מחיידקים העמידים לאנטיביוטיקה או הרגישים לה בישראל נאמד בכ-4,000-6,000 חולים בשנה" (110).

חלק גדול מהאנטיביוטיקה שמיוצרת בעולם, ניתן לבעלי-חיים בתעשיות המזון מן החי. למרות היעדרם של נתונים כמותיים מדויקים בתחום זה, מוסכם שבמדינות רבות בעולם כמות האנטיביוטיקה שניתנת לחיות בריאות גדולה יותר מכמות האנטיביוטיקה שמשמשת לטיפול בבני-אדם (102, 103). כ-70% מהאנטיביוטיקה בחקלאות משמשת לא למטרות רפוי אלא לזירוז גדילה (81). בארצות-הברית, שם נאספו בשנים האחרונות נתוני שיווק ומכירות מדויקים יחסית, הגיעה בשנת 2011 כמות התכשירים האנטימיקרוביאליים שנמכרו לשימוש בחיות משק בתחומי ארצות-הברית עד מעל 13,500 טון, לעומת 3,290 טון בלבד תכשירים אנטימיקרוביאליים שנמכרו לשימוש בבני-אדם (44, 78).

זרז גדילה הוא תרופה אנטיביוטית שמעורבת במספוא בקביעות, במינון נמוך מאוד: 1/10 עד 1/100 בקירוב מהמינון המקובל למטרות רפוי. בדרך-כלל, צריכת התרופה במינון כזה גורמת לחיות לצבור משקל רב יותר בפרק זמן נתון בהשוואה לחיות שלא צרכו את התרופה, וברמה גבוהה יותר של נצילות מזון (כלומר, צבירת משקל מוגברת על בסיס כמות מזון נתונה). תופעה זו דווחה כבר ב-1946, ובאמצע שנות ה-50 היה השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים תופעה נפוצה (35, 72). אופן פעולתה של האנטיביוטיקה כזרז גדילה אינו ברור במלואו. התפתחות חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה עקב השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים זוהתה בסמוך לראשית השימוש בהם. בסוף שנות ה-50 הראו מספר חוקרים קשר בין השימוש ב-tetracycline בתרנגולים בכמויות המקובלות לזירוז גדילה לבין הופעת חיידקים עמידים (35). מאז הצטברו עדויות רבות הקושרות בין השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים מכל הסוגים ובכל המינים העיקריים של חיות משק (ובכלל זה דגים) לבין התפתחות חיידקים עמידים.

רובו הגורף של המחקר מצביע על קשר בין השימוש בזרזי גדילה לבין הופעת חיידקים פתוגניים עמידים לתרופות אנטיביוטיות שונות בבני-אדם. אף על-פי כן, בוויכוחים על עתיד השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים, נוהגים המצדדים בהמשך השימוש לטעון שהקשר לא הוכח. טענה זו מתבססת על העובדה, שקיימים בהכרח שלבי מעבר רבים בין האבסת החיות במשק בזרז גדילה אנטיביוטי ועד לזיהויו של זיהום עמיד באדם. מעקב רציף אחר כל השלבים האלה קשה מאוד לביצוע, ולכן תמיד חסר לכאורה מידע מכריע. לא רק ריבוי שלבי המעבר מקשה על המעקב, אלא גם מגוון דרכי ההעברה של גנים האחראים לעמידות חיידקים מעבירים ביניהם גנים לא רק דרך התרבות, אלא גם בהעברה רוחבית של אלמנטים גנטיים ניידים, העשויים לעבור בין מינים וסוגים שונים (10, 77, 58). גן האחראי לעמידות בפני אנטיביוטיקה מסוימת, שהתפתח במקור בחיידק מזן מסוים בתגובה לתכשיר אנטיביוטי מסוים שניתן לחיות במשק, עשוי להופיע בבני-אדם בחיידק מזן או אף מסוג אחר לחלוטין. הגן עשוי לפעול באורח דומה גם על תכשירים אנטיביוטיים אחרים, ואף להשתנות בתהליך ההעברה (72). מספר מיני החיידקים שנחקרו הוא קטן מאוד, כשלמעשה המוני מינים אחרים שמצויים במגוון של אתרים, ממקווי מים ועד למערכת העיכול של בני-אדם, עשויים לשמש כמאגר של גנים שהתפתחו תחילה במשקים חקלאיים (63, 71). אם כן, מודלים של העברה נוטים להיות כלליים מדי, בעוד שמחקרים דקדקניים הם מקומיים בהכרח, ולכן לכאורה אינם יכולים להצביע על השפעות של זרזי גדילה אחרים על חיידקים ממינים אחרים בחיות ממינים אחרים, בתנאים סביבתיים אחרים וכד'.

טיבה המורכב של הפעילות הביולוגית מאפשר אפוא לדרוש תמיד מחקר נוסף. זהו מצב נוח עבור המבקשים לשתק כל ניסיון לשנות את מדיניות השימוש בזרזי גדילה. אולם, אל מול הספקנות העקרונית עומדים מאות מחקרים שהתמקדו בשלבים שונים בתוך שרשרת האירועים שבין הפרקטיקה החקלאית לפתולוגיה האנושית. כמעט כל המחקרים האלה מצביעים על קשרים ברורים בתוך השרשרת.

2. הגבלות על השימוש בזרזי גדילה

בעולם

הבדיקה הרשותית המקיפה הראשונה של בעיית החיידקים העמידים כתוצאה משימוש באנטיביוטיקה החלה בבריטניה ב-1968, על-ידי ועדת סוואן (Swann) שמינתה הממשלה. בשנים 1972-1974, בעקבות המלצות הוועדה, נאסר השימוש ב-penicillin, ב-streptomycin וב-tetracycline כזרזי גדילה במדינות אירופיות רבות. החל משנות ה-70, התקבלו בקהילה האירופית אישורים לשימוש בתכשירים אנטיביוטיים מסוימים כזרזי גדילה, לצד איסורים על תכשירים אחרים. בתחילת 1986 אסרה שבדיה על השימוש בתכשירים אנטיביוטיים כזרזי גדילה. בדנמרק, היה avoparcin זרז הגדילה הראשון שהשימוש בו נאסר, ב-1995. עד מהרה נאסר השימוש ב-avoparcin גם בנורבגיה ובגרמניה, וב-1 באפריל 1997 נאסר השימוש ב-avoparcin בכל האיחוד האירופי. דנמרק הובילה גם באיסור על השימוש ב-virginiamycin כזרז גדילה, החל מינואר 1998. בשלב זה התקבל באיחוד האירופי איסור על השימוש בארבעה זרזי גדילה, שנכנס לתוקף ביולי 1999: spiramycin, tylosin, bacitracin, virginiamycin. ארבעת זרזי הגדילה האנטיביוטיים האחרונים שנותרו בשימוש חוקי באיחוד האירופי נאסרו לשימוש כתוספי מזון ב-2003 (Regulation 1831/2003) החל מ-1 בינואר 2006: monensin sodium, salinomycin, avilamycin, sodium ו-Flavophospholipol (24, 27, 38).

