

## 早期無症狀之人類免疫缺乏病毒感染病患開始抗反轉錄病毒藥物治療

人類免疫缺乏病毒經由破壞被感染者的CD4細胞來降低其免疫功能。過去研究指出這樣病患CD4細胞數量小於350時需開始治療，對於CD4細胞數量大於350是否需要治療尚未有共識。本文節錄一篇新英格蘭醫學期刊之隨機控制性研究，探討抗反轉錄病毒藥物使用於CD4細胞數量大於500的立即治療患者是否會較CD4細胞數量小於350的延遲治療患者有益處。主要終點評估(the primary end point)是包括兩種成分的複合結果(composite outcome)，其複合結果包括嚴重愛滋病與非愛滋病相關事件。比較兩組之間在這兩項相關事件有無差別。嚴重愛滋病相關事件定義為因愛滋病或愛滋病定義疾病死亡；嚴重非愛滋病相關事件定義為非因愛滋病或愛滋病定義疾病死亡，其中包括心臟血管疾病、末期腎病變、肝臟疾病或非愛滋病定義之癌症等。次要終點評估為嚴重愛滋病相關事件、非愛滋病相關事件、因任何原因死亡、第四等級事件及非因愛滋病造成之非預期住院。第四等級事件定義為非因愛滋病造成之可能危害生命之事件。

從2009年4月到2013年12月，此研究在35個國家215個地點收集4,685名病患並隨機分配成2,326名患者的立即治療組及2,359名患者的延遲治療組。這兩組病人基本資料分布相似；年齡中間值為36歲，其中27%為女性；CD4細胞數量中間值為651顆；愛滋病病毒量中間值為每毫升12759。平均追蹤時間為3年，追蹤時間中間值為2.8年(四分位距 2.1到3.9年)；其中23%的病人追蹤超過4年。

至2015年5月26日，接受藥物治療人數在立即治療者有98%，而在延遲治療組有48%。延遲治療組使用藥物治療時，患者CD4細胞數量平均中間值為408顆。此段追蹤時間內，立即治療組和延遲治療組分別有94%和28%接收治療。延遲治療組延遲治療時間平均中間值為3年。主要使用的抗反轉錄病毒藥物為tenofovir (兩組皆為89%)、emtricitabine (89%和88%)和efavirenz (73%和51%)。在開始治療時，病毒量在立即治療組比較低(每毫升13,462比上41,525)；但是在治療一年後兩組完全抑制病毒量比例相似(98%比上97%)。立即治療組平

均CD4數值在第一年就有顯著增加；相反於延遲治療組平均CD4數值第一年是減少的，但之後越來越多的病患開始接受治療後，其CD4值才逐漸穩定並開始稍微上升。這段追蹤的時間立即治療組的平均CD4數值是比延遲治療組高194顆。

複合主要終點評估事件立即治療組有42個事件，在延遲治療組有96個事件。評估風險比值，立即治療組相較於延遲治療組為0.43(95%信賴區間，0.30到0.62； $p<0.01$ )，且在整個追蹤期間是沒有明顯改變。進一步分析複合主要終點評估，立即治療組及延遲治療組最常見三個事件分別為心血管疾病(29%及15%)、非愛滋病定義之癌症(21%及19%)和結核病(14%及20%)。在立即治療組42個主要終點評估事件只有4個事件(10%)發生在服用抗反轉錄病毒藥物之前，而在延遲治療組96個主要終點評估事件卻有68個事件(71%)發生在服用抗反轉錄病毒藥物之前。

進一步比較兩組之間嚴重愛滋病相關事件、嚴重非愛滋病相關事件及任何原因死亡皆發現於立即治療組的風險比值是較低的(0.28、0.61和0.58)。最常見三個嚴重愛滋病相關事件(結核病、卡波西式肉瘤及惡性淋巴瘤)的風險比值皆發現於立即治療組的風險比值是較低的(0.29、0.09和0.3)。大部分的結核事件皆發生在非洲(26件中的16件)。最常見兩個嚴重非愛滋病相關事件(非愛滋病定義

之癌症及心血管疾病)，在立即及延遲組的風險比值分別為0.50(95%信賴區間，0.22到1.11； $p=0.09$ )及0.84(95%信賴區間，0.39到1.81； $p=0.65$ )，其中大部分事件發生在澳洲、歐洲、以色列及美國(27件癌症中的22件及26件心血管疾病的19件)。若把愛滋病定義及非愛滋病定義之癌症一起來做比較，立即治療組比延遲治療組的風險比值為0.36(95%信賴區間，0.19到0.66； $p=0.001$ )有症狀第四等級事件在兩組都有73個病人出現(風險比值為1.01；95%信賴區間，0.73到1.39； $p=0.97$ )。非因愛滋病進展造成之非預期住院事件，立即治療組有262位病人而延遲治療組有287位病人，相較之下立即治療風險比值為0.91(95%信賴區間，0.77到1.08； $p=0.28$ )。分析複合終點評估事件內最常見第四等級事件、非預期住院或死亡事件發現細菌感染比率在立即治療組是有明顯減少( $p=0.002$ )；其他常見事件的比率在兩組是沒有差別的。利用複合終點評估事件(其中包括第四等級事件、非預期住院及主要終點評估事件)來評估對於臨床是否有益處，其中在立即治療組有295位病人而延遲治療組有355位病人經歷過以上事件，風險比值為0.82(95%信賴區間，0.71到0.96； $p=0.01$ )。16個未預期及未預期嚴重副作用發生在接受抗反轉錄病毒藥物治療的病人。

