

עמידות לאנטיביוטיקה בבעלי חיים בראי בריאות אחת

שירי נבון-ונציה

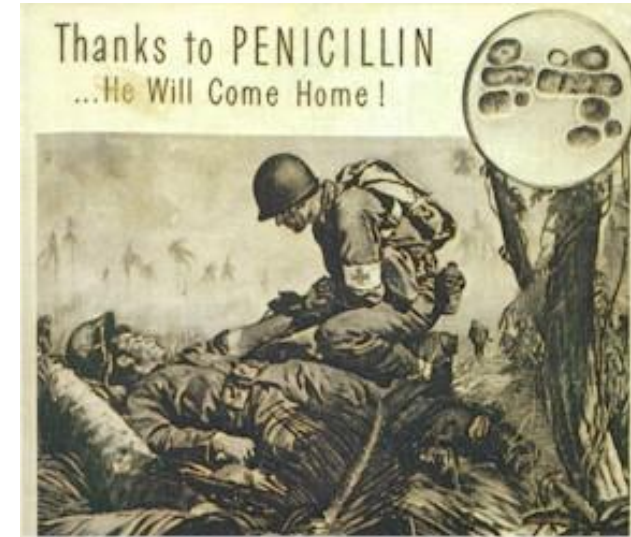
המעבדה לחקר פתוגניים ועמידות לאנטיביוטיקה
המחלקה לביולוגיה מולקולרית
אוניברסיטת אריאל

הכנס השנתי ה-30 למדעי הבקר
בנייני האומה, ירושלים
דצמבר 2018



1928: Alexander Fleming Discovery of Penicillin

A revolution of mankind



אנטיביוטיקות הן התרופות הכי נרשמות ברפואה המודרנית למניעה וטיפול בתחלואה זיהומית

רפואה הומנית



רפואה וטרינרית



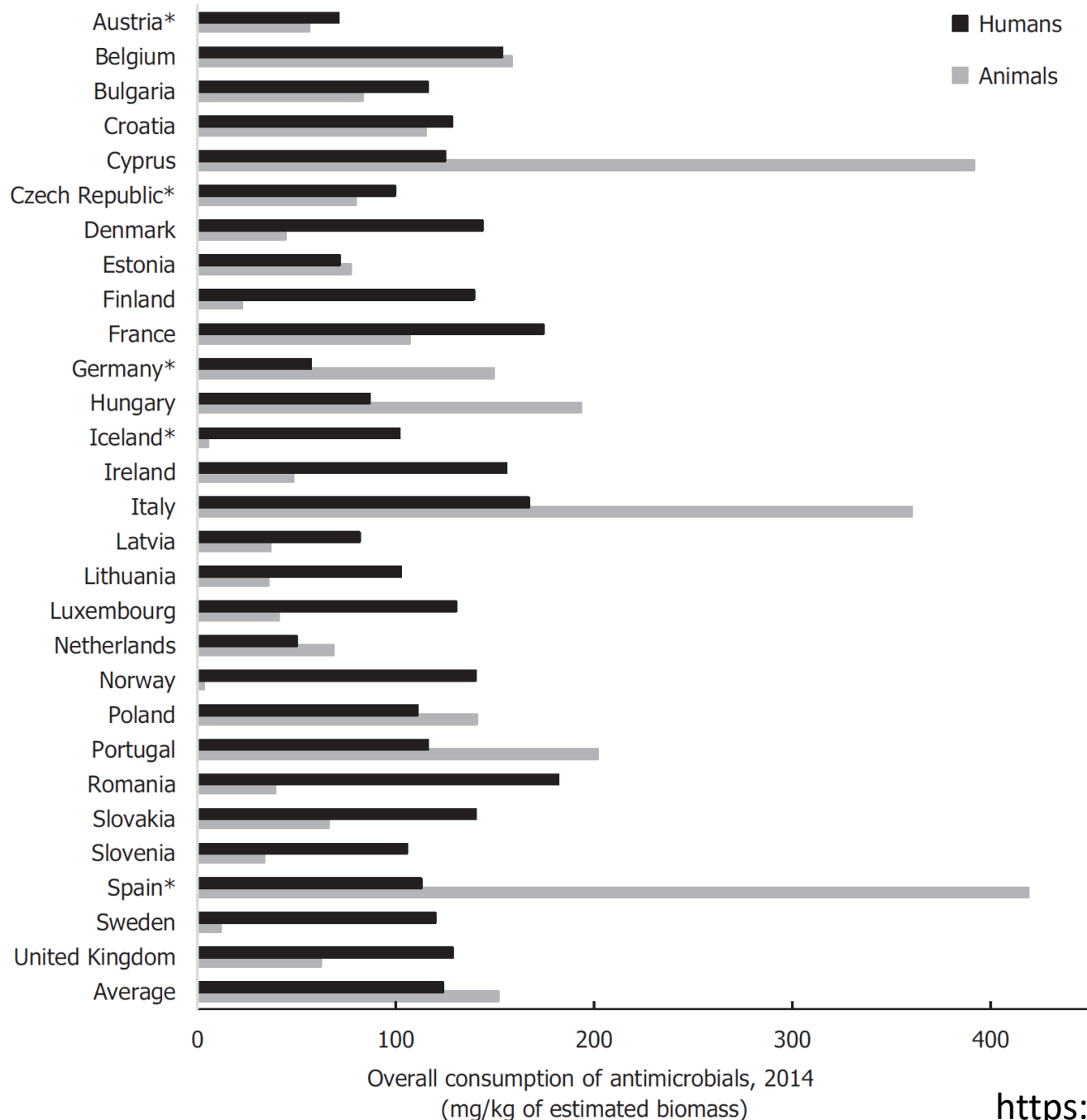
70% מהאנטיביוטיקות שנצרכות בארה"ב – חיות משק

שימוש כללי באנטיביוטיקות בוטרינריה בהשוואה לרפואה הומנית

**קיים קשר בין שימוש
באנטיביוטיקה
לעמידות**



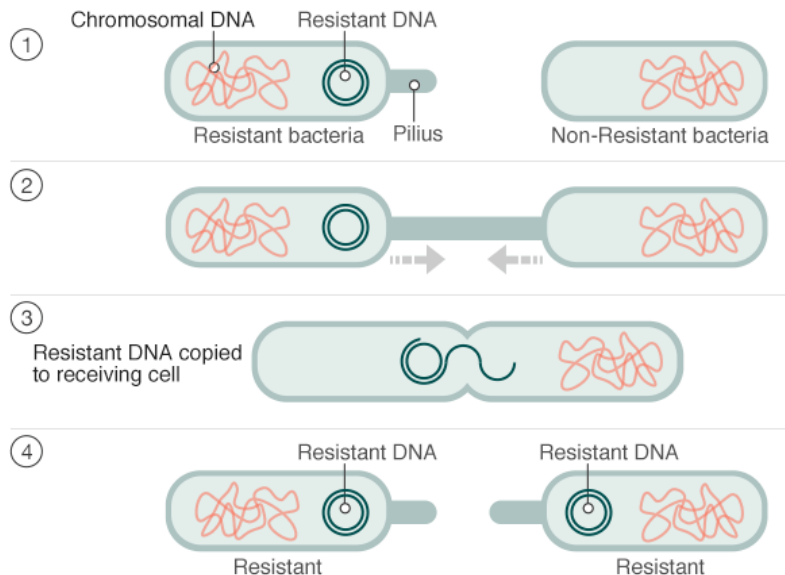
EFSA 27.7.2017



שימוש באנטיביוטיקה גורם להופעה של עמידות בחיידקים

עמידות נרכשת

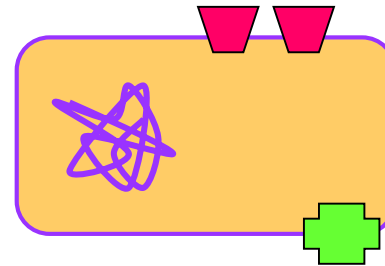
רכישה אופקית של אלמנטים
גנטיים/גנים/פלסמידים/טרנספוזונים
המקודדים לעמידות



הופעה של עמידות תחת טיפול אנטיביוטי

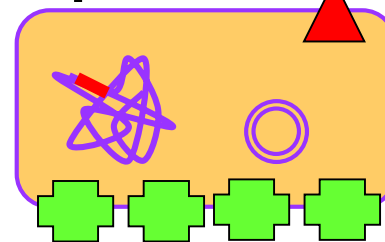
אינדוקציה של אנזימים
שינוי אתרי מטרה
שינויי בביטוי חלבוני תעלות
ביטוי מוגבר של משאבות

פתוגן



פתוגן עמיד

לאנטיביוטיקה

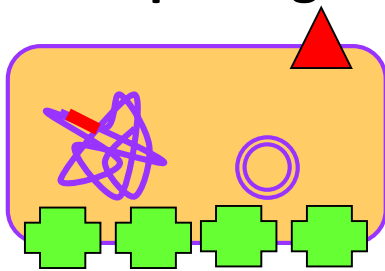


תחת לחץ סלקטיבי של אנטיביוטיקות - הצטברות של מנגנוני עמידות מרובים לאנטיביוטיקות

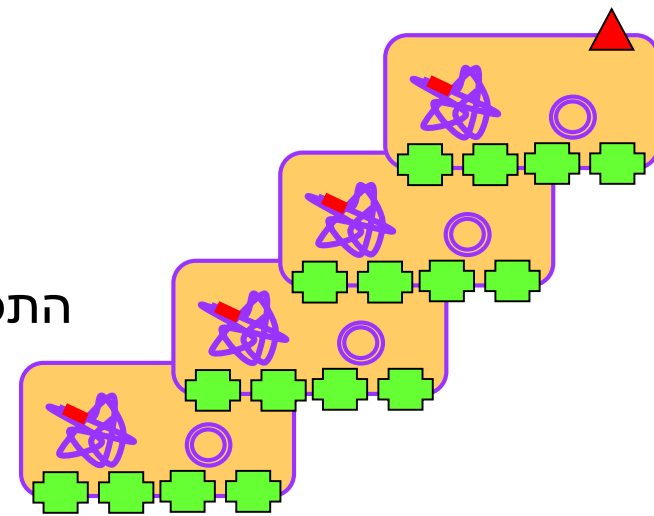
לחץ אנטיביוטי מתמשך:

- שימוש לא מושכל באנטיביוטיקות ברפואה הומנית ובחיות משק.
- שימוש באנטיביוטיקות כזרזי גדילה.
- היעדר פיקוח על אנטיביוטיקות בסביבה.