מחוץ לאירופה, החוק הטאיוואני מ-2005 אוסר שימוש בתכשירים מיקרוביאליים כזרזי גדילה, אם כי המידע על כך באנגלית אינו מספק. הגבלות חלקיות על השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים קיימות במקסיקו, ביפן, בדרום קוריאה, בהונג קונג וברוסיה (70). בארצות-הברית קיימות הגבלות חלקיות על השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים. בסוף שנת 2013 פרסם מינהל המזון והתרופות מסמך הקורא לחברות לייצור תכשירים וטרינריים להפסיק באופן וולונטרי למכור תרופות אנטימיקרוביאליות "חשובות מבחינה רפואית" כזרזי גדילה הנמכרים ללא מרשם וטרינר. השתתפותן של החברות בתוכנית תיכנס לתוקף תוך שלוש שנים (44). בקנדה ננקטים הליכים דומים (53).

בישראל

בדו"ח לשנת 2008, פרסם מבקר המדינה את עמדת משרד הבריאות כפי שנמסרה לו: "לגבי החומרים שנאסרו לשימוש באירופה כבר ב-1.1.06, יש לאסור את השימוש בהם גם בישראל." המבקר התריע כי "בפועל, משרד הבריאות אינו מפקח על הכנת מזון רפואי

[מספוא המכיל תכשיר וטרינרי] במכוני תערובת, גם משרד החקלאות אינו מפקח על מזון רפואי, אף שהוא בגדר מספוא כהגדרתו בצו הפיקוח. " לדברי המבקר, משרד החקלאות ומשרד הבריאות מטילים זה על זה את האחריות על הפיקוח (109). צו הפיקוח על מצרכים ושירותים (ייצור מספוא והסחר בו), תשל"א-1971, סעיף 4, קובע: "לא יבצע אדם עסקה אם המספוא מכיל אחד מאלה: (1) חומר מזיק; (2) חומר המכיל אנטיביוטיקה, סולפוט, הורמונים או פורנים, למעט תרופות שלא לצורך ריפוי." המושג "תרופות שלא לצורך ריפוי" מוגדר כך בסעיף 1 לחוק: "בציטרצין, וירג'יניה-מיצין, פלאבו-מיצין, אולאנדו-מיצין, אבופרסין (אבוטן) ואבילמיצין (מקסוס 100)". ב-24 בפברואר 2014 התקבל בכנסת חוק הפיקוח על מזון לבעלי-חיים, התשע"ד-2014, שאינו קובע שום הגבלה מפורשת על שימוש באנטיביוטיקה במספוא. הגבלות כאלה עשויות להיקבע בתקנות שעדיין לא הותקנו. חברות כגון פיברו, יורומר ובר-מגן מציעות למכירה זרזי גדילה המכילים bacitracin, bambermycin, virginiamycin (המוכר גם בשם flavomycin או פלאבו-מיצין שמופיע בצו לעיל) ו-avilamycin.

3. חיידקים עמידים בגוף חיות במשק

השימוש בזרזי גדילה מתקיים על פני זמן ממושך הרבה יותר מהשימוש הוטרני באנטיביוטיקה והוא נערך בהיקף גדול יותר. לכן הוא בורר חיידקים עמידים ביעילות גדולה הרבה יותר מהשימוש הוטרני. השפעתם של זרזי גדילה נבדקה בהרחבה יחסית במינים העיקריים של חיות משק: תרנגולי בית והודו, בקר, חזירים ודגים. המדובר במגוון גדול של זרזי גדילה אנטיביוטיים, תוך התמקדות בעמידות במגוון מצומצם של חיידקים מחוללי מחלות נפוצות, בעיקר מהסוגים *Enterococcus*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Campylobacter*. לפי מחקרים אלה, אין ספק שהשימוש בזרזי גדילה מוביל להופעת חיידקים עמידים בחיות במשקים בשיעור גבוה (8, 9, 11, 20, 34, 39, 40, 41, 57, 89, 94, 95).

השימוש המתמשך באנטיביוטיקה מסוג אחד גורם עמידות לא רק לתכשיר ספציפי זה, אלא גם לתרופות אנטיביוטיות אחרות, עקב העברת גנים בתוך מרכיבים גנטיים ניידיים (68, 90). למשל, השימוש החקלאי הנרחב ב-avoparcin כזרז גדילה אחראי להתפשטות עולמית של חיידקים עמידים בפני אנטיביוטיקה חשובה בריפוי בני-אדם, vancomycin (3, 12, 21, 66, 75). מחקרים אחדים אף הצביעו על קשר ברור בין העמידות שמקורה במשקים לבין עמידות בחיידקי *Enterococcus faecium* בבני-אדם (16, 52). בדומה לכך, מחקר שנערך בדנמרק על השפעת זרז הגדילה avilamycin (שהשימוש בו נפוץ גם בישראל, כאמור) העלה שחיידקי *Enterococcus faecium* ו-*Enterococcus faecalis* מעופות ומחזירים פיתחו עמידות לא רק לזרז הגדילה, אלא גם ל-everninomicin – תרופה שהייתה באותה עת בפיתוח לשימוש בבני-אדם (1). גם השימוש הנפוץ ב-virginiamycin כזרז גדילה (גם בישראל, כאמור) נמצא קשור בהתפשטות של עמידות בפני תרופות קרובות ממשפחת ה-streptogramins, המשמשות רק ברפואת בני-אדם. במחקר אחד על תוצאות האבסת תרנגולי הודו ב-virginiamycin, נמצאה עמידות ל-quinupristin-dalfopristin בכל חיידקי *Enterococcus faecium* שבודדו מהתרנגולים (91, 97, 101). חיידקי *Escherichia coli* עמידים ל-apramycin (תכשיר אנטיביוטי המשמש רק כזרז גדילה) זוהו בחזירים, בעופות ובעובדי משקים בסין, עם גן האחראי לעמידות בפני תרופות אנטיביוטיות רבות. גם בצרפת ובבלגיה נמצא גן זה אחראי לעמידות *Escherichia coli* מפרות, מחזירים ומבני-אדם בפני מספר תרופות אנטיביוטיות (25, 104).

מחקרים רבים נוספים זיהו עמידות לתכשירים אנטיביוטיים שהתפתחה בחיות במשקים כמקור סביר להופעת העמידות בבני-אדם. החוקרים לאו דווקא בדקו אם התכשירים שהחלו את התהליך שימשו כזרזי גדילה או כתרופות וטרניריות, אולם הקישור, שהתמקד בדרך-כלל

בגנים מסוימים, מצביע על תהליך רלוונטי גם לזרזי גדילה. למשל, גן האחראי לעמידות של *Salmonella enterica* לתשע תרופות אנטיביוטיות לפחות ומעורר בעיה רפואית משמעותית בבני-אדם בארצות-הברית, נמצא גם בבקר, בחזירים ובעופות. נמצא עוד, שהגן הזה עשוי לעבור גם ל-*Escherichia coli* (105). גן אחר שאחראי לעמידות בפני מספר תרופות אנטיביוטיות, נמצא ב-*Salmonella* וב-*Escherichia coli* שבודדו מבני-אדם, מחזירים ומבקר, והניתוח הגנטי הצביע על כך שהגן עובר בין מיני החיידקים וכן בין חיות המשק ובני-האדם (100). גנים של עמידות, שהתפתחו בתגובה לשימוש באנטיביוטיקה ספציפית בחזירים בלבד, זוהו תוך מספר שנים בדגימות מבני-אדם בהולנד, ובכלל זה בחיידקים האופייניים לבני-אדם ואינם נמצאים בחזירים (92). במחקר שנערך בבלגיה ובצרפת, זוהו זן של *Salmonella enterica* עם עמידות למספר תרופות אנטיביוטיות, ובתהליך שארך שלוש שנים הוא זוהה תחילה בעופות, לאחר מכן במוצרי בשר עוף ולבסוף בבני-אדם. החוקרים רואים בכך עדות לכך שהעמידות התפתחה בעופות ועברה לבני-אדם דרך מוצרי בשר עוף (18). בקנדה נבדקה עמידות של *Salmonella enterica* ו-*Escherichia coli* לאנטיביוטיקה *ceftiofur* שהוזרקה בתקופות מסוימות לביצים במדגרות, ונמצאה התאמה מובהקת בין שכיחות החיידקים העמידים בבני-אדם ובעופות לבין השימוש ב-*ceftiofur* במדגרות (37). בארצות-הברית, בהולנד ובספרד תועדה עלייה מהירה ותלולה בהופעת *Campylobacter* עמיד ל-*fluoroquinolones* בבני-אדם, זמן קצר לאחר שהחל במדינות אלה השימוש בשתי תרופות אנטיביוטיות מקבוצה זו לטיפול בעופות (43, 82, 87).

