

DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233812

· 译文 ·

世界卫生组织人类健康中抗微生物药物耐药性的全球优先研究议题

World Health Organization: Global priority research agenda for antimicrobial resistance in human health

刘 婷, 肖园园 译, 吴安华 校

(中南大学湘雅医院感染控制中心, 湖南 长沙 410008)

LIU Ting, XIAO Yuan-yuan, WU An-hua (Center for Healthcare-associated Infection Control, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[关键词] 抗微生物药物耐药; 感染预防和控制; 优先研究议程; 耐药结核分枝杆菌; 世界卫生组织细菌优先病原体; 世界卫生组织真菌优先病原体; 抗微生物药物管理

[Key words] antimicrobial resistance; infection prevention and control; priority research agenda; drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*; WHO bacterial priority pathogens; WHO fungal priority pathogens; antimicrobial drug management

[中国分类号] R181.3⁺2 R446.5

人类健康中的抗微生物药物耐药性全球研究议程确定了 40 个优先研究主题,旨在为 2030 年前的政策提供依据。

抗微生物药物耐药性对人类健康构成了巨大威胁,据估计,2019 年约有 495 万人的死亡与细菌耐药相关。2021 年全球新增耐利福平和耐多药结核病约 45 万例。此外,全球范围内侵袭性真菌感染正在增加,存在抗真菌药物耐药和诊断困难的挑战。由于耐药微生物感染的死亡率更高,这对低收入和中等收入国家都会造成一定程度的影响。

为减轻抗菌药物耐药性的影响,世界卫生组织于 2015 年启动了一项关于抗菌药物耐药性的全球行动计划,目标是减少耐药性感染的出现和传播。尽管人们意识到抗菌药物耐药性是一项需要采取紧急行动的全球威胁,但过去六年,在提高对抗菌药物耐药性的认识、监测抗菌药物使用、实施感染预防和控制方案,以及优化抗菌药物在人群中的使用等方面进展甚微。由于缺乏数据,包括按年龄、性别、社会经济地位和其他因素分类的数据,导致针对解决抗菌药物耐药性对不同人群的不均衡影响的成果有

限。此外,关于抗菌药物耐药性方面仍然存在大量的知识缺口,这进一步阻碍了基于有效循证来应对抗微生物药物耐药性。

制定抗微生物药物耐药性的优先研究议程,是指导决策者、研究人员、资助者、实施伙伴、行业和民间组织发现新证据,为抗微生物药物耐药性政策和干预措施提供信息,共同努力解决抗微生物药物耐药性问题至关重要的一个环节。

一、优先研究议程的目标

本研究议程的目标是根据《全球行动计划》的目标 2(即通过监测和研究加强知识和证据基础),确定并优先考虑对减轻人类卫生部门抗微生物药物耐药性影响最大的研究专题。该研究议程根据可持续发展目标的时间表,旨在 2030 年前促成研究,并激发科学界和资助者对以下四个方面的科学探讨和投资:包括耐药感染的流行病学和负担、预防感染和耐药性出现的战略、如何在低收入国家优化和最好地提供这些战略及优化诊断和抗菌药物使用。目前

[收稿日期] 2023-07-11

[作者简介] 刘婷(1998-),女(汉族),湖南省邵阳市人,硕士研究生,主要从事感染病学研究。

[通信作者] 吴安华 E-mail: 2812845125@qq.com

的优先研究专题清单应进一步转化为切实、具体的研究方案,以便于捐助者提供资金,并在资源有限的情况下可实施。

二、优先研究议程的范围

研究议程在全球范围内,重点关注人类健康领域的抗微生物药物耐药性,特别是世界卫生组织(WHO)细菌优先病原体 and 真菌优先病原体(如耳念珠菌、烟曲霉和新生隐球菌),以及耐药性结核分枝杆菌引起的感染,这些病原菌对抗菌药物耐药性至关重要。

三、优先研究议程是如何制定的?