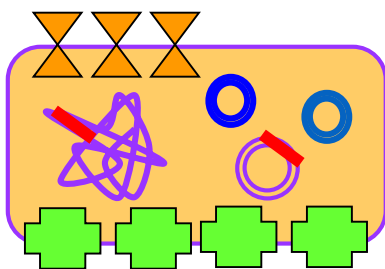
MDR pathogen



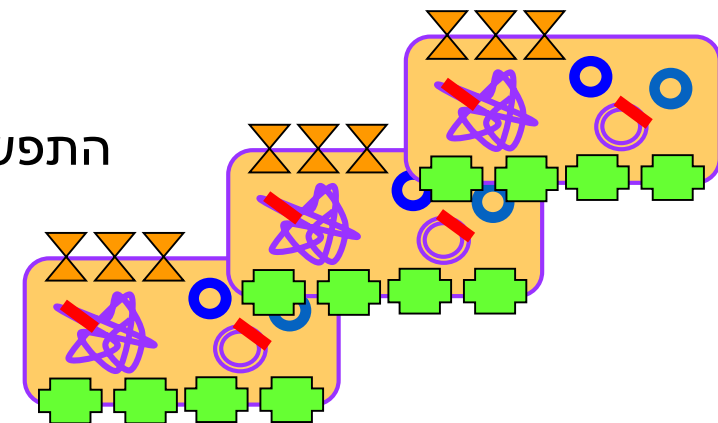
התפשטות של הזן



XDR pathogen



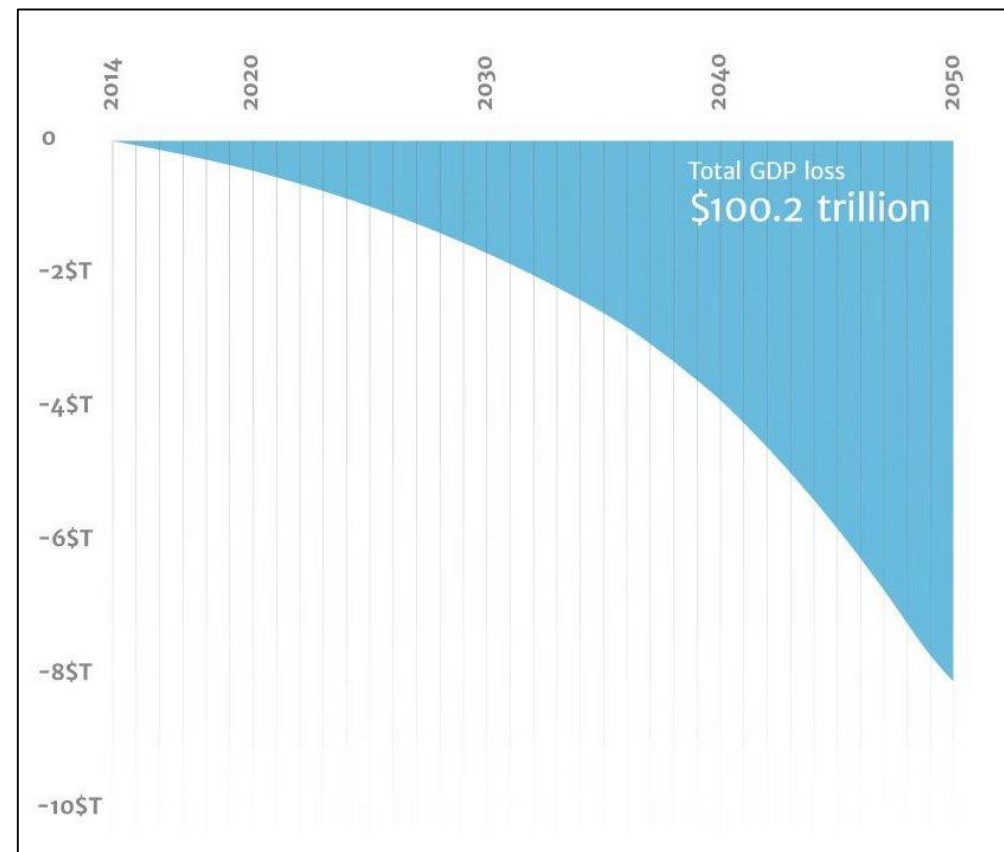
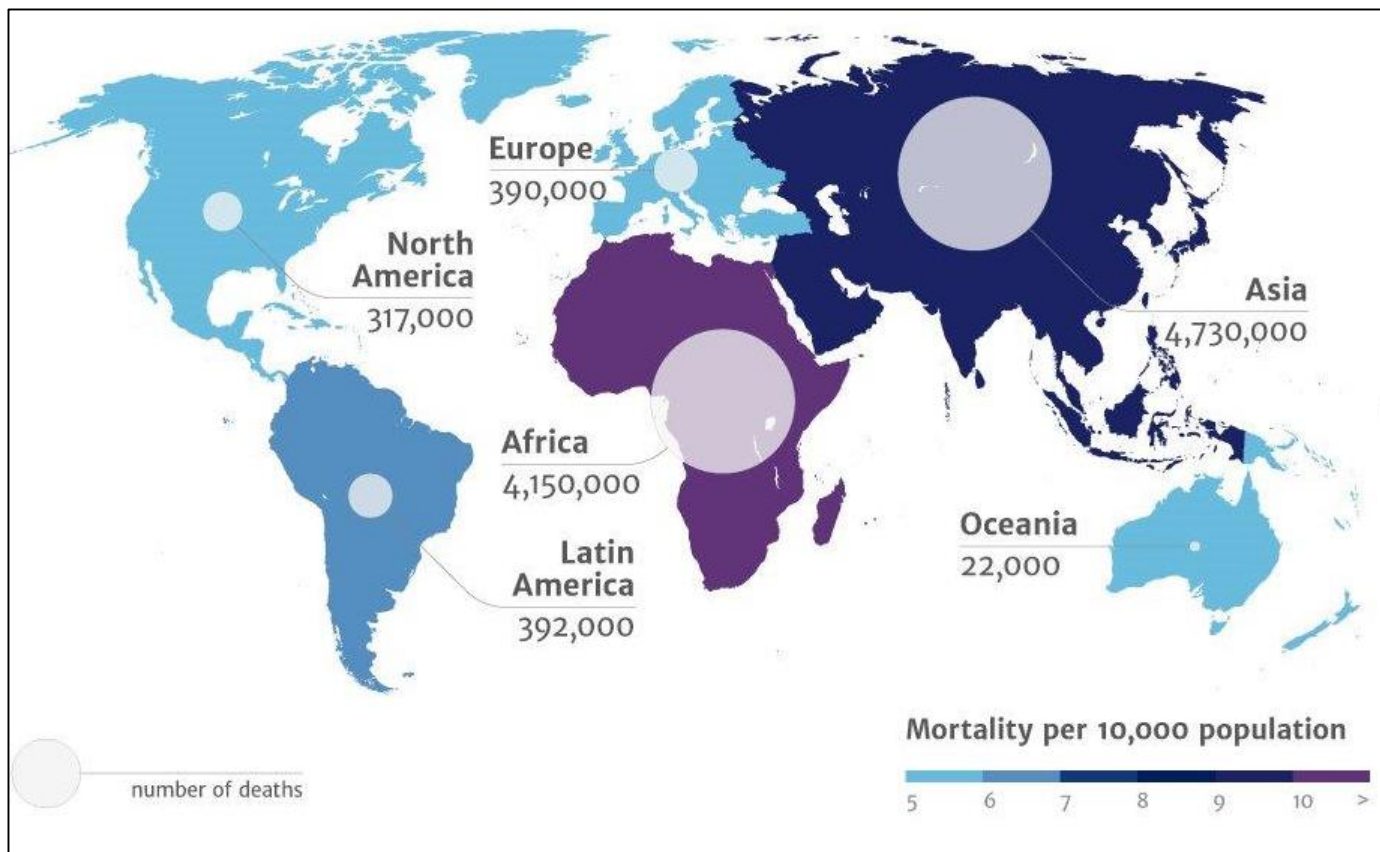
התפשטות של הזן



עמידות לאנטיביוטיקה - בעיה עולמית מוכרת

תחזית של עלות עמידות לאנטיביוטיקה (תמ"ג עולמי)