4. חיידקים עמידים במוצרים מן החי

חלקי בעלי-חיים במשחטות ומוצרים מן החי הם חוליית הביניים המרכזית בתהליך שראשיתו בהאבסת חיות בזרזי גדילה וסופו בהופעת זיהומים עמידים בבני-אדם. חיידקים עמידים הם תופעה נפוצה ומתועדת היטב בכל מוצרי המזון העיקריים מן החי, אם כי מטבע הדברים החוקרים לא תמיד בדקו בנוסף לכך את ראשית התהליך ואת סופו. כמה מחקרים ממחישים את השכיחות הגבוהה של חיידקים עמידים.

למשל, בקנדה נבדק בשר תרנגולי הודו שנקנה במרכולים, וברוב הדגימות נמצאו חיידקי *Escherichia coli* ו-*Campylobacter*, *Salmonella* E. רוב החיידקים הפגינו עמידות לתרופה אנטיביוטית אחת לפחות, כששיעור העמידות של *E. coli* לאנטיביוטיקה אחת לפחות עמד על 71% (28). בארצות-הברית, נמצאו זיהומי *Escherichia coli* ב-44% עד 83.5% מהדגימות שנבדקו ממוצרי בשר תרנגולי בית, תרנגולי הודו, בקר וחזירים. עמידות למגוון תרופות אנטיביוטיות נמצאה ברבות מהדגימות, עד 50.3% עמידות ל-*tetracycline*. רמת העמידות הגבוהה ביותר נמצאה בבשר תרנגולי הודו – ב-56% מהדגימות זוהתה עמידות לשלוש קבוצות אנטיביוטיקה לפחות (7, 106). חיידקי *Campylobacter* עמידים ל-*ciprofloxacin*, שזוהו לראשונה ב-1990, נמצאו ב-10% ממוצרי העופות שנדגמו בארצות-הברית ב-1999 (51). במחקר שנערך באירן, נבדקו מוצרי בשר עופות, דגים ובקר קפואים שנקנו בשווקים, ובלמעלה ממחציתם זוהו מספר קבוצות של חיידקים פתוגניים. כרבע עד מחצית מבין הדגימות הנגועות גילו עמידות ל-*tetracycline* ו/או ל-*ampicillin* (תרופות המשמשות, בין השאר, כזרזי גדילה) (42). בהולנד, נמצאו חיידקי *Staphylococcus aureus* עמידים ל-*methicillin* (להלן: MRSA) ב-12% מהבשר שנדגם בשווקי – סוגים שונים של בשר בקר, כבשים, חזירים, תרנגולי הודו, תרנגולי בית ועופות נוספים. במחקר נוסף בהולנד, זוהו MRSA (וכן עמידות למספר תרופות אנטיביוטיות נוספות) בגוף חזירים במשחטות, ב-39% מבין החזירים שנדגמו. MRSA נמצא גם בבדיקת מוצרי חלב באיטליה (32, 33, 76). גם בביצים נמצאו בעיות דומות. למשל: בארצות-הברית נבדקה עמידות חיידקי *Salmonella* ו-*Escherichia coli* שנמצאו בביצים ל-16 תרופות אנטימיקרוביאליות. 60.1% מבין בידודי ה-*Salmonella* שנדגמו, נמצאו עמידים ל-11 תכשירים לפחות, ו-29.9% מבידודי ה-*E. coli* נמצאו עמידים ל-*tetracycline* (74).

לא מעט מחקרים הוסיפו לבדיקות העמידות במוצרים מן החי גם בדיקות גנטיות ואחרות, שנועדו לזהות העברה של העמידות מהמוצרים לבני-אדם. למשל, בארצות-הברית נמצאו חיידקי *Campylobacter jejuni* עמידים ל-*ciprofloxacin* ב-14% מבשר העופות שנבדקו.

ניתוח מולקולרי הראה קשר בין חיידקים אלה לחיידקים שבודדו מתושבי מינסוטה. במחקר אמריקני אחר, נמצאו חיידקי *Enterococcus faecalis* עמידים ל-gentamicin עם דמיון משמעותי המצביע על מקור משותף של הגן האחראי לעמידות בבשר חזיר, בבשר עוף, בחיות עצמן וכן באדם (36, 87). במחקר אמריקני נוסף, נבדקה עמידות למספר תרופות אנטיביוטיות ב-*Escherichia coli* שמקורו בבני-אדם ובמוצרי עוף. בקרב החיידקים שבודדו מבני-האדם, נמצא הבדל ברור בין החיידקים העמידים לחיידקים הרגישים לתרופות, אולם חיידקים עמידים אלה היו זהים לכל החיידקים שנמצאו בעופות, הן לעמידים והן לרגישים – עדות לכך שמקור הגן האחראי לעמידות בבני-האדם הוא בעופות. במחקר דומה בספרד, נבדקה עמידות ל-ciprofloxacin ב-*Escherichia coli* בבני-אדם ובהפרשות של תרנגולי בית במשחטה. גם כאן נמצאו הבדלים ברורים בין החיידקים הרגישים לתרופה שבודדו מבני-אדם לבין החיידקים העמידים שמקורם בבני-אדם, בעוד שרק החיידקים העמידים שבודדו מבני-אדם היו זהים לכל החיידקים שנמצאו בעופות (59, 60). במחקר אחר, נמצאו חיידקי *Enterococcus* עמידים ל-vancomycin בבשר עופות שהוצע למכירה במרכולים ובשווקים, וכן בבני-אדם בטאיוואן. הניתוח הגנטי מעיד על העברת העמידות בין העופות לבני-האדם (65). במחקר קוריאני על MRSA, נלקח מגוון גדול של דגימות מבקר לבשר, פרות לחלב, חזירים ותרנגולי בית – ממשקים, ממשחטות ומחנות. מבין הדגימות שבהן זוהה MRSA, נמצא דמיון גנטי גדול ל-MRSA שבודד מבני-אדם, עדות למקור משותף של חיידקים אלה (67).



5. חיידקים עמידים בגוף עובדי המשק

קיימות עדויות מחקריות רבות ומובהקות לכך שעובדי משקים ומתקנים אחרים שבהם מוחזקים בעלי-חיים שהולעטו באנטיביוטיקה, מפתחים זיהומים עמידים לאנטיביוטיקה בשיעור הרבה יותר גדול משאר האוכלוסייה (עדויות אנקדוטליות לכך מוכרות גם בישראל) (108). רוב המחקר לא מתייחס בנפרד לזרזי גדילה. בדיקות מקיפות של השפעת הזיהומים בעובדי תעשיות בעלי-החיים על האוכלוסייה הכללית הן נדירות, אם כי רבים מהמחקרים מצביעים על תפוצה גבוהה של החיידקים העמידים גם בקרב בני משפחותיהם של עובדי התעשייה, או בקרב תושבי יישובים שבהם פועלים מתקנים חקלאיים.