本研究议程是通过与抗微生物药物耐药性多学科专家组密切合作改编的儿童健康和营养研究倡议方法而制定的。在准备阶段,基于过去 10 年发表的 3 000 篇文献,通过系统检索同行评议和灰色文献,确定了 2 340 个详细的知识不足。然后,根据以人为中心的解决抗微生物药物耐药性框架(抗微生物药物耐药性预防、诊断、治疗和护理),将这些知识不足绘制在经过调整后的儿童健康和营养研究倡议的知识矩阵上,其中包括四个研究领域(描述、交付、开发、发现)和三个主题,以确保涵盖不同类型的研究和主题。

基于外部抗微生物药物耐药性多学科专家组和 WHO 秘书处提供的技术投入,删除过时的研究专题,纳入新的相关专题,进一步将知识不足整合为 175 个研究专题。

在最后阶段,邀请外部专家组根据以下五个标准对 175 个研究主题进行评分:(1)填补关键知识空白;(2)到 2030 年的可回答性和可行性;(3)转化为政策的潜力;(4)减轻抗微生物药物耐药性的影响;(5)促进健康公平。根据自身经验和专业知识,专家们具体说明了评分中适用的收入背景(高收入或中低收入国家或两者)和人口视角(成人、儿童或两者)。基于 234 名专家的评分,计算每个研究主题的研究优先级得分。到 2030 年,对抗微生物药物耐药性的影响、填补关键知识空白和转化为政策的标准得分为 27%,健康公平和可回答性及可行性为 10%。对全球前 20% (35 个国家)以及中低收入国家的研究优先事项进行了审查和重复数据删除,并将其中一些合并为更广泛的研究主题,从而形成了 33 个细菌和真菌抗微生物药物耐药性研究优先议题和 7 个与耐药

结核分枝杆菌相关的研究优先议题。

四、抗微生物药物耐药性优先研究议题(涉及 5 个主题 11 个抗微生物药物耐药领域 40 项优先研究议题)

(一)预防

①水、环境卫生和个人卫生(water, sanitation and hygiene, WASH)

议题 1:研究干预措施的影响、贡献、效用、效力和成本效益,以确保在社区环境中安全管理水、环境卫生和个人卫生(包括手部卫生)和废物管理实践,从而减轻抗微生物药物耐药性的负担和驱动因素,如在中低收入国家滥用抗微生物药物治疗腹泻。

议题 2:研究医疗环境中与 WASH 相关的干预措施的实施策略(包括确保获得安全管理的水和卫生设施、安全的手卫生、安全的废物管理和环境清洁),并评估其在整个社会经济环境中对抗微生物药物耐药性医疗保健相关感染和抗菌药物处方的负担和耐药性传播的影响、可接受性、公平性和成本效益。

②感染预防与控制

议题 3:确定最有效、最具成本效益、最可接受和最可行的多模式感染预防控制策略(如手卫生、接触预防措施和患者隔离),以及其组成部分在减少不同地理和社会经济环境中由多重耐药病原体引起的不同类型的医疗保健相关感染方面的相对效果。

③免疫

议题 4:评估疫苗对预防耐药病原体的定植和感染(无论是否为疫苗的特定目标)的影响,以及对减少成人和儿童在整个社会经济环境中抗微生物药物的总体使用、医疗就诊事件和卫生系统成本的影响。

(二)诊断

④诊断和诊断学

议题 5:研究和评估快速床旁诊断试验(包括基于生物标志物的检验)和诊断算法,以区分细菌和病毒感染以及非感染综合征,这些检验和算法适用于资源有限的地区和不同的亚人群(包括儿童和新生儿)。

议题 6:研究和评估直接从阳性血培养瓶进行快速药敏试验和耐药性检测的表型和基因型方法,特别适用于中低收入国家。

议题 7:研究和评估可以用于分离、鉴定、抗菌药敏试验和/或检测细菌病原体耐药性的诊断试验(包括基于多重检测板的试验和使用新技术的试验),这些试验快速、(接近)床旁、经济,适用于资源有限的地区、不同亚人群和各种标本类型。

议题 8:研究和评估快速(接近)床旁诊断试验(包括抗原和基于多重检测板的试验),用于检测对抗微生物药物耐药性至关重要的 WHO 耐药真菌重点病原体(如耳念珠菌、烟曲霉和新生隐球菌),这些试验可用于资源有限的地区和不同的亚人群。

议题 9:研究和评估表型抗真菌药物敏感试验的临床实用性和诊断准确性(包括确定最小抑菌浓度截点和测试体外和体内抗真菌药物之间的协同作用)及其对临床结果的影响。

议题 10:研究和评估淋病奈瑟菌、抗菌药物耐药性检测的新型快速床旁分子和非分子检测以及最佳检测和筛选方法(包括自测)的效果及执行情况,以减少不恰当的抗微生物药物处方和抗微生物药物耐药性的出现。

(三) 治疗和护理

⑤ 抗菌药物管理

议题 11:研究单独或联合的抗微生物药物管理干预措施(如实施 WHO 可用级、慎用级、备用级抗微生物手册、指南、临床算法、教育和培训、审计和反馈),这些干预措施应针对具体情况,可行、可持续、有效且具有成本效益,以避免门诊和住院患者滥用抗微生物药物,尤其是在诊断能力有限的情况下。