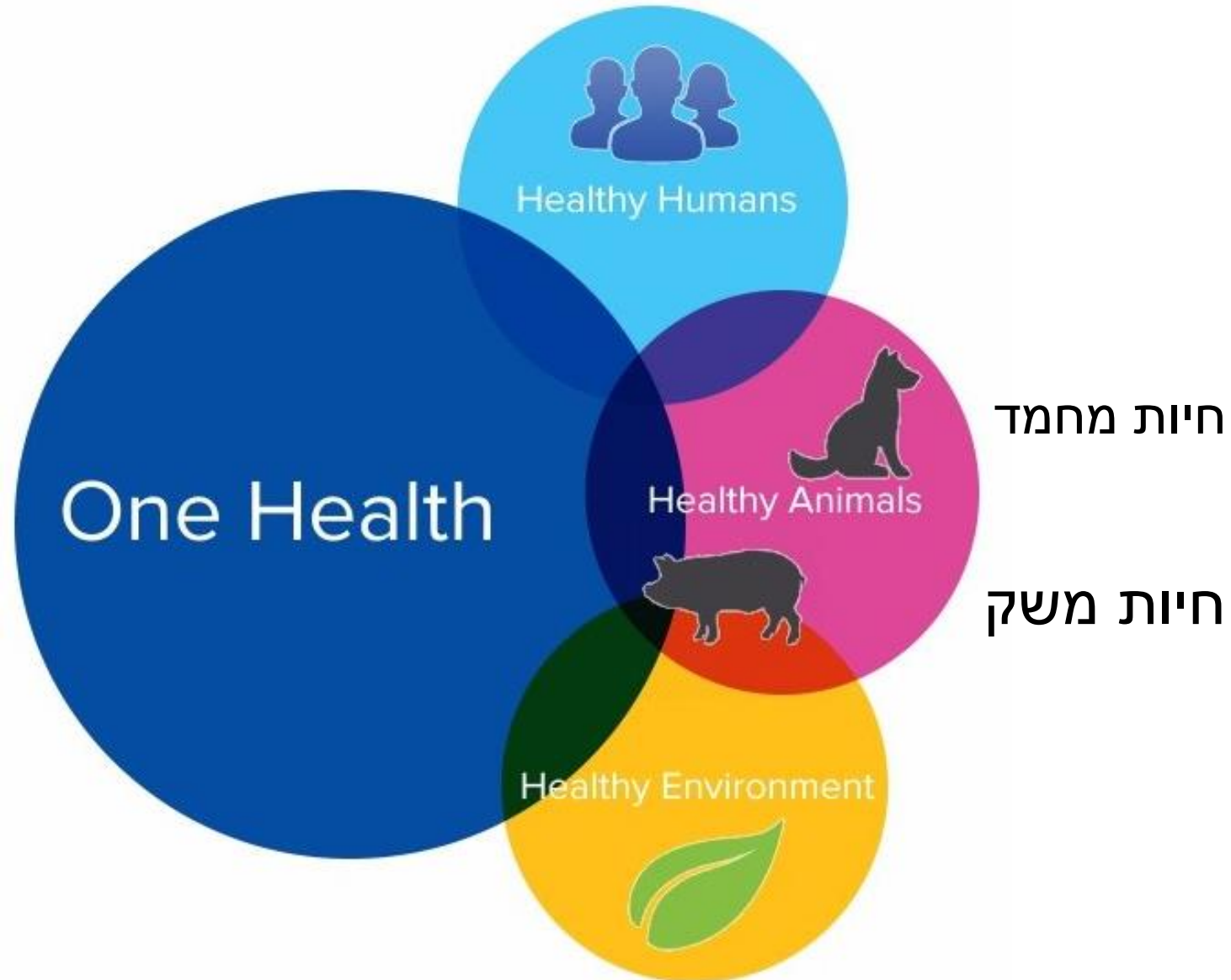
תמותה משוערת (מס' מקרים בשנה, תחזית 2050)



החשיבות של חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה

- חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה יכולים לגרום לתחלואה זיהומית בחיות משק
 - ✓ אפשרויות טיפול מוגבלות
 - ✓ סיבוכים ושיעורי תמותה גבוהים
 - ✓ עלויות טיפול גבוהות
- נשאות בחיות (עור, מעיים, מערכת נשימה)
 - ✓ אסימפטומטית
 - ✓ יכולה לגרום לתחלואה ולהיות בעלת השלכות קליניות (עגלים, סייחים).
- מאגר פוטנציאלי ל:
 - ✓ פתוגניים זואונוטיים עמידים
 - ✓ העברה אופקית של אלמנטים גנטיים וגנים של עמידות
- השלכות לבריאות הציבור

עמידות לאנטיביוטיקה היא בעיה של 'בריאות אחת'



Drug-resistant bacteria ranked

World Health Organization hopes list will drive development of much-needed antibiotics.

The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats

World Health Organization publishes list that it hopes will focus development of antibiotics.

nature International weekly journal of science

THREAT LIST

Bacterium or bacterial family (and antibiotics it resists) ranked by threat to human health

Acinetobacter baumannii (carbapenem)

Pseudomonas aeruginosa (carbapenem)

Enterobacteriaceae, extended-spectrum- β -lactamase-producing (carbapenem)

Enterococcus faecium (vancomycin)

Staphylococcus aureus (methicillin, vancomycin)

Helicobacter pylori (clarithromycin)

Campylobacter spp. (fluoroquinolone)

Salmonellae (fluoroquinolone)

Neisseria gonorrhoeae (cephalosporin, fluoroquinolone)

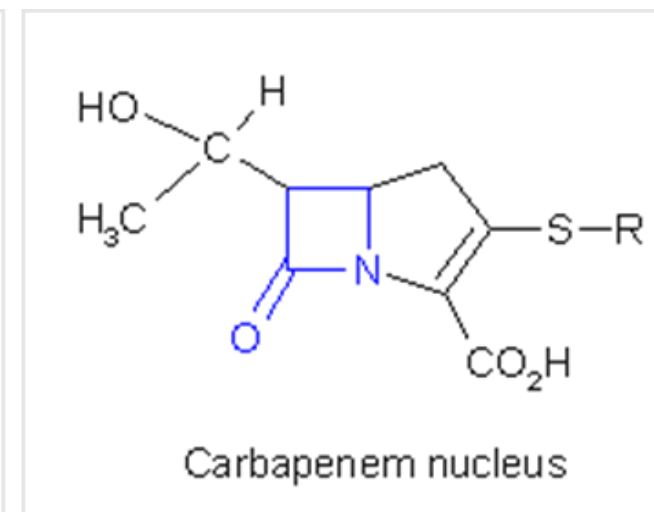
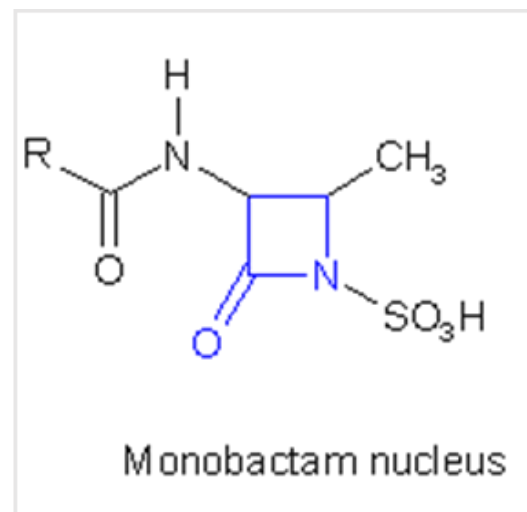
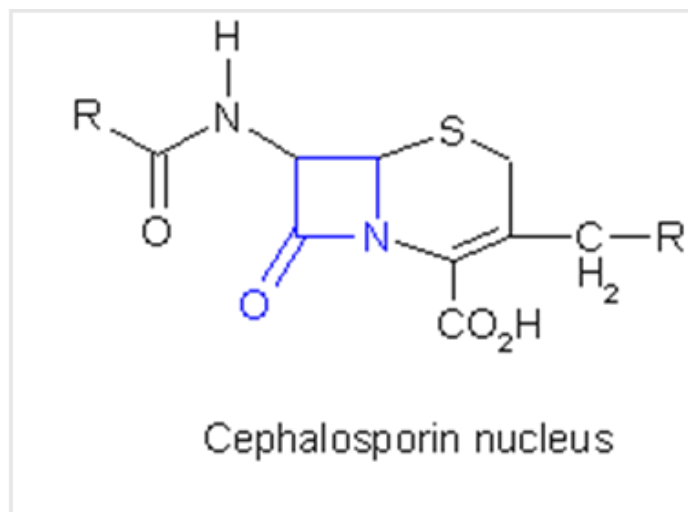
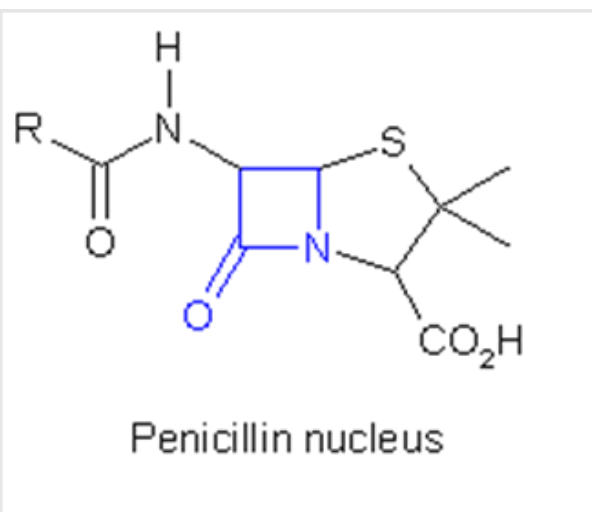
Streptococcus pneumoniae
(penicillin-non-susceptible)

Haemophilus influenzae (ampicillin)

Shigella spp. (fluoroquinolone)