מחקרים רבים במיוחד על עמידות בקרב עובדי תעשיות בעלי-החיים התמקדו ב-MRSA. למשל, בעובדי משקי חזירים באונטריו נמצאו חיידקי MRSA בשכיחות גבוהה (20%), וזוהתה רמה גבוהה של התאמה גנטית לזן שבודד מהחזירים. שיעור דומה של שכיחות MRSA (20.9%) נמצא במחקר שנערך בעובדי משקי חזירים בחמש מדינות בארצות-הברית, וגם כאן נמצאה התאמה גנטית בין החיידקים שמקורם בעובדים לחיידקים שמקורם בחזירים (61, 88). רמת שכיחות דומה (23%) של MRSA נמצאה גם בקרב עובדי משקי חזירים בהולנד. זוהי שכיחות גבוהה פי 760 לפחות בהשוואה לשכיחות החיידק באוכלוסייה הכללית בהולנד, לפי דגימות מבתי-חולים (96). MRSA מזן שמקורו בחזירים נמצא שכיח בקרב וטרינרים שעובדים עם חזירים – 7.5% מהנבדקים בבלגיה ו-1.4% מהנבדקים בדנמרק. זוהי שכיחות נמוכה מזו שנמצאה בקרב עובדי משקי חזירים, אך גבוהה פי 10 בקירוב משכיחות זן MRSA זה באוכלוסייה הכללית במדינות אלה (47). MRSA גבוהה זוהי לא רק במשקי חזירים: מחקר הולנדי בעגלי חלב ובחקלאים במשקים אלה, מצא שכיחות גבוהה של הגן האחראי לעמידות בעגלים (28%) ובחקלאים (33%) בחיידקי MRSA, וניתוח גנטי של החיידקים שבודדו משני המינים הצביע על קשר מובהק ביניהם (50).

תופעות דומות זוהו גם בחיידקים אחרים. למשל, כבר בשנות ה-70 נמצא ששימוש ב-tetracycline כתוסף מזון לתרנגולות גרם לעלייה כמעט מידית ודרמטית בעמידות חיידקים בדגימות מעובדי המשק (68). כשלושה עשורים לאחר מכן, נמצאו בקרב עובדי תעשיית העופות בארצות-הברית חיידקי Escherichia coli עמידים ל-gentamicin בשכיחות גבוהה פי 36 בהשוואה לתושבים אחרים בסביבה. חיידקי E. coli שבודדו מהעובדים גם היו עמידים לטווח רחב יותר של תרופות אנטיביוטיות (79). השימוש ב-nourseothricin כזרז גדילה בחזירים בגרמניה הביא להתפשטות Escherichia coli עמידים בקרב עובדי המשק, בני

משפחותיהם ואנשי היישוב שאינם חקלאים (56). בעובדי משקי חזירים בקנדה זוהתה עמידות *Escherichia coli* בשיעור 25.8% לתרופות אנטיביוטיות שונות, כשרמת העמידות תאמה את מידת המגע שקיים העובד עם החזירים (6). במחקר הולנדי נדגמו חיידקי *Escherichia coli* מתרנגולי הודו, מפטמים, מתרנגולות מטילות, ומעובדי המשקים ומשחטות, ונבדקה עמידותם ל-11 תרופות אנטיביוטיות. שכיחות החיידקים העמידים הייתה גבוהה יותר בפטמים, בתרנגולי ההודו ובעובדי המשקים הרלוונטיים והמשחטות, בהשוואה לשכיחותם במטילות ובעובדי משק הביצים, שם השימוש באנטיביוטיקה מועט יותר. גם דגמי העמידות תאמו חלוקה זו. ניתוח מולקולרי מצא דגמים זהים במספר מקרים בין פטמים ותרנגולי הודו לבין עובדי המשקים הרלוונטיים (93). התפרצות קטלנית של *Salmonella enterica* מקו גנטי מסוים (DT104) בדנמרק ב-1998, התאפיינה בעמידות מוגברת לתרופות ממשפחת fluoroquinolones. בדיקה מולקולרית העלתה שמקור ההתפרצות היה חזירים בדנמרק (73). בסקירה משנת 2000, נמצא שרק במדינות שהיה בהן שימוש ברז הגדילה avoparcin, נמצאה עמידות של חיידקי *Enterococcus* לתרופה vancomycin, הן בחיות במשקים והן באוכלוסיית בני-אדם בריאים. עמידות לתרופות אנטיביוטיות ששימשו בחקלאות בלבד, כגון nourseothricin ו-apramycin, נמצאה תוך זמן קצר לא רק בפתוגנים של חיות ובפתוגנים זואוונטיים בבני-אדם, כגון חיידקי *Salmonella*, אלא גם בפתוגנים מובהקים של בני-אדם, כגון חיידקי *Shigella* – עדות להעברת גנים האחראים על עמידות בין מיני החיידקים השונים (92).

6. חיידקים עמידים בסביבת המשק

מסלול העברה אפשרי אחר של גנים האחראים לעמידות בפני תרופות אנטיביוטיות עובר בסביבת המשקים. רוב האנטיביוטיקה שניתנת לחיות – 70-90 אחוזים ממנה, לפי הערכות שונות – נפלט לסביבה עם הפרשות. הפצת האנטיביוטיקה יעילה במיוחד במים. אנטיביוטיקה עשויה לחדור למאגרי מים תוך שמירה על תכונותיה, בעיקר erythromycin ותרופות sulfa, בתוספת חיידקים עמידים. חיידקים עמידים שורדים לעתים שבועות וחודשים בקרקע. התכשירים האנטיביוטיים השונים נהרסים במהירויות שונות בתנאי הסביבה, אולם מכיוון שמשקים פולטים אספקה רציפה שלהם, עשויות להיות לתכשירים השלכות משמעותיות גם כשמדובר בתכשיר שמתפרק תוך כמה ימים. האנטיביוטיקה והגנים העמידים מתפשטים אפוא דרך הזרמת שפכים לנחלים ולאגמים, לחול שפכים למי התהום, פיזור שפכים על קרקעות ופיזור זבל. האנטיביוטיקה או החיידקים העמידים עשויים להתפזר גם כאבק או בעזרת תנועת חרקים (14, 22, 26, 46, 64, 69, 84).

המחקר על פליטת אנטיביוטיקה וחיידקים עמידים ממשקים לסביבה והשלכותיה על בריאות האדם מועט יחסית, ואין בין החוקרים הסכמה על מידת ההשפעה של נתיבי העברה אלה. בהקשר זה, התמקדות ספציפית בזרזי גדילה היא נדירה. המחקרים הבולטים על פליטת אנטיביוטיקה וחיידקים עמידים לסביבה, מתמקדים בחקלאות מים, אם כי נערכו גם מחקרים שזיהו זיהום ניכר בחיידקים עמידים גם בסביבה של משקי בקר וחזירים וממשחטות עופות (29, 54, 83, 85, 86, 98, 107). דרכי העברת הזיהום לבני-אדם אינן צפויות. למשל, בבלגיה נמצאו חיידקי *Escherichia coli* עמידים לשש תרופות אנטיביוטיות בגידולי חסה. בידודים אלה נמצאו דומים ביותר ל-*E. coli* שזוהה במשקי בקר (55). מחקרים ממוקדים הקושרים בין הזיהום הסביבתי שנפלט ממשקים לבין חיידקים עמידים לתרופות בבני-אדם הם נדירים. למשל, בעקבות ניתוח מולקולרי ומעקב אפידמיולוגי, משערים שמקורם של הגנים העמידים בהתפרצויות *salmonella* מזן DT104 באירופה ובארצות-הברית הוא בשימוש מניעתי נרחב באנטיביוטיקה בחקלאות מים בארצות המזרח (22). באנגליה נבדקה תפוצה של גן עמידות ל-tetracycline במכלים לגידול דגים ובבני-אדם מבתי חולים, ונמצא שהגן עובר בין חיידקי *Aeromonas* ו-*Escherichia coli*, ובין המדגה לבני-האדם (80).