研究族群根據其進入此研究的特性被分成次群組分析，其特性包括

人口測量及其他嚴重愛滋病與非愛滋病相關危險因子。在全部次群組的分析，風險比值都持續顯示在立即治療組是較好的。

在這兩組中，主要事件大部分發生於CD4大於500，其中於立即治療組42位病人中有37位(88%；0.6/每100人年)，而於延遲治療組96位病人中有57位(59%；1.1/每100人年)。在CD4數大於500的病人，追蹤時間在立即治療組合和延遲治療組的比率分別為94%和72%。在這段追蹤時間，抗反轉錄病毒藥物治療的使用在立即治療組累積起來占了95%人年而在延遲治療組累積起來占了27%人年。在延遲治療組，於此段追蹤時間內只有4%病人的CD4數量是低於350顆的。

這個大型國際性隨機研究發現未接受藥物治療愛滋病病患立即治療(CD4>500)比延遲治療(CD4<350)較有益處。此篇研究發現立即治療組不論在嚴重愛滋病或非愛滋病相關疾病，在這樣的策略下都是有益處的，且不受年紀、性別、地區、CD4數量、病毒量或嚴重非愛滋病危險因子的影響。相對於此篇研究，過去一些隨機研究所收集的病人雖然也在比較早期跟延遲治療，但是其研究的CD4數量界定值為250或200顆。此篇研究，立即使用抗反轉錄病毒藥物治療從許多結果來看是有益且安全的，其中也包括非愛滋病相關事件。結果亦指出感染人類免疫缺乏病毒患者不管其CD4高低都應該接受治療。儘管主

要終點評估事件的風險在立即治療組是大幅減少的，進一步分析次群組發現大部分次群組的絕對差異是相當微小的，這代表說有些低風險的患者會選擇延遲藥物治療。相反的，有些病患想藉由接收藥物治療來減少傳染給他人的風險。在設計這樣的研究時，作者假設立即治療組對於嚴重愛滋病相關疾病會比嚴重非愛滋病相關疾病來的有所益處。確實此研究指出在嚴重愛滋病相關事件，於立即治療組相對減少了72%嚴重愛滋病相關事件風險，其中大部分是減少結核病感染、卡波希式肉瘤及惡性淋巴瘤；而對於嚴重非愛滋病相關事件，於立即治療組也相對減少了39%的風險，其中大部分是非愛滋病定義之癌症。主要終點評估事件包含抗反轉錄病毒藥物所引起之潛在性的嚴重正負影響，其中在立即治療組並沒有發現不安全的事件。兩組之間的第四等級事件和未預期住院發生的次數是相似的。許多的愛滋與非愛滋相關事件發生在CD4數量較高的病患。而本篇研究指出即使是在CD4高於500的患者接受治療都是有所幫助的，這也進一步說明在此類患者給予藥物治療有部分益處是因藥物的使用改變了其CD4細胞的表面標記和非其數量。

這樣的研究也有所限制性。嚴重非愛滋病相關狀況主要事件比率是比預期的要偏低，再加上在延遲治療組的提早結束都會影響其分析效力；也因此對於立即治療在嚴重非愛滋病

事件如心血管疾病的風險性是否有影響受到了限制，進一步的追縱這一群年輕世代也可以進一步了解其相關聯性。雖然這篇研究是一篇相對時間較長的研究，但是相對於一輩子服用藥物患者，三年的時間還是太短了。所以在未來對於這樣長時間治療的患者，要評估其服藥風險跟好處。

總結來說，此篇研究發現早期給予抗反轉錄病毒藥物對於感染人類免疫缺乏病毒，不管其CD4數量是多少，都是有明顯幫助的。而進一步的也可以降低病毒傳播給其他正常人的風險。

**【譯者評】**愛滋病患者何時開始要治療一直有許多爭議，雖然何大一博士早期即提出對於這樣的患者治療需早期且強效(hit hard and early)，但早期並無許多研究可以輔助這樣的觀點。使用抗病毒藥物的時機，從早期發病或CD4<200才治療到CIPRA HT-001 trial[2]問世後，抗病毒藥物治療的時機才建議更改為CD4<350即治療。NA-ACCORD[3]世代研究發現CD4介於350-500時治療比小於350治療時有較低的死亡風險；接下來的兩個隨機型研究SMART trial[4]和HPTN-052[5]更加證實在感染免疫缺乏病毒病患於CD4<500即開始治療是有幫助的。至於CD4>500的感染病患是不是需要立即治療，世界各國的準則都不一也沒有共識。本篇START研究出現後，即建議愛滋病病患在

CD4>500即可開始接受抗反轉錄病毒藥物，也間接證實了當初何大一博士的理論—早期且強效的治療對於這樣的病患是有益處。[北市聯醫陽明院區 賴新豪/顏永豐 摘評]

## 參考文獻

- 1 Group ISS, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015 ; 373: 795-807.
- 2 Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010 ; 363: 257-65.
- 3 Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009 ; 360: 1815-26.
- 4 Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study G, Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, et al. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis* 2008 ; 197: 1145-55.
- 5 Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014 ; 14: 281-90.