עמידות לאנטיביוטיקות ממשפחת הבטא-לקטאם

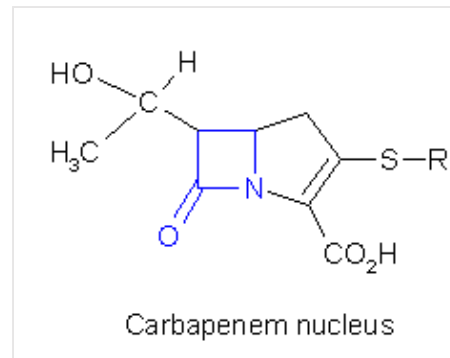
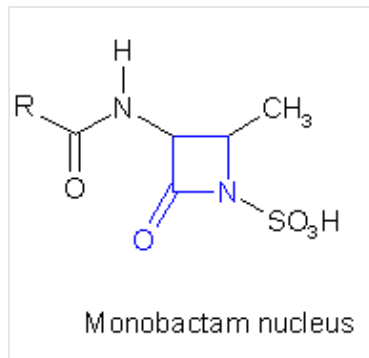
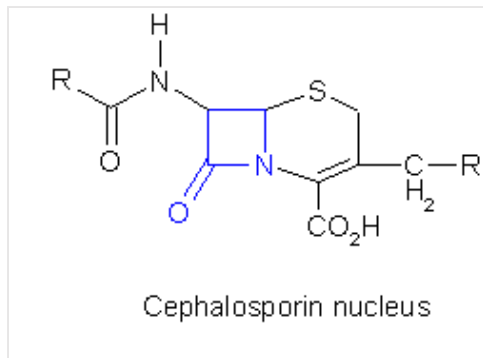
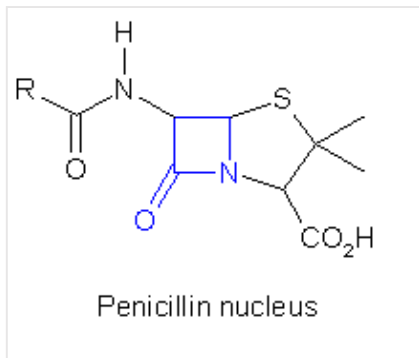
אנטיביוטיקות בעלות טווח פעולה רחב
נפוצות לשימוש ברפואה הומנית וווטרינרית



מנגנון העמידות הנפוץ ביותר בחיידקים - בטא לקטמאזות

• אנזימים שמפרקים את האנטיביוטיקה

• >1000 אנזימים שונים (<http://www.lahey.org/Studies/>)



Penicillinases

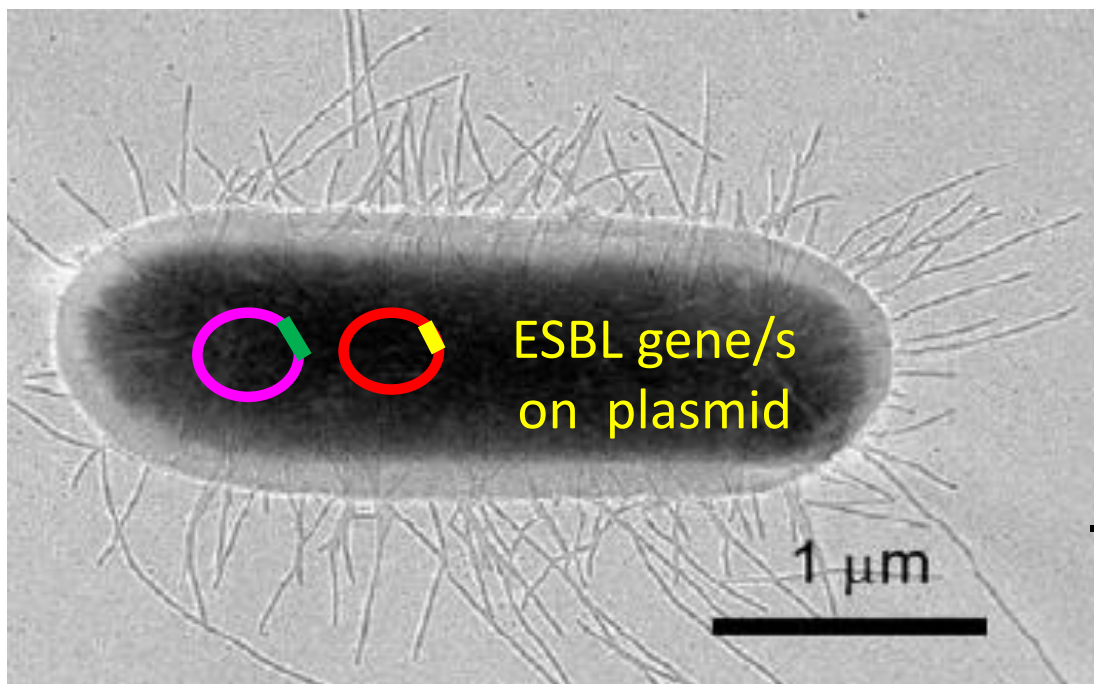
Cephalosporinases

Extended-spectrum β -lactamases

Carbapenemases

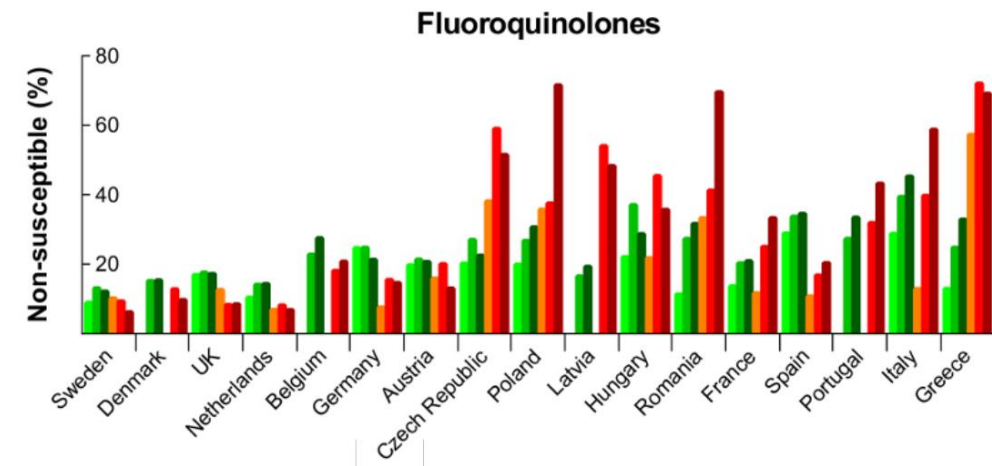
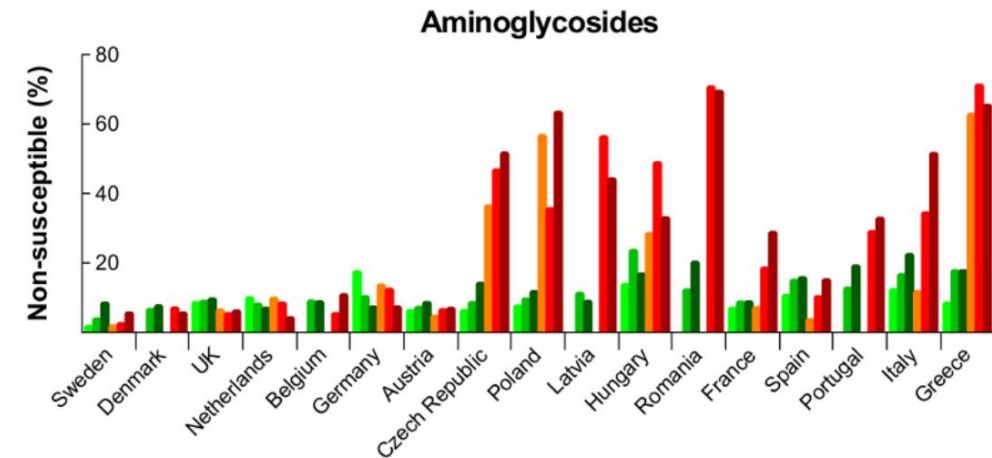
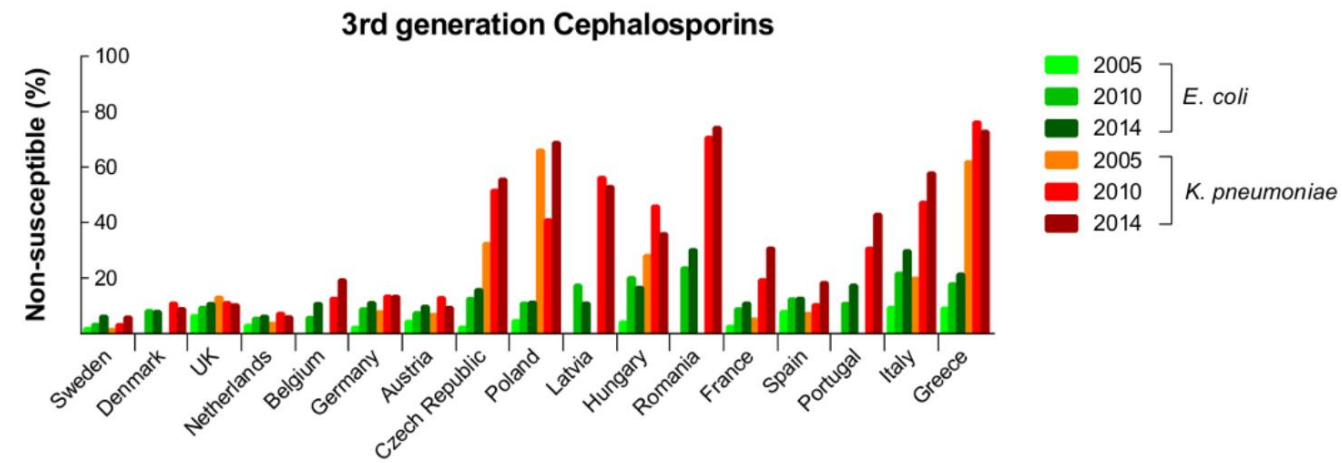
חיידקים אנטריים ESBL

- המינים העיקריים - *E. coli* ו-*Klebsiella pneumoniae*.
- יכולים לגרום מגוון זיהומים. נפוץ בבתי חולים.
- בבני אדם- האנזימים הנפוצים ביותר הם CTX-M.
- העמידות מקודדת על פלסמידים.
- בעלי יכולת העברה אופקית בין חיידקים ולסביבה.
- בקהילה- תחלואה ונשאות בעלייה בעשור האחרון....