7. השלכות של הפסקת השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים

איסורים על השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים נהוגים זה יותר מארבעה עשורים במדינות שונות. עם זאת, עיקר הידע בתחום זה נאסף בצפון אירופה ובעיקר בדנמרק, מאז סוף שנות ה-90. התמונה הכללית שמתקבלת לאחר שנים של ניסיון היא הצלחה גדולה בהפחתת השימוש בתכשירים אנטיביוטיים, וירידה בשכיחות החיידקים העמידים בחיות ובבני-אדם.

לפי שני סיכומים מקבילים משנת 2006, איסורי השימוש בזרזי גדילה הביאו לירידה של 69-65% בשימוש באנטיביוטיקה בתעשיות בעלי-החיים בשבדיה, 36-47% בדנמרק, 40-45% בנורבגיה ו-27% בפינלנד (17, 49).

דיווחים מהשנים הסמוכות לאיסור מצביעים על התעוררות בעיות וטרינריות מקומיות, שהביאו לעלייה בשימוש הרפואי באנטיביוטיקה במשקים או להוצאות כספיות (17, 23). אולם, הבעיות נפתרו במהירות. בשבדיה, לאחר האיסור ב-1986 לא נרשמו בעיות בתעשיות הבקר לבשר ותרנגולי ההודו. בפטמים נפתרו תוך שנתיים כל הבעיות החדשות שדרשו טיפול אנטיביוטי, ובחזירים צעירים נדרשו לכך ארבע שנים, באמצעות שיפורים בשיטות הגידול ותוסף תזונה לא אנטיביוטי, שגם השימוש בו פחת בהדרגה (99). בנורבגיה, נרשמה עלייה במקרי necrotizing enteritis בפטמים לאחר הפסקת השימוש בזרזי הגדילה avoparcin, והבעיה נפתרה במהירות על-ידי הכנסת תוסף תזונה אחר (48). בדנמרק, שם הופסק השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים בתעשיות העופות והבקר ב-1998 ובתעשיית החזירים ב-2000, סיכמו השירותים הווטרינריים בשנת 2009 שבכל תעשיות הבקר, החזירים והעופות בדנמרק לא תועדו שינויים משמעותיים בהיקף התחלואה והתמותה ובהיקף הייצור בעקבות הפסקת השימוש בזרזי גדילה; רמת היצרנות בתעשיות המשיכה לעלות, ומחירי המוצרים לצרכן לא הושפעו מהפסקת השימוש (30). הערכה נפרדת של תעשיית החזירים הדנית מצאה שבטווח הארוך לא נגרם לתעשייה נזק, וכמות האנטיביוטיקה שצורכת התעשייה ירדה בלמעלה מ-50% בהשוואה לתקופה שלפני הפסקת השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים (5).

באופן כללי, הפסקת השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים הובילה לירידה בשכיחות החיידקים העמידים, אם כי חיידקים עמידים מפתחים "חיים משלהם" דרך גורמים חברתיים, סביבתיים וגנטיים, ולכן מרגע שנרכשה עמידות, הפסקת השימוש באנטיביוטיקה אינה מהווה בהכרח פתרון מספק (15).

במדינות שבהן הופסק בשלב מוקדם יחסית השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים, תפוצת החיידקים העמידים נמוכה יותר מאשר במדינות אירופיות אחרות (17). לפי תכנית ניטור

ומחקר העמידות של דנמרק (2011), רמת העמידות של חיידקים שנמצאו בבשר מיובא הרבה יותר גבוהה מרמת העמידות של חיידקים שמקורם בחיות מדנמרק. למשל, עמידות *Campylobacter jejuni* לתרופות מקבוצת fluoroquinolones הייתה 57% בבשר עופות מיובא לעומת 11% בבשר מתוצרת מקומית; עמידות חיידקי *Enterococcus* לשלוש תרופות אנטיביוטיות שונות נמצאה גבוהה בבשר עופות מיובא לעומת בשר מקומי; עמידות *Enterococcus faecalis* ל-tetracycline גבוהה בבשר חזירים מיובא לעומת בשר מקומי; ועמידות *Escherichia coli* למגוון גדול של תרופות אנטיביוטיות גבוהה בבשר עופות מיובא לעומת בשר מקומי (31). נתונים אחרים מדנמרק מלמדים, שרמת העמידות של חיידקי *Enterococcus faecium* ל-avilamycin בפטמים צנחה מ-80.7% ב-1996 (תקופת השיא של השימוש בתרופה זו כזרז גדילה) ל-23.3% בלבד ב-1998, השנה שבה כמעט הופסק השימוש בזרז גדילה זה. אמנם, ב-*E. faecium* שבודד מחזירים לא חל שינוי מידי כזה (2), בשווייץ, נבדקה העמידות של *Enterococcus faecium* שבודד מצואת חזירים בתקופה שבה שימש tylosin כזרז גדילה, וכחצי שנה לאחר כניסתו לתוקף של איסור כולל על השימוש בזרזי גדילה, ב-1999. בבדיקה נמצאה ירידה מובהקת בעמידות החיידק לתרופות אנטיביוטיות משלוש משפחות שונות (19). בטאיוואן, שם נאסר ב-2000 השימוש ב-avoparcin כתוסף מזון, נמצאה בשלוש השנים שלאחר מכן ירידה בשכיחות של חיידקי *Enterococcus* עמידים ל-vancomycin במשקי עופות: משכיחות של 13.7% עד ל-3.7% בלבד ב-*E. faecalis*, ומ-3.4% עד להיעלמות של העמידות ב-*E. faecium* (66).

מחקרים אחדים מתייחסים ישירות להפסקת השימוש בזרזי גדילה שהשימוש בהם בישראל עדיין מקובל, avilamycin ו-virginiamycin. בדנמרק נערך מעקב אחר עמידות חיידקי *Enterococcus* לארבעה זרזי גדילה אנטיביוטיים, ומצא עלייה בשיעור העמידות בתקופה שבה עלה השימוש בתכשירים אלה לקראת האיסור על השימוש בהם, ולאחר מכן ירידה תלולה בעקבות האיסור. בין השאר, נמצאה ירידה בעמידות של *E. faecium* מפטמים ל-avilamycin, מ-77.4% ב-1996 (שנת השיא שאחריה הופסק השימוש) עד ל-4.8% בלבד ב-2000, וכן ירידה בעמידות של *E. faecium* מפטמים ל-virginiamycin, מ-66.2% ב-1997 ועד ל-33.9% ב-2000 (4).

