

# 愛滋病毒感染者使用抗病毒藥物 抑制失敗後治療藥物之選擇

林德宇 王甯祺

三軍總醫院 內科部感染科

自從高效能抗愛滋病毒治療開始廣泛使用後，已將過去普遍致死的愛滋病毒感染，變成長期、可處理的慢性疾病。但是，即使長期服藥將血液中的病毒量降低到現有儀器偵測極限以下，現有的藥物治療仍然無法完全根除體內的愛滋病毒。部分感染者服藥不規則，容易導致病毒產生抗藥性，造成治療的困難。本文將帶領讀者了解愛滋病抗病毒藥物的種類、愛滋病毒產生抗藥性的機轉、實驗室測定抗藥性的方法，以及初次藥物治療失敗時新處方藥物選擇原則，希望能讓從事傳染病通報與感染管制的醫療同仁能深入了解愛滋病毒與抗藥性現況及初次藥物治療失敗時新處方選擇之規範。（**感控雜誌 2022:32:179-189**）

**關鍵詞：** 人類免疫缺乏病毒、愛滋病毒抗藥性機轉、抗藥性趨勢

## 前 言

愛滋病是人類安全中健康安全最重要議題，台灣第一例愛滋病毒感染是在 1984 年間診斷，之後逐年增加。根據疾病管制署的通報資料，本國愛滋病毒感染者截至 110 年 12 月已累積通報 42,263 例本國籍個

案，其中已發展為愛滋病累積個案共有 20,345 例。男與男之間的性行為已經成為感染愛滋病毒最主要的途徑。高效能抗愛滋病毒治療 (highly active antiretroviral therapy, HAART 或 combination antiretroviral therapy, cART)，俗稱「雞尾酒療法」，1997 年開始正式在台灣使用。其組合至

民國 111 年 3 月 1 日受理  
民國 111 年 4 月 21 日接受刊載

通訊作者：林德宇  
通訊地址：台北市內湖區成功路二段325號  
連絡電話：(02) 8792-7257

DOI: 10.6526/ICJ.202206\_32(3).0004

中華民國 111 年 6 月第三十二卷三期

少三種抗愛滋病毒藥物，以達到有效控制愛滋病毒感染者的血漿病毒量 (plasma HIV RNA load, PVL)、提高 CD4 淋巴球數，大幅降低病患發生愛滋病毒感染相關的伺機性感染 (opportunistic infections) 與死亡的風險，並且減少愛滋病毒的傳播。

現有用於治療 HIV 感染的藥物分為下列五大類[1]：

一、核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs)，他們作用在 DNA 鏈的 terminators，抑制病毒的 RNA genome 反轉錄成為 DNA，而這過程在病毒生活週期 (life cycle) 的早期是個極重要的步驟。

二、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NNRTIs)，與反轉錄酶結合並抑制反轉錄酶功能；反轉錄酶會促成反轉錄 (reverse transcription) 將愛滋病毒的 RNA 轉變為 DNA，接著才能產生蛋白質與下一代的病毒 RNA。

三、蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs)，主要作用在病毒的蛋白酶 (protease)，蛋白酶功能在切割先驅蛋白質 (precursor protein) (gag 與 gag-pol)，蛋白酶抑制劑使病毒顆粒內核 (inner core) 組裝的時候無法完成。

四、嵌入酶抑制劑 (integrase strand transfer inhibitors, INSTIs)，主要作用機轉為阻斷愛滋病毒核酸嵌入

酶活性，進而抑制愛滋病毒的 cDNA 嵌合至人類細胞的 DNA。

五、融合抑制劑 (fusion inhibitors)，主要作用在阻止愛滋病毒穿入目標細胞 CD4 淋巴球。

目前針對初次治療，使用疾管署規範含多種藥物的單一顆的處方組合，除非是感染多重抗藥病毒，否則只要病患定期服藥 1 到 2 個月後，血漿中病毒量會較服藥前下降百倍到千倍；服藥 6 個月後，血漿中病毒量會低於 50 copies/ml。如果在服藥 6 個月後，病毒量仍檢測得到，需要留意病人是否遵照配合飲食服用的建議、是否規則服藥，或併用營養品、治療腸胃潰瘍藥物等。此時病毒量升高，病毒可能對於服用中的藥物產生抗藥性。此時，臨床醫師須協同個案管理師和知悉病患病情的家人或朋友，一起了解病患的藥物順從性和可能影響順從性的原因。同時，要確認是否已經治療失敗。造成治療失敗的原因可分成三大部分：