ברפואה ההומנית: בעיה כלל עולמית של חיידקים ESBL

- היארעות גיאוגרפית שונה
- תחלואה אנדמית בארצות שונות באירופה.
- החיידקים מאופיינים בעמידות מרובה לאנטיביוטיקות שונות



פתוגניים המייצרים ESBL בעלי עמידות מרובה לאנטיביוטיקות

רגישות	MIC	אנטיביוטיקה
רגיש	16	Amikacin.....
יציב	≥ 32	Ampicillin.....
יציב	≥ 32	Amp/Sulbactan.....
יציב	≥ 64	Aztreonam.....
יציב	≥ 64	Cefazolin.....
יציב	≥ 64	Cefepime.....
יציב	≥ 64	Ceftazidime.....
יציב	≥ 64	Ceftriaxone.....
יציב	≥ 64	Cefuroxime Axetil..
יציב	≥ 64	Cefuroxime Sodium..
יציב	≥ 4	Ciprofloxacin.....
יציב	≥ 16	Gentamicin.....
רגיש	≤ 0.5	Imipenem.....
רגיש	≤ 0.25	Meropenem.....
יציב	≥ 128	Piperacillin.....
רגיש חלקית	64	Piperacillin/Taz...
יציב	≥ 16	Tobramycin
יציב	≥ 320	Trimeth/Sulfa.....
יציב	≥ 8	Levofloxacin.....
יציב	≥ 512	Nitrofurantoin

מה המצב בחיות
משק?

חיידקי מעיים ESBL בחיות משק

בעיקר נשאות אסימפטומטית

Swine



E. coli EU - <5%

Cattle



E. coli EU - 1.6%; US- 6%
Salmonella- US- 2.4-14.5%

Poultry



E. coli EU - 8.5% (0-26.4% Spain)

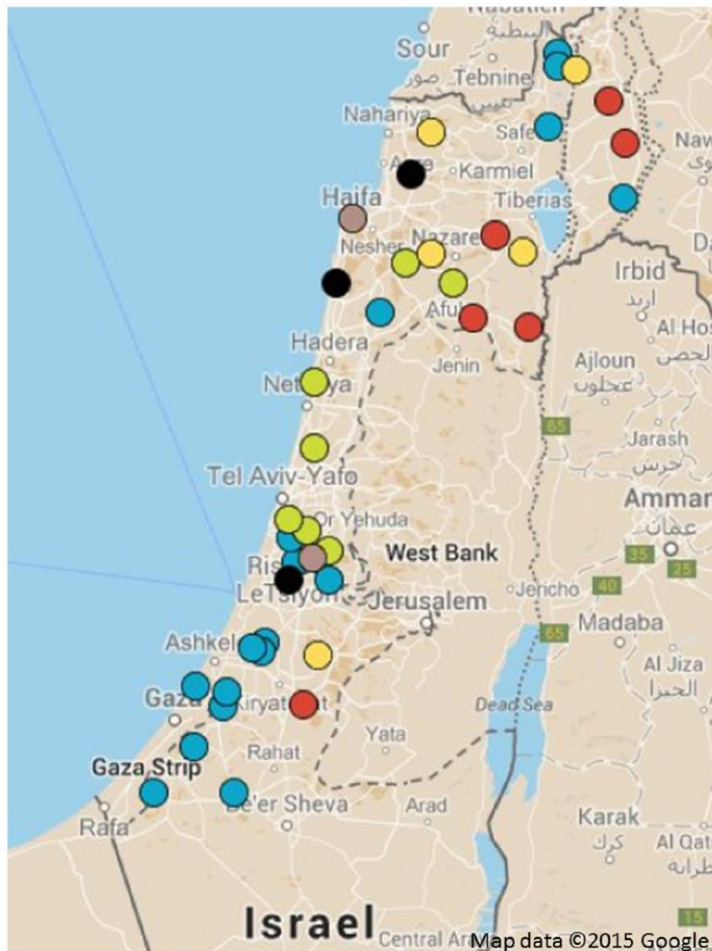
בישראל -

חיידקים אנטריים ESBL בחיות משק והעברה לבני אדם

- יכולים לגרום לתחלואה בבקר:
 - חלב בפרות עם mastitis בצרפת, תורכיה, סין. (20-25%)
- במקרים של נשאות אסימפטומטית/ דלקות עטין סאב-קליניות - בעיה של ניטור.
- עיקר הדיווחים על דמיון בין זני ESBL ופלסמידים משותפים בבני אדם ובחיות משק בעיקר מעופות.
- דיווחים על העברה מבקר בעיקר על-סמך דמיון פלסמידים (>85%) וגנים לעמידות:
 - UK, 2006-2010. בידודים מבני אדם הראו דמיון פלסמידים נושאי הגן CTX-M-14 מעופות ובקר.
 - צרפת, 2007-2009. דמיון פלסמידים נושאי הגן CTX-M-15.
 - קנדה 1999-2006. דמיון פלסמידים בין זנים הומניים לזנים מבקר.

מה קורה בישראל?

כחול- משקי חלב
ירוק- משקי פיתום

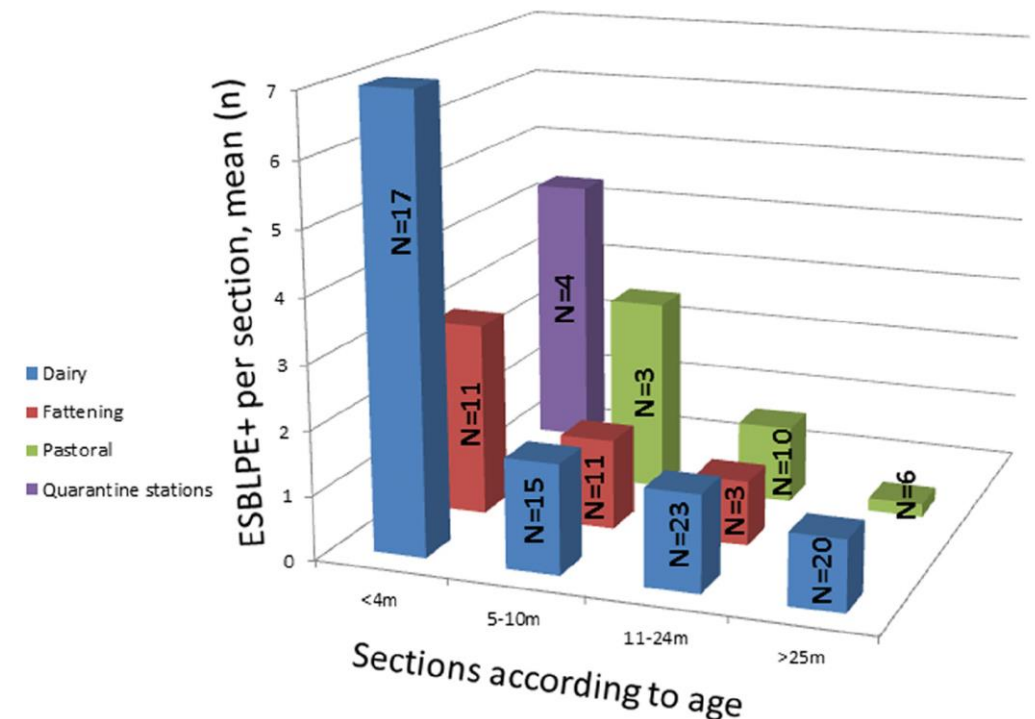


Prevalence, Risk Factors, and Transmission Dynamics of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*: a National Survey of Cattle Farms in Israel in 2013

Amos Adler,^a Na'ama Sturlesi,^b Noga Fallach,^a Deniz Zilberman-Barzilay,^a Omar Hussein,^a Shlomo E. Blum,^c Eyal Klement,^b Mitchell J. Schwaber,^a Yehuda Carmeli^a

National Center for Infection Control, Ministry of Health, Tel-Aviv, Israel^a; Koret School of Veterinary Medicine, Hebrew University, Rehovot, Israel^b; Kimron Veterinary Institute, Beit Dagan, Israel^c

- 40 חוות בכל הארץ
- דיגום של 1226 חיות
- שיעור נשאות- 23.7%
- בעיקר אי קולי
- נשאות בעיקר בעגלים ותלוייה בגיל.
- גורמי סיכון: צפיפות, חוסר פינוי רפש, היעדר מערכות קירור, טיפול פרופילקטי אנטיביוטי



ומה לגבי דמיון עם זני ESBL הומניים?