ניסיונות מעטים נערכו לאמוד את הירידה בשכיחות חיידקים עמידים או ברמת התחלואה בקרב בני-אדם כתולדה של הפסקת השימוש בזרזי גדילה. למשל, מאז האיסור האירופי על השימוש ב-avoparcin כזרז גדילה, נרשמה ירידה ניכרת במספר מדינות אירופיות בשכיחות חיידקי *Enterococcus* עמידים ל-vancomycin במוצרי בשר, בדגימות צואה מחיות משק ובבני-אדם בריאים (62, 92, 101).

8. מסקנות

קיימות מאות עדויות מחקריות לכך שהשימוש החקלאי באנטיביוטיקה מביא לפיתוח חיידקים עמידים לתכשירים האנטיביוטיים שנעשה בהם שימוש במשקים ולמגוון של תכשירים אנטיביוטיים קרובים, ובכלל זה תרופות קריטיות לטיפול בבני-אדם. התמונה בתחום מורכב זה אמנם אינה שלמה, אולם הכיוון שעליו מצביעים המחקרים הוא חד-משמעי, מול היעד כמעט מוחלט של עדויות מחקריות סותרות. בנוסף לכך, קיימות עדויות מחקריות רבות לכך שהעמידות שהתפתחה במשקים מתגלגלת לחיידקים פתוגניים בבני-אדם, דרך מגע ישיר עם החיות במשקים ומגע האוכלוסייה הכללית עם עובדי משק, דרך מוצרים מן החי ודרך זיהום סביבתי. מטבע הדברים, העדויות לקשרים אלה מפוזרות וחלקיות יותר, אולם גם כאן מדובר במגמה ברורה.

בהתחשב בניסיון שהצטבר באירופה, הטיעונים נגד האיסור על השימוש בזרזי גדילה אינם משכנעים. קשיים נקודתיים שהתגלו לאחר הפסקת השימוש בזרזי גדילה נפתרו תוך שנים אחדות לכל היותר, ובטווח הארוך האיסור הביא להפחתה דרמטית של השימוש באנטיביוטיקה ושל תפוצת החיידקים העמידים במדינות שבהן התקבל. הניסיון האירופי אף כולל פיתוח תכשירים לא-אנטיביוטיים חלופיים ושיטות חקלאיות משופרות, שהדיון בהם חורג מתחום הדין הנוכחי.

דו"ח זה התמקד בזרזי גדילה, הן משום שהם מגלמים את המאסה העיקרית של האנטיביוטיקה המצויה בשימוש חקלאי, והן משום שמדובר בשימוש שאינו למטרות ריפוי. אין בהתמקדות זו כדי להפחית מן הצורך לצמצם גם את היקף השימוש החקלאי באנטיביוטיקה למטרות ריפוי או מניעה. כדי להשיג צמצום כזה מבלי לפגוע בבריאותם של בעלי-החיים, אין מנוס משיפור של רמת ההיגיינה במשקים ושיפור של תנאים מחוללי עקה אחרים. זהו נושא מורכב ונפרד. לעומת זאת, בתחום זרזי הגדילה האנטיביוטיים, התמונה פשוטה יותר ומגובה בתקדימים מוצלחים. על רקע זה, ובהנחה שתפקידן של רשויות הבריאות הוא להגן על בריאות הציבור, התרת המשך השימוש בזרזי גדילה אנטיביוטיים מנוגדת למצב המחקר בנושא.

מקורות

1. Aarestrup F. M. 1998. Association between decreased susceptibility to a new antibiotic for treatment of human diseases, everninomicin (SCH 27899), and resistance to an antibiotic used for growth promotion in animals, avilamycin. *Microb. Drug Resist.* 4(2):137-141.
2. Aarestrup F. M., Bager F., Andersen J. S. 2000. Association between the use of avilamycin for growth promotion and the occurrence of resistance among *Enterococcus faecium* from broilers: epidemiological study and changes over time. *Microb. Drug Resist.* 6(1):71-75.
3. Aarestrup F. M., et al. 1996. Glycopeptide susceptibility among Danish *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolates of animal and human origin and PCR identification of genes within the VanA cluster. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40(8):1938-1940.
4. Aarestrup F. M., et al. 2001. Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal *Enterococci* from food animals in Denmark. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:2054-2059.
5. Aarestrup F. M., et al. 2010. Changes in the use of antimicrobials and the effects on productivity of swine farms in Denmark. *Am. J. Vet. Res.* 71:726-733.
6. Akwar T. H., et al. 2007. Risk factors for antimicrobial resistance among fecal *Escherichia coli* from residents on forty-three swine farms. *Microb. Drug Resist.* 13:69-76.
7. Alexander T. W., 2010. Farm-to-fork characterization of *Escherichia coli* associated with feedlot cattle with a known history of antimicrobial use. *Int. J. Food Microbiol.* 137(1):40-48.
8. Alexander T. W., et al. 2008. Effect of subtherapeutic administration of antibiotics on the prevalence of antibiotic-resistant *Escherichia coli* bacteria in feedlot cattle. *Appl. Environ. Microbiol.* 74:4405-4416.
9. Alexander T. W., et al. 2011. Longitudinal characterization of antimicrobial resistance genes in feces shed from cattle fed different subtherapeutic antibiotics. *BMC Microbiol.* 11(1):19.
10. Aminov R. 2011. Horizontal gene exchange in environmental microbiota. *Front. Microbiol.* 2:1-19; Ozaki H., et al. 2011. Antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* isolated from growing chickens on commercial broiler farms. *Vet. Microbiol.* 150(1-2):132-139.
11. Anderson A. D., et al. 2003. Public health consequences of use of antimicrobial agents in food animals in the United States. *Microb. Drug Resist.* 9:373-379.
12. Bager F., et al. 1997. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev. Vet. Med.* 31:95-112.
13. Bager F., et al. 1999. Glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from broilers and pigs following discontinued use of avoparcin. *Microb Drug Resist.* 5(1):53-56.

14. Baquero F., Martinez J. L., Canton R. 2008. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr. Opin. Biotechnol.* 19:260-265.
15. Barbosa T. M., Levy S. B. 2000. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat.* 3(5):303-311.
16. Bates J., Jordens J. Z., Griffiths D. T. 1994. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. *J. Antimicrob. Chemother.* 34:507-514.
17. Bengtsson B., Wierup M. 2006. Antimicrobial Resistance in Scandinavia after Ban of Antimicrobial Growth Promoters. *Anim. Biotechnol.* 17(2):147-156.
18. Bertrand S., et al. 2006. Clonal emergence of extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-2)-producing *Salmonella enterica* serovar Virchow isolates with reduced susceptibilities to ciprofloxacin among poultry and humans in Belgium and France (2000 to 2003). *J. Clin. Microbiol.* 44:2897-2903.
19. Boerlin P., et al. 2001. Antimicrobial Growth Promoter Ban and Resistance to Macrolides and Vancomycin in Enterococci from Pigs. *J Clin Microbiol.* 39(11): 4193-4195.
20. Bolarinwa A. O., Musefiu T. A., Obuko E. B. 2011. The antibiotic resistant patterns of bacterial flora of fish from different aquatic environments from Ibadan, outh-west Nigeria. *Adv. Environ. Biol.* 5(8).
21. Bonten M. J., Willems R., Weinstein R. A. 2001. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis.* 1(5):314-25.
22. Cabello F. C. 2006. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environ. Microbiol.* 8:1137-1144.
23. Casewell M., et al. 2003. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *J Antimicrob Chemother.* 52(2):159-161.
24. Castanon J. I. 2007. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poult Sci.* 86(11):2466-71.
25. Chaslus-Dancla E. 1991. High genetic homology between plasmids of human and animal origins conferring resistance to the aminoglycosides gentamicin and apramycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35:590-593.
26. Chee-Sanford J. C. et al. 2009. Fate and transport of antibiotic residues and antibiotic resistance genes following land application of manure waste. *J. Environ. Qual.* 38(3):1086-1108.
27. Cogliani C., Goossens H., Greko C. 2011. Restricting antimicrobial use in food animals: lessons from Europe. *Microbe* 6(6): 274-279.
28. Cook, A. et al. 2009. Antimicrobial resistance in *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Escherichia coli* isolated from retail turkey meat from southern Ontario, Canada. *J Food Prot.* 72(3):473-481.

