

第6.5章 水生动物抗微生物制剂耐药性风险分析

第6.5.1条

关于分析水生动物耐药性微生物导致水生动物卫生和人类卫生风险的建议

1. 引言

抗微生物制剂耐药性是一种受多种因素影响而自然产生的现象。然而，耐药性问题与任何环境中（包括人类和非人类）抗微生物制剂的使用有着内在联系。

与治疗和非治疗目的抗微生物制剂使用相关的耐药性导致耐药微生物的选择和传播，从而导致抗微生物制剂在动物和人类医学上的治疗效果降低。

2. 目的

就本章而言，风险分析的主要目标是为OIE成员提供一种透明、客观、有科学依据的方法，以针对水生动物抗微生物制剂使用而导致的耐药性选择和传播，评估和管理这一问题给人类与水生动物带来的卫生风险。

食品法典委员会《食源性抗微生物制剂耐药性风险分析准则》（CAC/GL77—2011）提供与非人类使用抗微生物制剂有关的食源性耐药性问题的指南。

3. 定义

本章中，危害指水生动物抗微生物制剂使用中而产生的耐药微生物或耐药决定子。这一定义反映了耐药性微生物对卫生造成不利影响的可能性，以及在微生物之间横向转移遗传决定子的可能性。危害可能产生的不利后果包括人类或水生动物可能暴露于耐药微生物而患病、抗微生物制剂疗效降低等。

本章中，水生动物卫生面临的风险指由于在水产养殖中使用抗菌剂而导致水生动物感染了产生耐药性的微生物，进而导致用于治疗水生动物疫病的抗微生物制剂疗效降低。

本章中，人类卫生面临的风险指人类感染在水生动物中使用抗菌剂而产生耐药性的微生物，导致用于治疗人类感染的抗微生物制剂疗效降低。

4. 风险分析步骤

本章所述的风险分析包括危害识别、风险评估、风险管理和风险交流。

本章阐述了风险分析各步骤需考虑的因素。这些因素并非详尽无遗，且并非所有因素都适用于所有情况。

5. 风险评估

应从以下方面评估因抗微生物制剂使用产生的耐药微生物给人类与水生动物卫生带来的风险：

- a) 使用抗微生物制剂导致出现耐药微生物的可能性，或耐药性在微生物间传递而产生耐药决定子传播的可能性；
- b) 人类和水生动物可能暴露于这些耐药微生物或耐药决定子的途径及其影响；
- c) 暴露后给人类和水生动物卫生带来的后果。

第2.1.3条所定义的风险评估总则对定性和定量风险评估均适用。

第6.5.2条

在水产养殖中进行抗微生物制剂耐药性风险分析需特别考虑的因素

1. 引言

水产养殖中的抗微生物制剂耐药性风险分析受到影响风险评估和风险管理各种因素的挑战，这些因素包括水产养殖的多样性、相对缺乏细菌培养及药敏实验方法、相对缺乏药物应用方面的信息，以及形成耐药微生物基因库及造成耐药决定子水平传播的潜在风险。

不过，与陆生动物生产相同，风险分析的基本原则（风险评估、风险管理、风险交流）为水产养殖提供了一个重要框架。

2. 数据需求

在风险评估数据收集计划的设计中，需特别注意考虑可能的混淆因素。

由于很多类型的水产养殖（特别是开放式养殖）都会与陆生动物生产及人类环境有交叉联系，所以应特别注意清晰界定需评估的风险。耐药微生物或耐药决定子的选择与传播可能与水生动物抗微生物制剂使用有关，也可能是附近陆生动物生产中使用抗微生物制剂或人类废水中存在抗微生物制剂的结果。

3. 水产养殖的多样性

养殖物种的范围、不同养殖系统的数量和类型、所用抗微生物制剂的范围及其用药途径都会影响风险评估，尤其是对传入的评估。因此，在对看似相似的水产养殖业进行类别划分时要格外谨慎。