MICROBIAL DRUG RESISTANCE
Volume 00, Number 00, 2018
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/mdr.2017.0407

VETERINARY MICROBIOLOGY

Distinctiveness and Similarities Between Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolated from Cattle and the Community in Israel

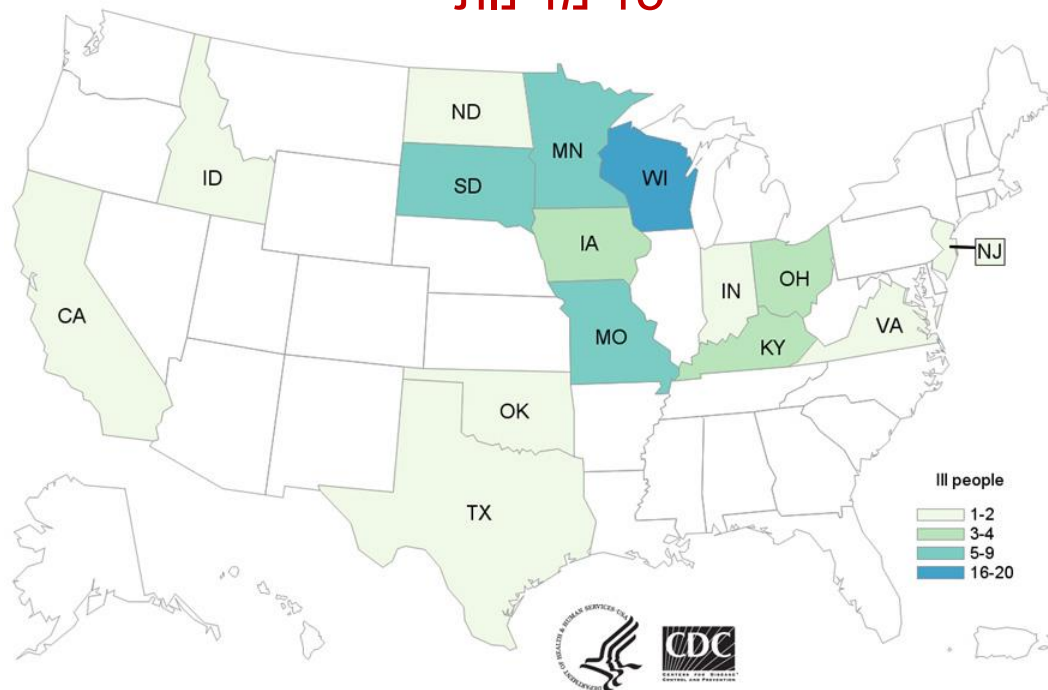
Ziv Lifshitz,¹ Na'ama Sturlesi,² Miriam Parizade,³ Shlomo E. Blum,⁴ Michal Gordon,⁵
Diana Taran,³ and Amos Adler^{1,6}

- נמצאו מגוון גדול של זני אי קולי גם בבקר וגם מתחלואה של UTI בבני אדם.
- הימצאות של קלונים הומניים שונים מהקלונים בבקר.
- נמצא דמיון רב בגנים של CTX-M-1 ESBL >70%.
- נמצא דמיון באלמנטים גנטיים IS1380 MGE או Tn3.

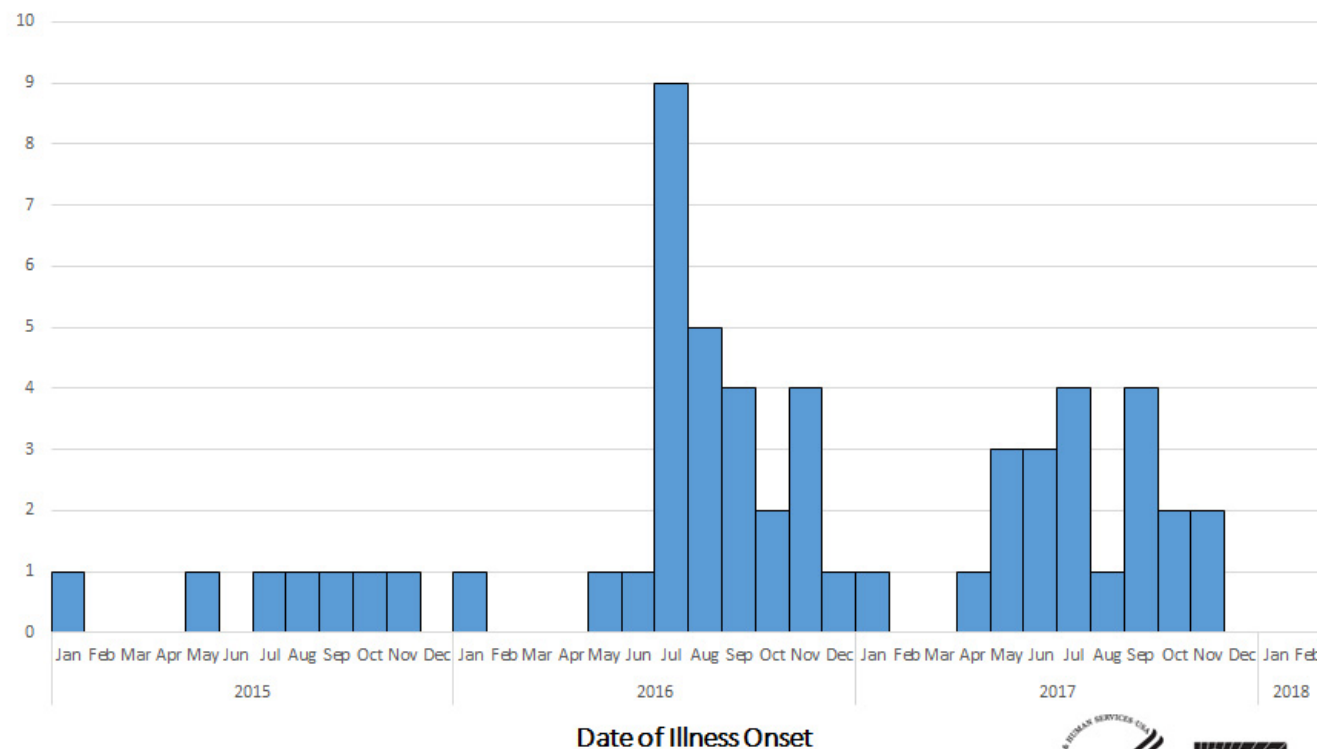
התפרצות של סלמונלה עמידה לאנטיביוטיקות מרובות שמקורה בעגלים לחלב

People infected with the outbreak strains of *Salmonella* Heidelberg Feb 2018 (n=56)

15 מדינות



Number of People



35% אנשים אושפזו.

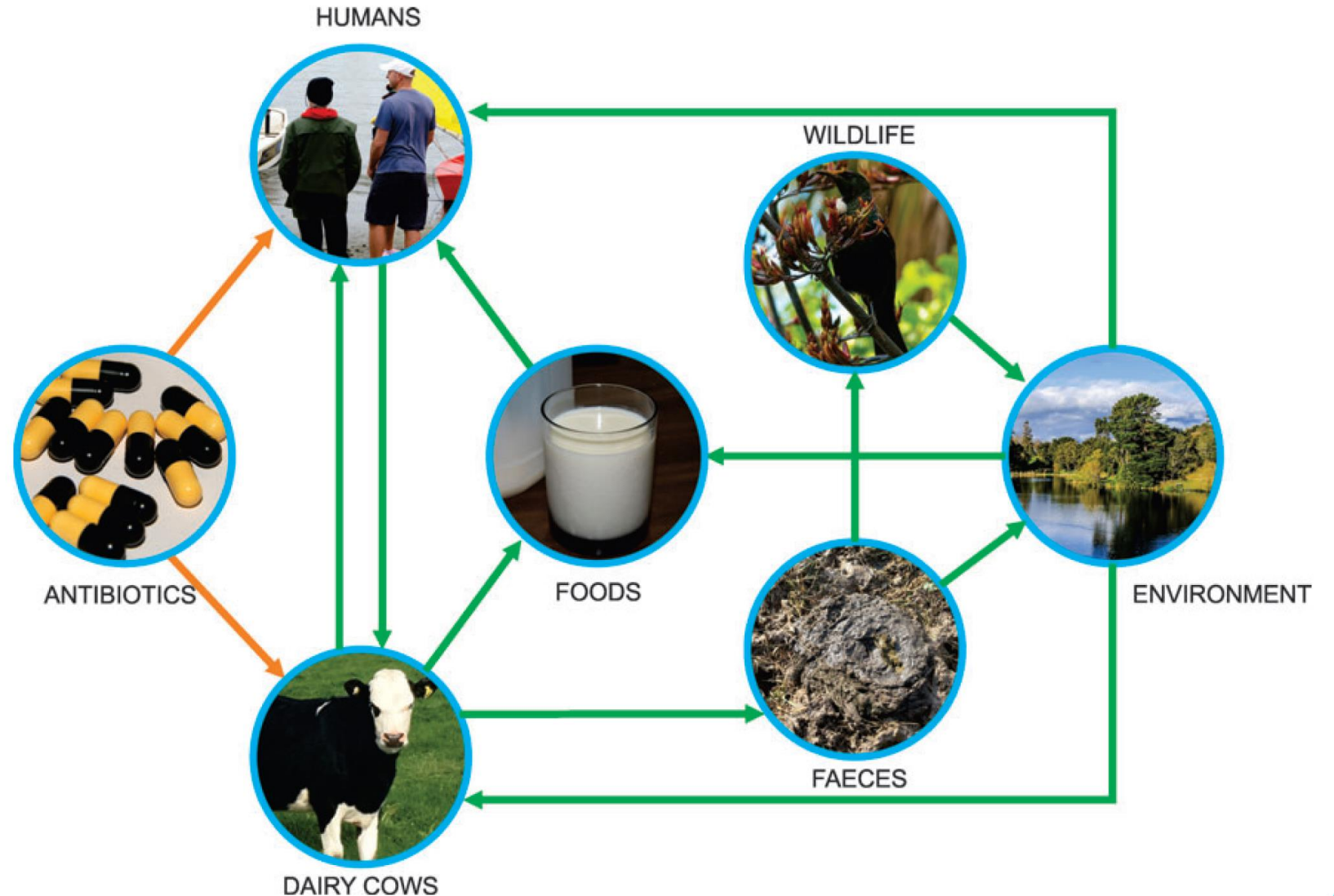
35% מהחולים- ילדים צעירים מתחת לגיל 5.