29. da Costa P. M, Vaz-Pires P., Bernardo F. 2008. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated in wastewater and sludge from poultry slaughterhouse wastewater plants. *J Environ Health*. 70(7):40-45, 51, 53.
30. Danish Veterinary and Food Administration. 2009. Information note regarding the Danish and EU restrictions of non-therapeutical use of antibiotics for growth promotion.
https://www.foedevarestyrelsen.dk/english/SiteCollectionDocuments/25_PDF_word_filer%20til%20download/05kontor/Info_om_vaekstfremmerforbud_samt_oevrige_riskmanagement_str_UK.pdf
31. DANMAP. 2011. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. DANMAP, Denmark.
http://www.danmap.org/Downloads/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/Danmap_2011.ashx
32. de Boer E., et al. 2009. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. *Int. J. Food Microbiol*. 134:52-56.
33. de Neeling A. J., et al. 2007. High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol*. 122(3-4):366-372.
34. Diarra, M. S., et al. 2007. Impact of feed supplementation with antimicrobial agents on growth performance of broiler chickens, *Clostridium perfringens* and enterococcus counts, and antibiotic resistance phenotypes and distribution of antimicrobial resistance determinants in *Escherichia coli* isolates. *Appl. Environ. Microbiol*. 73:6566-6576.
35. Dibner J. J., Richards J. D. 2005. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. *Poult. Sci*. 84:634-643.
36. Donabedian S. M., et al. 2003. Molecular characterization of gentamicin-resistant enterococci in the United States: evidence of spread from animals to humans through food. *J. Clin. Microbiol*. 41:1109-1113.
37. Dutil L., et al. 2010. Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. *Emerg. Infect. Dis*. 16:48-54.
38. Edqvist L. E., Pedersen K. B. 2001. Antimicrobials as growth promoters: resistance to common sense, in *Late lessons from early warnings — the precautionary principle 1896–2000*. Copenhagen: European Environment Agency.
39. Emborg H. D., et al. 2003. Relations between the occurrence of resistance to antimicrobial growth promoters among *Enterococcus faecium* isolated from broilers and broiler meat. *Int. J. Food Microbiol*. 84:273-284.
40. Emborg H. D., et al. 2004. Relations between the consumption of antimicrobial growth promoters and the occurrence of resistance among *Enterococcus faecium* isolated from broilers. *Epidemiol. Infect*. 132(1):95-105.

41. Emborg H. D., et al. 2007. Tetracycline consumption and occurrence of tetracycline resistance in *Salmonella typhimurium* phage types from Danish pigs. *Microb. Drug Resist.* 13:289-294.
42. Enayat K. et al. 2012, Antibiotic resistance pattern in bacterial isolates obtained from frozen food samples of animal origin in Sanandaj and Ahvaz. *J. Bacteriol. Res.* 4(3):38-41.
43. Endtz H. P., et al. 1991. Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J. Antimicrob. Chemother.* 27:199-208.
44. FDA. 11 December 2013. Phasing out certain antibiotic use in farm Animals. <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm378100.htm>
45. FDA, Department of Health and Human Services. 2013. *2011 Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals.* <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/AnimalDrugUserFeeActADUFA/UCM338170.pdf>
46. Finley R. L., et al. 2013. The scourge of antibiotic resistance: the important role of the environment. *Clin Infect Dis.* 57(5):704-710.
47. Garcia-Graells C. 2012. Livestock veterinarians at high risk of acquiring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398. *Epidemiol Infect.* 140(3):383-389.
48. Grave K., et al. 2004. What has happened in Norway after the ban of avoparcin? Consumption of antimicrobials by poultry. *Prev. Vet. Med.* 62:59-72.
49. Grave K., et al. 2006. Usage of veterinary therapeutic antimicrobials in Denmark, Norway and Sweden following termination of antimicrobial growth promoter use. *Prev. Vet. Med.* 75:123-132.
50. Graveland H., et al. 2010. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in veal calf farming: human MRSA carriage related with animal antimicrobial usage and farm hygiene. *PLoS One* 5:e10990.
51. Gupta A., et al. 2004. Antimicrobial resistance among *Campylobacter* strains, United States, 1997-2001. *Emerg. Infect. Dis.* 10:1102-1109.
52. Hammerum A. M., et al. 2000. Characterization of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* isolates from humans, chickens and pigs by RiboPrinting and pulsed-field gel electrophoresis. *J. Antimicrob. Chemother.* 45:677-680.
53. Health Canada. 10 April 2014. Notice to stakeholders: collaborative efforts to promote the judicious use of medically-important antimicrobial drugs in food animal production. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/antimicrob/amr-notice-ram-avis-20140410-eng.php>
54. Heuer O. E., et al. 2009. Human health consequences of use of antimicrobial agents in aquaculture. *Clin Infect Dis.* 49(8):1248-1253.

55. Holvoet K., et al. 2013. Moderate prevalence of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from lettuce, irrigation water, and soil. *Appl. Environ. Microbiol.* 79(21):6677-6683.
56. Hummel R., Tschape H., Witte W. 1986. Spread of plasmid-mediated nourseothricin resistance due to antibiotic use in animal husbandry. *J. Basic Microbiol.* 26(8):461-466.
57. Inglis G. D., et al. 2005. Effects of subtherapeutic administration of antimicrobial agents to beef cattle on the prevalence of antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter hyointestinalis*. *Appl. Environ. Microbiol.* 71:3872-3881.
58. Iyer A., et al. 2013. Transposable elements in *Escherichia coli* antimicrobial resistance. *Adv. Biosci. Biotechnol.* 4:415-423.
59. Johnson J. R., et al. 2006. Similarity between human and chicken *Escherichia coli* isolates in relation to ciprofloxacin resistance status. *J. Infect. Dis.* 194:71-78.
60. Johnson J. R., et al. 2007. Antimicrobial drug-resistant *Escherichia coli* from humans and poultry products, Minnesota and Wisconsin, 2002-2004. *Emerg. Infect. Dis.* 13:838-846.
61. Khanna T., et al. 2008. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol.* 128(3-4):298-303.
62. Klare I., et al. 1999. Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microb. Drug Resist.* 5:45-52.
63. Kruse H., Sorum H. 1994. Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of diverse origins in natural microenvironments. *Appl. Environ. Microbiol.* 60:4015-4021.
64. Kumar K., et al., 2005. Antibiotic use in agriculture and its impact on the terrestrial environment. *Adv Agron.* 2005;87:1-54.
65. Lauderdale T. L., et al. 2002. Vancomycin-resistant enterococci from humans and retail chickens in Taiwan with unique VanB phenotype-vanA genotype incongruence. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46(2):525-527.
66. Lauderdale T. L., et al. 2007. Effect of banning vancomycin analogue avoparcin on vancomycin-resistant *enterococci* in chicken farms in Taiwan. *Environ. Microbiol.* 9:819-823.
67. Lee J. H. 2003. Methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from major food animals and their potential transmission to humans. *Appl. Environ. Microbiol.* 69:6489-6494.
68. Levy S. B., FitzGerald G. B., Macone A. B. 1976. Changes in intestinal flora of farm personnel after introduction of a tetracycline-supplemented feed on a farm. *N. Engl. J. Med.* 295:583-588.
69. Lupo A., Coyne S., Ulrich B. T. 2012. Origin and evolution of antibiotic resistance: the common mechanisms of emergence and spread in water bodies. *Front. Microbiol.* 3:18.