风险管理备选方案的确定、选择和监控也受到水产养殖多样性的影响。

4. 缺少药敏实验的标准方法

目前，对于许多相关水产养殖物种都缺少药敏实验的标准方法，导致无法对特定风险进行定量分析。如有药敏实验标准方法，即应采用；如没有标准方法，则应采用详细说明了科学方法。

5. 缺少获准药品

批准用于水产养殖的抗微生物制剂数量很少，这给风险分析中的风险评估及风险管理带来了挑战。

收集和使用与风险评估相关的水产养殖所用抗微生物制剂的类型、数量的全面信息至关重要。在某些情况下，还应考虑对抗微生物制剂的合法额外使用、非医学指证使用及非法使用等方面的信息，详见本法典第6.3章。

一些水产养殖国家的获准药物数量少，加上管理及水生动物卫生基础设施不足等问题，给风险管理带来额外挑战。因此，风险管理方案应切合实际，并考虑在实施及遵从方面的能力问题。

在监测和监控计划方面，缺少获准药物这一问题意味着抗微生物制剂用量信息和数据收集不仅应考虑获准药物，还应考虑未获准药物的使用信息。

6. 形成宿主的潜在可能性（水平传递）

环境中的微生物是生物圈中耐药决定子的基础库，是人类医学及兽医学中所有抗微生物制剂耐药决定子的基本起源。耐药决定子出现的频率由内在的非人为因素决定，所有人类使用的抗微生物制剂，包括使用在水产养殖中，都有可能增加库的规模。

水产养殖中使用抗微生物制剂有可能导致环境中微生物耐药决定子频率增高的风险。这可能造成耐药决定子转移给能够感染人类、动物或水生动物的微生物的频率增加。这种风险的评估与管理极为复杂。传入评估及暴露评估的生物路径多种多样，目前尚无法提供具体准则。

第6.5.3条

人类卫生风险分析

1. 风险定义

由于在水生动物中使用抗微生物制剂而使微生物出现耐药性，导致用于治疗人类感染的抗微生物制剂失去疗效。

2. 危害

- 在水生动物抗微生物制剂使用中获得耐药性（包括多重耐药）的微生物；
- 通过在水生动物中使用抗微生物制剂获得耐药性的微生物而获得耐药决定子的微生物。

危害识别须考虑抗微生物制剂的种类或亚类，并结合本法典第6.5.1条第3点来理解。

3. 传入评估

传入评估指描述水生动物抗微生物制剂使用后耐药微生物或耐药性决定子传入特定环境的生物学途径，包括定性或定量地评估整个过程的发生率。传入评估描述在每组数量和时间特定条件下每种危害的传入概率。

传入评估应考虑下列因素：

- 抗微生物制剂治疗水生动物种类；
- 水产养殖体系（粗放养殖或集约化养殖、围网养殖、箱养、流水道式养殖、池塘等）；

- 水生动物治疗数量、年龄及地理分布；
- 适用或使用抗微生物制剂的目标水生动物种群的疫病流行情况；
- 抗微生物制剂使用趋势和水产养殖系统变化的数据；
- 潜在的药品额外使用或非正规使用的数据；
- 抗微生物制剂使用方法和给药途径；
- 给药方案（剂量、给药间隔和治疗持续时间）；
- 抗微生物制剂药代动力学与药效学；
- 感染部位与类型；
- 耐药微生物的生成；
- 水生动物物种中可能产生耐药性的病原体的流行情况；
- 耐药性直接或间接传递机制和途径；
- 毒力属性和耐药性之间潜在的联系；
- 与其他抗微生物制剂的交叉耐药性或协同耐药性；
- 通过监测水生动物、水生动物产品和废弃物获得耐药微生物趋势和发生率数据。

传入评估应考虑到以下混淆因素：

- 与水域环境受到陆地污染、饲料受污染或在捕捞后加工环节受污染的水生动物或水生动物产品相关的耐药微生物或耐药决定子。

4. 暴露评估

暴露评估针对因水生动物抗微生物制剂使用产生耐药微生物或释放出的耐药性决定子，描述人类暴露于其中的生物学途径，并估计暴露发生率。评定在特定暴露条件下（如数量、时间、频率、暴露持续时间、暴露途径、暴露人群其他特征等）已识别危害的暴露概率。