לא היו מקרי תמותה

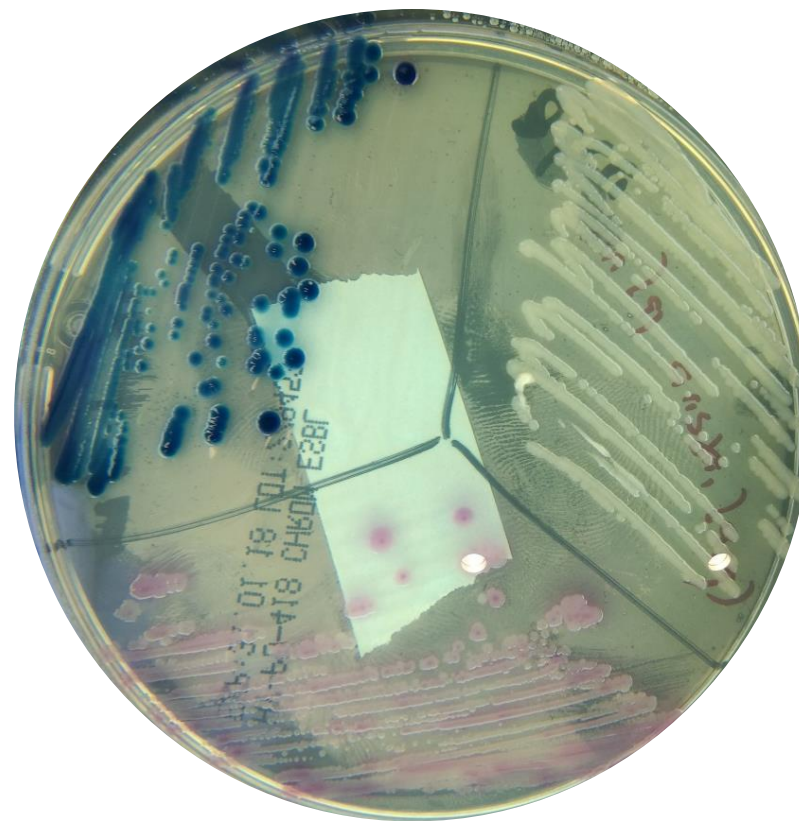
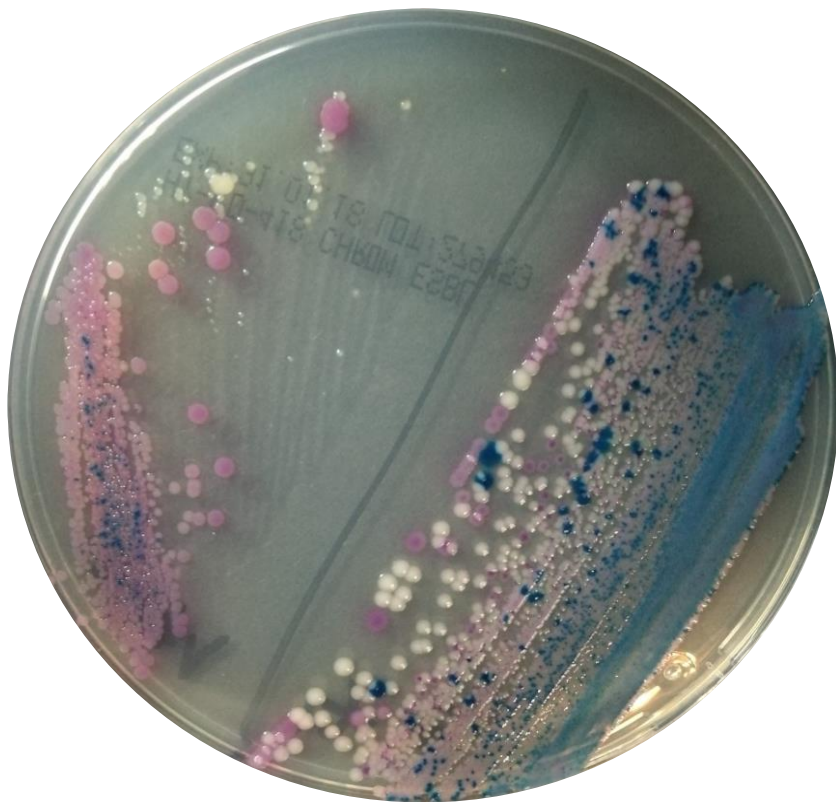
<https://www.cdc.gov/salmonella/heidelberg-11-16/index.html>



מסלולי העברה אפשריים של עמידות ESBL



נשאות של חיידקי ESBL בחיות מחמד בישראל



ד"ר ענת שניידרמן-טורבן (PhD)
זיו דור (MSc)

הופעה של עמידות XDR

- עמידות נרחבת מאד XDR.
- ייצור של אנזימים בעלי טווח פעולה רחב-קרבפנמאזות (CPE).
- אפשרויות טיפול מוגבלות ביותר.
- טיפול משולב (קוליסטין).
- בבני אדם- זיהומים מורכבים עם שיעורי תמותה מאד גבוהים (40%).

1: Klebsiella pneumoniae מיקרואור

רגישות	MIC	אנטיביוטיקה
יציב	>=64	Amikacin.....
יציב	>=32	Ampicillin.....
יציב	>=32	Amp/Sulbactan.....
יציב	>=64	Aztreonam.....
יציב	>=64	Cefazolin.....
יציב	>=64	Cefepime.....
יציב	>=64	Ceftazidime.....
יציב	>=64	Ceftriaxone.....
יציב	>=64	Cefuroxime Axetil.
יציב	>=64	Cefuroxime Sodium.
יציב	>=4	Ciprofloxacin.....
רגיש	4	Gentamicin.....
יציב	>=128	Piperacillin.....
יציב	>=128	Piperacillin/Taz..
יציב	>=16	Tobramycin
יציב	>=320	Trimeth/Sulfa.....
יציב	>=8	Levofloxacin.....
יציב	256	Nitrofurantoin
יציב		Imipenem.....
יציב		Meropenem.....

תפצה עולמית של חיידקים אנטריים עם עמידות מרובה (CPE)

- התפשטות של זנים
- העברה של פלסמידים
- העברה של גנים



Figure: Locations of participating sentinel hospitals

מה שיעור
הנשאות בחיות
משק/ בסביבה?

האם יש קרבפנמאזות בבקר לחלב?



אין שימוש בקרבפנמים בבקר. יש שימוש בצפלוספורינים

Emerging reports.....

- **Dairy cows in China** (He T. et al. Vet Microbiol. 2017)

169 cows (104 healthy, 65 mastitic)

Feces and raw milk samples

3 *E. coli* isolates producing **NDM** carbapenemase (1 co-existing with mcr-1)

- **Raw bovine milk in Lebanon** (Diab M. J. of Med. Microbiol. 2017)

High prevalence (30.2%) of ESBL-P (CTX-M-15) *K. pneumoniae*

and *E. coli* producing CTX-M-15

1- ESBL-P *K. pneumoniae* producing also **OXA-48** carbapenemase



הופעה של עמידות לקוליסטין

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study



Yi-Yun Liu*, Yang Wang*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohei Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Danxia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen

***mcr-1* gene in *E. coli* isolates from:**

- Raw meat - 78/523 samples (15%).
- Animals - 166/804 (21%).
- Human infections - 16/1322 samples (1%).

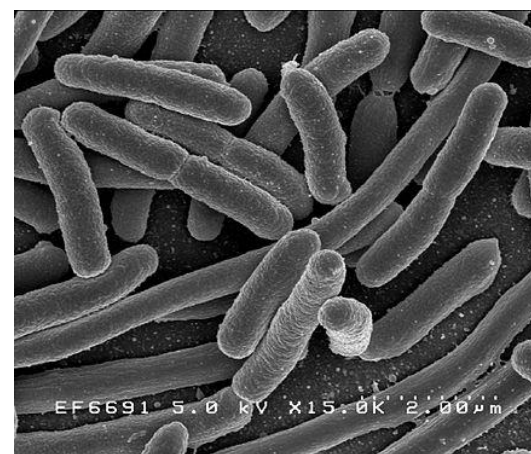
מה קורה בחיות
משק?

הגן mcr-1 - עמידות לקוליסטין

	Year	Positive isolates (%)/number of isolates
<i>Escherichia coli</i>		
Pigs at slaughter	All	166 (20.6%)/804
Pigs at slaughter	2012	31 (14.4%)/216
Pigs at slaughter	2013	68 (25.4%)/268
Pigs at slaughter	2014	67 (20.9%)/320
Retail meat	All	78 (14.9%)/523
Chicken	2011	10 (4.9%)/206
Pork	2011	3 (6.3%)/48
Chicken	2013	4 (25.0%)/16
Pork	2013	11 (22.9%)/48
Chicken	2014	21 (28.0%)/75
Pork	2014	29 (22.3%)/130
Inpatient	2014	13 (1.4%)/902
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
Inpatient	2014	3 (0.7%)/420