70. Maron D. F., Smith T. J., Nachman K. E. 2013. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. *Global Health* 9:48.
71. Marshall B. M., Ochieng D. J., Levy S. B. 2009. Commensals: underappreciated reservoirs of resistance. *Microbe* 4:231-238.
72. Marshall B. M., Levy S. B. 2011. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clin. Microbiol. Rev.* 24(4):718-733.
73. Molbak K., et al. 1999. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT104. *N. Engl. J. Med.* 341:1420-1425.
74. Musgrove M. T., et al. 2006. Antimicrobial resistance in *Salmonella* and *Escherichia coli* isolated from commercial shell eggs. *Poult. Sci.* 85(9):1665-1669.
75. Nilsson, O. 2012. Vancomycin resistant enterococci in farm animals - occurrence and importance. *Infect. Ecol. Epidemiol.* 2.
76. Normanno G., et al. 2007. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in foods of animal origin product in Italy. *Int. J. Food Microbiol.* 117:219-222.
77. Ozaki H., et al. 2011. Antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* isolated from growing chickens on commercial broiler farms. *Vet. Microbiol.* 150(1-2):132-139.
78. Pham T., Pharm D., Department of Health and Human Services and Food and Drug Administration. 2012. *Drug Use Review*.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM319435.pdf>
79. Price L. B., et al. 2007. Elevated risk of carrying gentamicin-resistant *Escherichia coli* among U.S. poultry workers. *Environ. Health Perspect.* 115:1738-1742.
80. Rhodes G., et al. 2000. Distribution of oxytetracycline resistance plasmids between aeromonads in hospital and aquaculture environments: implication of Tn1721 in dissemination of the tetracycline resistance determinant tet(A). *Appl. Environ. Microbiol.* 66:3883-3890.
81. Roe M. T., Pillai S. D. 2003. Monitoring and identifying antibiotic resistance mechanisms in bacteria. *Poult. Sci.* 82:622-626.
82. Sanchez R., et al. 1994. Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* spp. to quinolones and macrolides. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38:1879-1882.
83. Schmidt A. S., et al. 2000. Occurrence of antimicrobial resistance in fish-pathogenic and environmental bacteria associated with four Danish rainbow trout farms. *Appl. Environ. Microbiol.* 66(11):4908-4915.
84. Segura P. A., et al. 2009. Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters and natural and drinking waters. *Environ. Health Perspect.* 117(5):675-684.

85. Shah S. Q., et al. 2012. Prevalence of antibiotic resistance genes in the bacterial flora of integrated fish farming environments of Pakistan and Tanzania. *Environ. Sci. Technol.* 46:8672-8679.
86. Sharma R., et al. 2009. Selected antimicrobial resistance during composting of manure from cattle administered sub-therapeutic antimicrobials. *J. Environ. Qual.* 38:567-575.
87. Smith K. E., et al. 1999. Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *N. Engl. J. Med.* 340:1525-1532.
88. Smith, T. C. et al. 2013. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Pigs and Farm Workers on Conventional and Antibiotic-Free Swine Farms in the USA. *PLoS ONE* 8(5): e63704.
89. Sorum H. 2006. Antimicrobial drug resistance in fish pathogens, pp. 213-238. In F. M. Aarestrup (ed.), *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*. ASM Press, Washington, DC.
90. Summers A. O. 2002. Generally overlooked fundamentals of bacterial genetics and ecology. *Clin. Infect. Dis.* 34 (Suppl. 3):S85-S92.
91. Thal L. A., Zervos M. J. 1999. Occurrence and epidemiology of resistance to virginiamycin and streptogramins. *J. Antimicrob. Chemother.* 43(2):171-176.
92. van den Bogaard A. E., Stobberingh E. E. 2000. Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Agents.* 14(4):327-335.
93. van den Bogaard A., et al. 2001. Antibiotic resistance of faecal *Escherichia coli* in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers. *J. Antimicrob. Chemother.* 47:763-771.
94. Varga C. et al. 2009. Associations among antimicrobial use and antimicrobial resistance of *Salmonella* spp. isolates from 60 Alberta finishing swine farms. *Foodborne Pathog. Dis.* 6:23-31.
95. Varga C., et al. 2009. Associations between reported on-farm antimicrobial use practices and observed antimicrobial resistance in generic fecal *Escherichia coli* isolated from Alberta finishing swine farms. *Prev. Vet. Med.* 88:185-192.
96. Voss A., et al. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg. Infect. Dis.* 11:1965-1966.
97. Welton, L. A. et al. 1998. Antimicrobial resistance in enterococci isolated from Turkey flocks fed virginiamycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42(3):705-708.
98. Wichmann F., et al. 2014. Diverse antibiotic resistance genes in dairy cow manure. *MBio.* 5(2):e01017-13.
99. Wierup M. 2001. The Swedish Experience of the 1986 Year Ban of Antimicrobial Growth Promoters, with Special Reference to Animal Health, Disease Prevention, Productivity, and Usage of Antimicrobials. *Microb. Drug Resist.* 7(2):183-190.

100. Winokur P. L., et al. 2001. Evidence for transfer of CMY-2 AmpC beta-lactamase plasmids between *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from food animals and humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:2716-2722.
101. Witte W. 2000. Selective pressure by antibiotic use in livestock, *Int. J. Antimicrob. Agents.* 16 Suppl 1:S19-24.
102. World Health Organization. 2012. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action (Executive Summary).
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75389/1/WHO_IER_PSP_2012.2_eng.pdf?ua=1
103. World Health Organization. 2014. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance 2014.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf
104. Zhang X. Y., Ding L. J., Fan M. Z. 2009. Resistance patterns and detection of aac(3)-IV gene in apramycin-resistant *Escherichia coli* isolated from farm animals and farm workers in northeastern of China. *Res. Vet. Sci.* 87:449-454.
105. Zhao S., et al. 2003. Characterization of *Salmonella enterica* serotype Newport isolated from humans and food animals. *J. Clin. Microbiol.* 41:5366-5371.
106. Zhao, S. 2012. Comparison of the prevalences and antimicrobial resistances of *Escherichia coli* isolates from different retail meats in the United States, 2002 to 2008. *Appl. Environ. Microbiol.* 78(6):1701-1707.
107. Zhu Y. G., et al. 2013. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 110(9):3435-4340.
108. דור א. 3 במרץ 2009. החזירים חסונ, העובד נפגע בעינו. *mynet* חיפה.
109. מבקר המדינה ונציב תלונות הציבור. 6 במאי 2009. הפיקוח על מזון לבעלי-חיים. דוח שנתי 59 לשנת 2008 ולחשבונות שנת הכספים 2007. 812-787.
110. מבקר המדינה ונציב תלונות הציבור. ריבוי זיהומים במוסדות האשפוז ובקהילה. דוח שנתי 63 לשנת 2012 ולחשבונות שנת הכספים 2011. 715-671.