暴露评估应考虑下列因素：

- 人口统计数据，包括人口子群及饮食习惯，包括有关食物制备和储藏的传统与文化习俗；
- 食用时食品中耐药微生物的流行率；
- 食用时污染食品中的微生物含量；
- 耐药微生物对环境的污染程度；
- 耐药微生物及其耐药决定子在人类、水生动物和环境之间的传播；
- 食品微生物净化措施；
- 食品生产过程中（包括屠宰、加工、储藏、运输和零售）耐药微生物的存活力及传播；
- 废弃物处理操作及人类暴露于废弃物中耐药微生物或耐药决定子的可能性；
- 耐药微生物在人体内形成的能力；
- 正在考虑的微生物在人与人之间的传播；
- 耐药微生物向人类共生微生物及人畜共患病原体传递耐药性的能力；

- 人类医学所用的抗微生物制剂数量和类型；
- 药代动力学，如代谢、生物利用度和在肠道菌群中的分布；
- 从事水产养殖或加工业的工人直接接触耐药微生物的程度。

5. 后果评估

后果评估描述耐药微生物或耐药决定子暴露与暴露后果之间的关系。暴露与产生不利卫生或环境后果之间应存在一个因果过程，进而可能导致社会经济后果。后果评估描述某一特定暴露的潜在后果及其发生概率。

后果评估应考虑下列因素：

- 微生物剂量与随后宿主应答之间的相互作用；
- 暴露群或亚群的易感性变化；
- 抗微生物制剂疗效下降和相关费用（如疫病和住院）给人类卫生造成影响的变化及频率；
- 毒力属性和耐药性间的潜在联系；
- 因对食品安全性缺乏信心而引起的食品消费模式改变以及任何相关的次级风险；
- 对人类抗微生物制剂治疗的干扰；
- 抗微生物制剂在动物卫生和人类卫生中的重要性（参见OIE《重要兽用抗微生物制剂名录》及世界卫生组织《重要抗微生物制剂名录》）；
- 审议中的人类细菌性病原体耐药性发生率。

6. 风险估算

风险估算综合传入评估、暴露评估和后果评估的结果，总体评估危害相关风险。因此，风险估算应考虑从危害识别到产生不良后果的整个风险路径。

7. 风险管理

风险管理包括以下步骤：

a) 风险评价

风险评价指将风险估算中评估的风险与建议的风险管理措施所预期的风险降低进行比较的过程。

b) 备选方案评价

一系列风险管理备选方案可用于最大限度地减少抗微生物耐药性的发生和传播，包括监管和非监管选择，如制定水产养殖中使用抗微生物制剂的行业准则。

风险管理决定需充分考虑这些不同选择对人类卫生、水生动物卫生和福利的影响，并考虑经济因素和任何相关的环境问题。有效控制水生动物疫病可产生双重效益，即降低与细菌病原体 and 抗微生物制剂耐药性相关的人类卫生风险。

c) 实施

风险管理应制定一个实施计划，说明如何实施、由谁实施和何时实施。主管部门应确定

一个适当的监管框架和基础设施。

d) 监测和审查

应持续监测和审查风险管理备选方案，以确保达到目标。

8. 风险交流

应尽早促进与所有利益相关方的交流，并将其纳入风险分析的所有阶段。这将使包括风险管理在内的所有有关各方更好地了解风险管理方法。对风险交流应做好记录。

第6.5.4条

水生动物卫生风险分析

1. 风险定义

由于在水生动物中使用抗微生物制剂而使微生物出现耐药性，导致用于治疗水生动物感染的抗微生物制剂失去疗效。

2. 危害

- 在水生动物抗微生物制剂使用中獲得耐药性（包括多重耐药）的微生物；
 - 通过在水生动物中使用抗微生物制剂获得耐药性的微生物而获得耐药决定子的微生物。
- 危害识别须考虑到抗微生物制剂的种类或亚类，并结合本法典第6.5.1条第3点来理解。