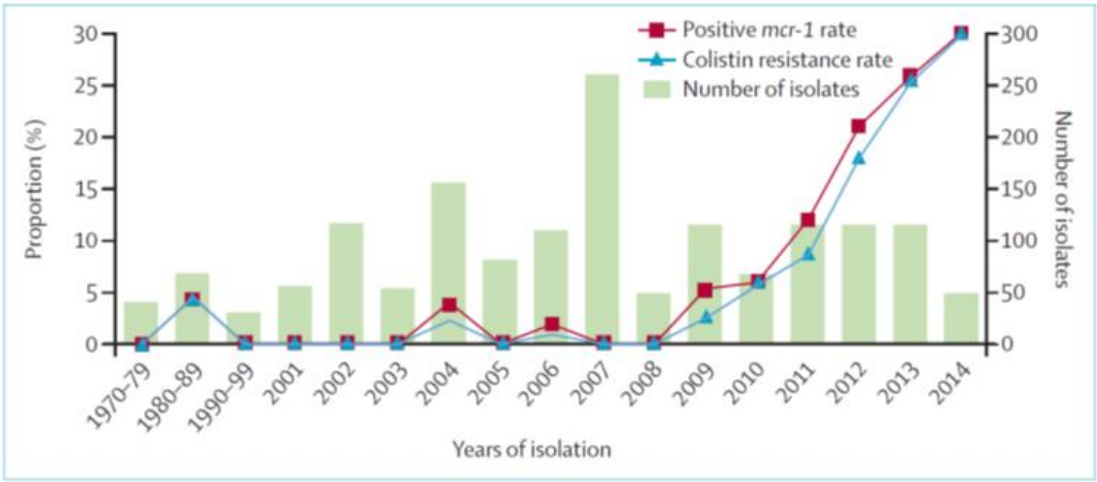
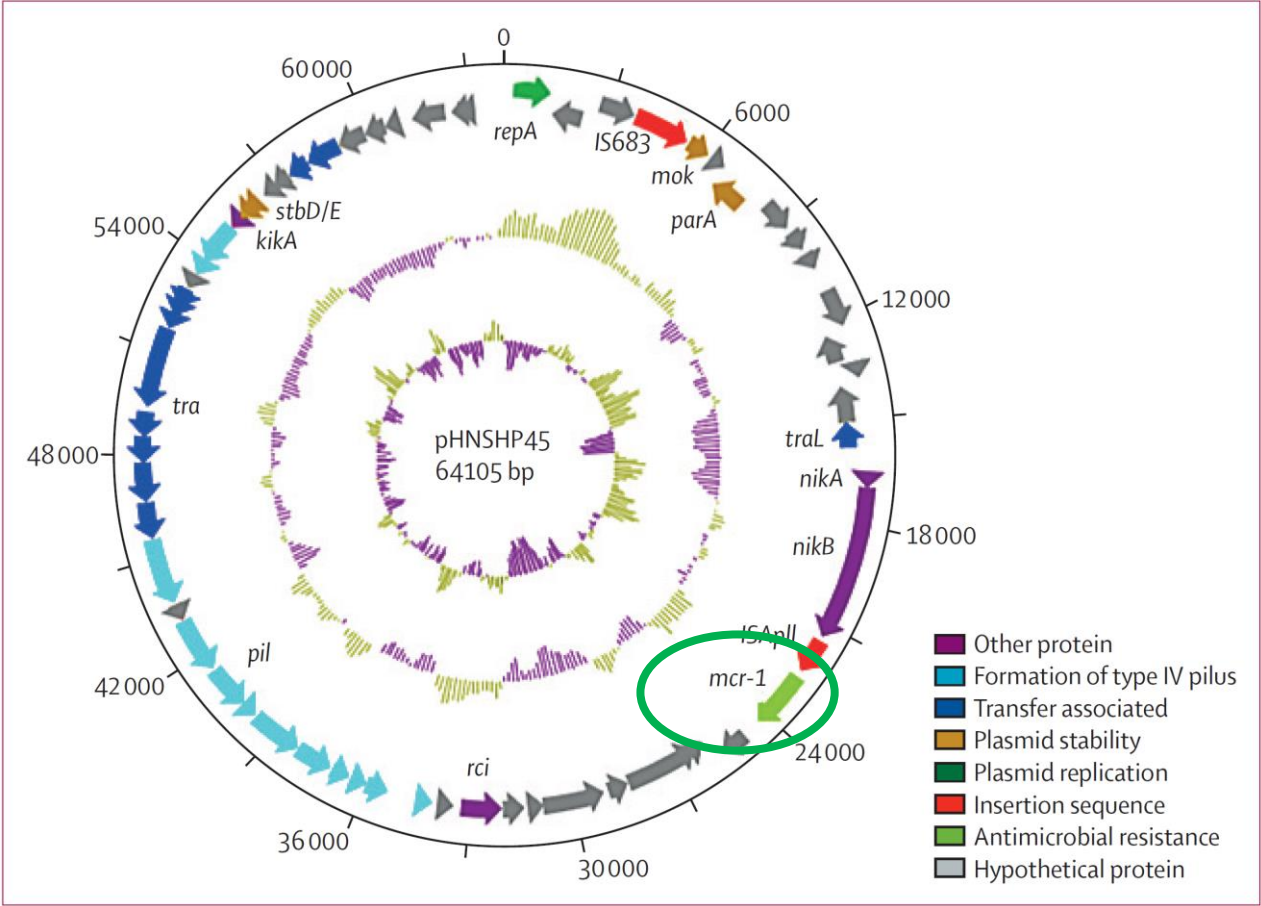
Table 2: Prevalence of colistin resistance gene *mcr-1* by origin

- זוהה לראשונה בחיידק אי קולי ב-2015.
- שיעור גבוה של הגן בזני אי קולי מחיות משק ובבשר.
- הגן מאד נפוץ בסין אבל מתפשט בכל העולם ולפתוגניים נוספים (קלבסיאלה, אנטרובקטר, סלמונלה)
- מקור הגן כנראה בעופות כתוצאה משימוש נרחב בקוליסטין והתפשט לבני אדם.



LiuYY. et al. The lancet Infectious Diseases 2016

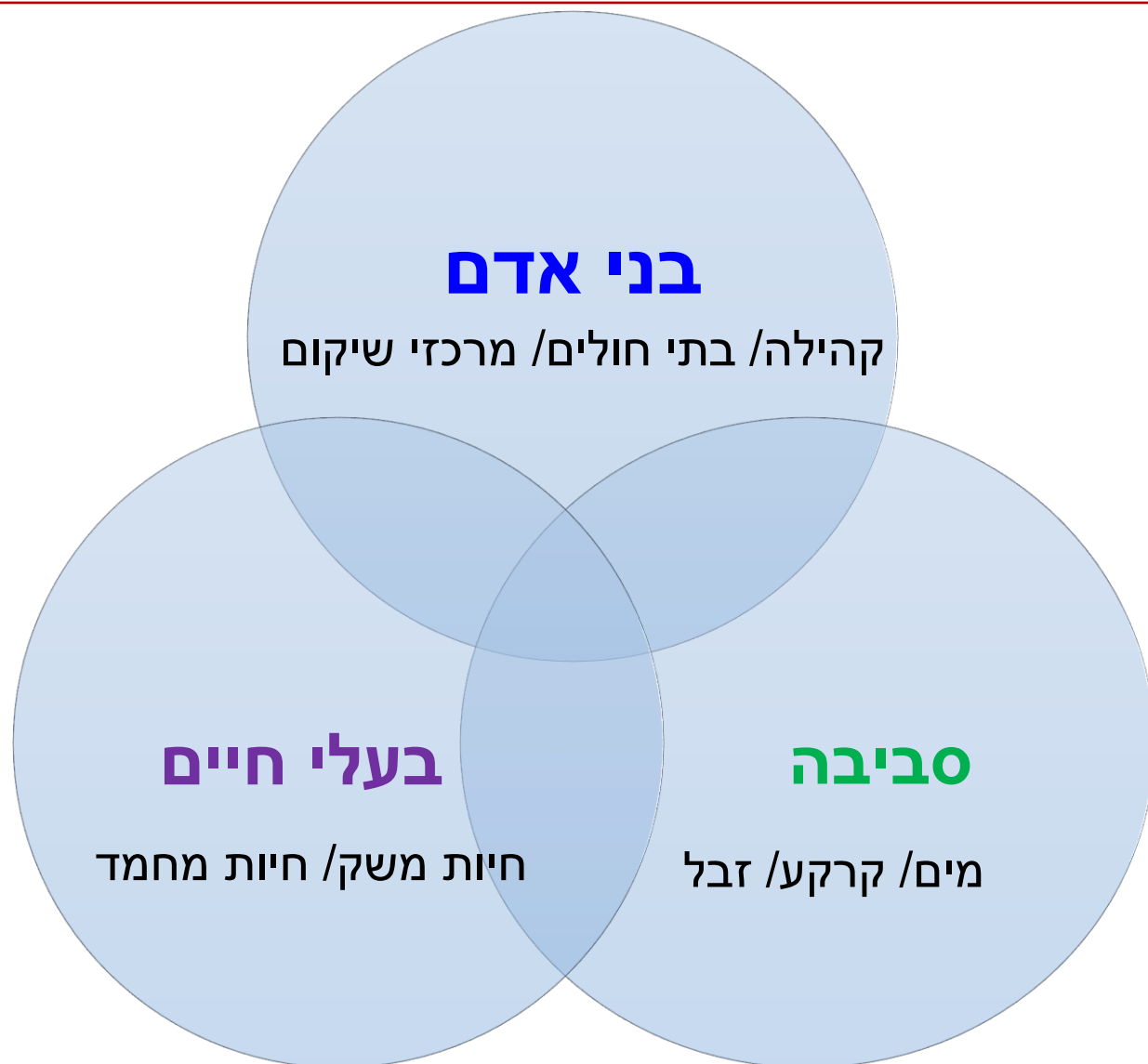
הבעיה: עמידות לקוליסטין מקודדת על פלסמידים שיכולים להתפשט



הגן הופיע לראשונה בשנות ה-80 עם השימוש הראשון בקוליסטין בחיות משק

רכישה של הפלסמיד בחיידקים עמידים גורמת לעמידות מלאה ולאתגר קליני רציני

עמידות לאנטיביוטיקה בראי בריאות אחת: האתגרים



- ✓ רישום של שימוש באנטיביוטיקות
- ✓ שיעורי נשאות באוכלוסיות שונות
- ✓ קשר בין טיפולים לנשאות
- ✓ שיעור תחלואה
- ✓ סוגי הפתוגנים
- ✓ פרופיל רגישות לאנטיביוטיקות
- ✓ גורמי סיכון לנשאות
- ✓ משך זמן נשאות
- ✓ מנגנוני עמידות
- ✓ WGS – ריצוף דנ"א לניטור התפשטות של גנים/פלסמידים/זנים מוצלחים

תודה על ההקשבה

