

暴露前預防和抗反轉錄藥物的抗藥性： HIV 預防的代價？

隨著我們對 HIV 的認識，目前主要有四個大型的隨機性、對照的臨床試驗在探討暴露前預防 (PrEP)。對高風險的族群使用暴露前預防的抗反轉錄藥物在兩個大型的研究 (Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa (CAPRISA) 004; Pre-Exposure Prophylaxis Initiative (iPrEx)) 得到極大的成功。而在其他兩個臨床研究 (TDF2 and Partners PrEP trials) 也得到正面的結果。雖然在 CAPRISA 的研究中並沒有發現有對 tenofovir 產生抗藥性，但在 iPrEx 的試驗中，有兩個未一開始就發現的急性 HIV 感染者在經過每日預防性用藥 tenofovir-emtricitabine 後，對 emtricitabine 產生抗藥。而在 TDF2 的研究中也同樣發現到對 tenofovir 及 emtricitabine 都同時抗藥的個案。

Emtricitabine 和 lamivudine 的突變位於 methionine to isoleucine (M184I) or valine (M184V) [1]，而 Tenofovir 的突變位置在 K65R and K70E/G。而 Emtricitabine 和 lamivudine 產生 M184V 突變的速度比 Tenofovir 產生

K65R 或 K70E/G 突變得速度還快。單獨使用 Emtricitabine 15 天，約有 1/5 的人會產生 M184V 的突變[2]。另外服藥的順從性也是造成容易產生突變的因子之一。在 iPrEx 研究中，36 個血清陽轉的病人中 34 個有樣本可以送藥理上的分析，其中只有 3 個在他們的血漿或是周邊血單核球中可以偵測得到藥物濃度。同樣的，在 CAPRISA 研究中，相較於未感染 HIV 者其生殖道分泌物中有 83% 可以偵測到 Tenofovir，在 HIV 感染者只有 36% 可以測到藥物濃度[3]。深入探討可以發現配合度很好的參與者不易得到突變且感染 HIV 的風險跟著下降，配合度不好者易得到 HIV 但不易得到突變。介於這兩類中間的族群最易得到抗藥性。

雖然暴露前預防 (PrEP) 對 HIV 防治上帶來令人驚艷的結果，但我們還是要審慎評估其可能帶來的長期風險。若預防新感染帶來的好處被抗藥性的產生以及喪失主要的治療選擇所抵銷，那麼暴露前預防 (PrEP) 的弊就大於利。另外我們也要找哪一類的病

人能夠得到最好的保護以及能夠遵行藥物順從性。

【譯者評】HIV 感染的控制需要的不僅僅是藥物上的進步，更重要的是危險因子的控制以及風險的監控。如果針對高風險族群僅依賴像 CAPRISA 所使用的 Tenofovir 陰道凝膠，或是 iPrEx 所使用的每日口服 emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate 藥錠，而不加強服藥順從性以及風險的管制的話，恐怕會對 HIV 的治療帶來莫大的災難。**【高雄榮民總醫院 李雋元 摘評】**

參考文獻

1. Hurt CB, Eron JJ Jr, Cohen MS: Pre-exposure prophylaxis and antiretroviral resistance: HIV prevention at a cost? *Clin Infect Dis* 2011;53:1265-70.
2. Boucher CA, Cammack N, Schipper P, et al: High-level resistance to (-) enantiomeric 2#-deoxy-3#-thiacytidine in vitro is due to one amino acid substitution in the catalytic site of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2231-4.
3. Rousseau FS, Kahn JO, Thompson M, et al: Prototype trial design for rapid dose selection of antiretroviral drugs: an example using emtricitabine (Coviracil). *J Antimicrob Chemother* 2001;48:507-13.
4. Kashuba AD, Abdool Karim SS, Kraft E, et al: Do systemic and genital tract tenofovir concentrations predict HIV seroconversion in the CAPRISA 004 tenofovir gel trial? In: 18th International AIDS Conference. Vienna, Austria, 2010.