3. 传入评估

传入评估应考虑下列因素：

- 抗微生物制剂治疗水生动物种类；
- 水产养殖体系（粗放养殖或集约化养殖、围网养殖、箱养、流水道式养殖、池塘等）；
- 水生动物治疗数量、年龄及地理分布、性别（如适用）；
- 适用或使用抗微生物制剂的目标水生动物种群的疫病流行情况；
- 抗微生物制剂使用或销售趋势以及水产养殖系统变化的数据；
- 潜在的药品额外使用或非正规使用的数据；
- 抗微生物制剂使用方法及给药途径；
- 给药方案（剂量、给药间隔和治疗持续时间）；
- 抗微生物制剂药代动力学与药效学；
- 感染部位与类型；
- 耐药微生物的生成；
- 水生动物物种中可能产生耐药性的病原体的流行情况；

- 耐药性直接或间接传递机制和途径；
- 与其他抗微生物制剂的交叉耐药性或协同耐药性；
- 通过监测水生动物、水生动物产品和废弃物获得耐药微生物趋势和发生率数据。

传入评估应考虑到以下混淆因素：

- 与水域环境受到陆地污染、饲料受污染或在捕捞后加工环节受污染的水生动物或水生动物产品相关的耐药微生物或耐药决定子。

4. 暴露评估

暴露评估应考虑下列因素：

- 在临诊发病及未发病的水生动物中耐药微生物的流行及趋势；
- 饲料和水生动物环境中耐药微生物的流行；
- 耐药微生物和耐药决定子在动物间（水生动物养殖操作和水生动物移动）的传播情况；
- 水生动物治疗数量或百分比；
- 水生动物中抗微生物制剂的用量和趋势；
- 耐药微生物的存活力和传播；
- 野生动物暴露于耐药微生物的情况；
- 废弃物处理操作及水生动物通过这些废弃物暴露于耐药微生物或耐药决定子的可能性；
- 耐药微生物定植水生动物的能力；
- 暴露于其他来源（如水、废水、废物污染等）耐药决定子的情况；
- 药代动力学，如代谢、生物利用度、相关菌群分布（考虑到对许多水生动物的肠道菌的作用可能是短暂的）；
- 耐药菌和耐药决定子在人类、水生动物与环境之间的传播。

5. 后果评估

后果评估应考虑下列因素：

- 微生物剂量与随后宿主应答之间的相互作用；
- 暴露群或亚群的易感性变化；
- 抗微生物制剂效力下降和相关费用给水生动物卫生造成影响的变化情况及频率；
- 毒力属性和耐药性间的潜在联系；
- 抗微生物制剂在动物卫生和人类卫生中的重要性（参见OIE《重要兽用抗微生物制剂名录》及世界卫生组织《重要抗微生物制剂名录》）；
- 耐药微生物导致的额外疫病负担；
- 耐药微生物导致的治疗失败次数；
- 传染性疫病的严重程度和持续时间的增加情况；
- 对水生动物福利造成的影响；

- 对水生动物卫生及生产所带来的经济影响及成本的估算；
- 与耐药微生物相关的死亡情况（年总死亡数、种群中随机成员或特定暴露程度较高的亚群成员年死亡率），并与同种水生动物由敏感微生物造成的死亡进行比较；
- 可供选择的抗微生物制剂疗法；
- 改用替代抗微生物制剂的潜在影响，如毒性可能增加的替代品。

6. 风险估算

风险估算综合传入评估、暴露评估和后果评估的结果，总体评估危害相关风险。因此，风险估算应考虑从危害识别到产生不良后果的整个风险路径。

7. 风险管理

参见上述第6.5.3条第7点有关规定。

8. 风险交流

参见上述第6.5.3条第8点有关规定。

注：于2015年首次通过。