议题 12:确定社区药房可行、有效和可推广的药剂师抗微生物药物分配策略和相关监管体制(例如奖励和惩罚措施),以改善社区,尤其是中低收入国家的抗微生物药物管理。

议题 13:针对成人和儿童的主要社区和医疗保健相关感染综合征,特别是在药物可用性、诊断能力和获得医疗保健服务可能有限的地区,研究优化经验性抗微生物治疗的标准和策略(如抗菌谱、剂量、开始的时间、降级和停止的时间),并权衡益处(如改善预后、降低成本)与潜在危害(如临床治疗失败、感染复发、耐药性出现、不良事件发生)。

⑥ 抗菌药物的使用和消耗

议题 14:确定最佳(可行、准确且具有成本效益的)的方法和指标,以监测社区和医疗机构中抗菌药物的使用和消耗,并确定适当的目标,以监测在减少不当抗菌药物使用和消耗方面取得的进展。

议题 15:利用按照性别、年龄、社会经济地位和亚人群分类的数据,确定各国以及社区和各医疗机构中适当和不适当处方、使用和消耗抗微生物药物(包括可用级、慎用级、备用级,AWaRe)的水平、模式、趋势和驱动因素,包括易受感染人群和共病人群[如人类免疫缺陷病毒(HIV)携带者、结核病患者和疟疾患者]。

议题 16:研究有效利用医疗机构和/或国家级抗菌药物消费和抗菌药物耐药性监测数据的最佳方法,为抗菌药物管理计划和治疗指南提供信息。

⑦ 抗菌药物

议题 17:研究有效安全的、基于新旧药物和联合用药的抗微生物药物治疗方案,特别是对产超广谱 β -内酰胺酶和/或耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌的治疗,并将抗菌药物耐药性的选择和传播风险降至最低,尤其是在儿童和其他易受感染的亚人群中。

议题 18:在不同的社会经济环境中研究针对耐药伤寒和非伤寒沙门菌感染(包括对头孢菌素和氟喹诺酮类耐药的病原体)的有效和安全的抗菌药物治疗方案。

议题 19:研究对引起新生儿和幼儿血流感染或败血症的革兰阴性细菌的有效和安全的经验性抗菌药物治疗方案(药物选择、药物组合、给药途径、剂量和持续时间),特别是在抗菌药物耐药性流行率高、诊断能力有限和抗菌药物可获得性较高的地区。

议题 20:在抗真菌药物耐药性日益增加或高度流行的地区,针对抗真菌药物耐药性至关重要的 WHO 真菌重点病原菌(如耳念珠菌、烟曲霉和新生隐球菌)引起的感染,研究对疗效、成本、安全性和治疗持续时间进行优化的抗真菌治疗方案。

议题 21:在抗菌药物耐药性不断增加的情况下,包括在易感人群(如 HIV 病毒携带者、孕妇和青少年)中,基于新的或现有的抗菌药物,研究治疗泌尿生殖系统和生殖系统外的性传播感染(如耐药淋病奈瑟菌和耐药生殖支原体)的有效和安全的方案。

(四) 交叉整合

⑧ 抗菌药物耐药性流行病学、负担和驱动因素

议题 22:利用按性别、年龄、社会经济地位和亚人群(如易受感染或患有共病的人群,如 HIV 病毒携带者、结核病患者和疟疾患者)以及不同的社会经济背景分类的数据,研究由 WHO 耐药细菌重点病原体引起社区获得性感染(呼吸道感染、泌尿道感染和血流感染)和医院相关感染(血流感染、泌尿道感染、手术部位感染和呼吸道感染)的患病率、发病率、死亡率、致残率和社会经济影响,特别是在低收入和中等收入国家。

议题 23:在跨地理与社会经济环境的易受感染的人群中,研究由 WHO 耐药真菌重点病原体(如耳念珠菌、烟曲霉和新生隐球菌)感染引起的患病率、发病率、致残率、死亡率和社会经济影响,确定并量化其感染途径和动态变化。

议题 24:研究结构和卫生系统因素(如医院微

生物群、卫生基础设施、废物管理、卫生支出、治理、资源分配、人口迁移、冲突和护理连续性中断)对各种社会经济背景下 WHO 细菌和真菌重点病原体在各种亚人群[包括易受感染的人群(如移民和难民)和患有合并症的人群]中的定植(细菌种群的选择、持续和传播或损失)和感染的关联、贡献和影响。

议题 25: 确定最佳(高效、有效且具有成本效益的)的监测方法,以生成关于 WHO 细菌和真菌优先病原体的流行病学和耐药性负担的准确可靠的数据(包括确定耐药性的基因型预测因素),在社区和医疗机构中,按性别、年龄和亚人群进行分类,这些数据在地方和国家层面具有相关性和可操作性,尤其是在中低收入国家。

议题 26: 评估在大规模用药中计划性使用抗菌药物对抗菌药物耐药性的短期和长期影响,重点关注低收入国家中的易感人群。

议题 27: 评估目前建议在诊断能力不一的环境中无症状的性传播感染(包括淋病奈瑟菌)的患者进行症候群性的性传播感染管理和治疗的公共卫生效益、成本、对不必要或不适当的抗菌药物处方的影响以及潜在的抗微生物药物耐药性后果。

⑨ 抗微生物药物耐药意识与教育

议题 28: 通过针对社会经济环境中的普通公众、年轻人、大众媒体、医疗保健提供者和决策者并让他们参与进来,确定最具成本-效益的行为改变干预措施,以缓解抗微生物药物耐药性的出现和传播。

⑩ 抗微生物药物耐药性相关的政策法规

议题 29: 评估国家层面上与抗微生物药物耐药性相关的政策和法规的实施情况,以及在不同社会经济背景下,这些政策和法规在缓解抗微生物药物耐药性和改善社区和医疗保健环境的健康状况的有效性。

议题 30: 研究可持续、最具成本-效益的执行国家政策、立法和条例的战略(包括可持续融资和最佳管理结构),以改善在不同的社会经济背景下社区和医疗保健环境中的感染预防、患者护理实践以及抗菌药物的使用。

议题 31: 确定在全球和国家或地区范围内减轻人类卫生部门抗微生物药物耐药性的最具成本-效益的干预措施,并确定投资的理由、成本、效益、可行性、可持续性和潜在回报,以实现最大效益。

议题 32: 研究将抗微生物药物耐药性干预措施纳入更广泛的健康、卫生筹资、发展、福利结构和国

家政策的策略,并评估其对减少抗微生物药物耐药性,提高卫生系统效率,减少人们的自付费用,改善诊断和抗微生物药物的公平获取和使用的影响。

议题 33: 研究现有的监管体制、营销激励措施(或不存在)和可持续筹资模式如何影响新的抗微生物药物的研发与应用,并确定有效的措施,使这些方法适应低收入国家,以提高成人和儿童的可获得性。

(五) 耐药结核病

① 预防

议题 34: 研究符合 WHO 首选产品特性标准的有效的预防结核病疫苗,证明其对预防感染、疾病和复发(复燃或再感染)的影响,从而预防或降低耐药结核病的发病率。

② 诊断

议题 35: 研究如何提高分子检测的诊断性能,从非呼吸道标本(包括儿童和青少年)中检测肺外和肺结核患者结核分枝杆菌的耐药性。

议题 36: 确定最佳的诊断和治疗提供模式,以提高不同地区和亚人群(如 HIV 病毒携带者、儿童和青少年以及囚犯)的耐药结核病检测和治疗的可行性、有效性、成本效益、可行性和可接受性,并评估其在人群水平上对减少耐药结核病的影响。

③ 治疗和护理

议题 37: 采用分层风险法,研究耐受性更好、剂量最佳、更有效、疗程更短的联合治疗方案,用于治疗所有形式的耐药结核病,包括易感人群(如儿童、孕妇、哺乳期妇女及 HIV 病毒携带者)。

议题 38: 为耐药结核病患者的接触者,特别是 WHO 指南中确定的结核病感染和疾病的高风险人群,以及符合条件的易感人群(如儿童、青少年、HIV 感染者和孕妇),确定最佳、最具成本-效益、最短持续时间和最安全的结核病预防治疗方案。

议题 39: 研究改善耐药结核病治疗结果的策略,这些患者具有已知的风险因素和共病情况(如艾滋病、营养不良、糖尿病、吸烟、酗酒和其他药物滥用以及心理健康障碍),以及不同地理和社会经济环境中的易感人群(如孕妇、哺乳期妇女、儿童、青少年和囚犯)。

议题 40: 研究目前使用的 WHO 推荐的耐药结核病治疗方案(包括与贝达喹啉、德拉马尼和/或普瑞玛尼的组合)对不同人群和环境中的患者预后和耐药结核病出现的有效性、安全性和耐受性,并确定治疗失败的原因。