一、病人服藥順從性不佳：影響順從性的合併症 (如成癮物質濫用、精神健康障礙、神經認知障礙)；忘記回診時間；住處不穩定或其他社會心理因素；中斷或間歇服用抗愛滋病毒藥物；抗病毒藥物的費用和可負擔性；藥丸顆數和給藥頻率等。

二、愛滋病毒的相關因素：由目前或過去的抗藥性測試發現被感染或產生抗藥性病毒株；之前的治療失敗；較高的治療前愛滋病毒量。

三、抗愛滋病毒藥物處方相關因素：不理想的藥物動力學（藥物吸收或代謝）；不理想的抗病毒效果；對抗基因抗藥突變的屏障低；由於先前暴露於不理想的處方（如單一療法；兩個核苷酸反轉錄酶抑制劑的治療；或是在過去治療失敗更換藥物時，一次只更換一個有效藥物）而導致藥效降低；搭配食物使用或空腹的需求（影響吸收）；與其他藥物的相互作用與不良反應；或處方錯誤等。

由於三合一雞尾酒療法比使用單一病毒抑制劑更能有效地抑制宿主內病毒複製，新的抗病毒藥物不僅副作用較過去的藥物低，對於提高愛滋病患的存活率與生活品質療效更好。但是，在服用藥物過程中，可能因為病毒快速產生變異、病人沒有定時服藥或藥物交互作用等因素，病毒會在患者體內衍生出抗藥性病毒株。這些抗藥性病毒株的產生，會使患者體內的病毒無法被完全地抑制，進而嚴重地影響到治療的效果。更嚴重的是這些抗藥性病毒株的產生後，會因為繼續傳播造成原生抗藥性病毒株的流行。而這些被傳播抗藥性病毒株所感染的病人，其接受藥物療法的成效，比被一般無抗藥性病毒株所感染的病人為差。更嚴重的是這些抗藥性病毒株，會因為病患不採取安全性行為，造成抗藥性病毒株的傳播與流行。

## 抗藥性的發生

HIV 病毒在感染者體內以極高的速度複製，估計每天產生數十億病毒顆粒[2]。複製過程中反轉錄步驟的突變發生率很高，因而造就了病毒的多樣性[3]，基因的突變造成序列的改變進而產生氨基酸的取代，改變了蛋白質的組成與結構最終改變反轉錄酶，蛋白酶或嵌合酶，也可能改變結合蛋白和包膜蛋白，而導致不同種類的藥物抗藥性。病毒抗藥性分成下列二種：

### 獲得性抗藥 (Acquired resistance)

當感染者服藥穩定病毒量測不到，則 HIV 病毒複製不足，無法以高頻率複製引起突變造成多樣性；反之當病人服藥不穩定，HIV 病毒會先大量複製並開始出現多樣性繼而產生突變，病毒的眾多突變中具有抗藥性的病毒株將具有適應性優勢 (fitness advantage)，成為不穩定服藥患者體內的主要病毒株 (dominate quasi-species)，病人後續因抗藥性病毒的坐大而治療失敗，這種抗藥性來自於演化的優勢稱為獲得性抗藥 (acquired resistance) [4]。

### 傳播性抗藥 (transmitted resistance)

另一種情況則是感染者最初所感染的 HIV 病毒即具有抗藥性，稱為傳播性抗藥 (transmitted resistance)。

## 抗病毒藥物抗藥性的作用機轉

### 一、對於核苷酸反轉錄酶抑制劑 (NRTIs) 的抗藥性

Nucleoside analogues 與 nucleotide analogues 經由反轉錄酶而阻止病毒 DNA 的合成。在 cellular kinases 磷酸化 (phosphorylation) 之後，這些複合物經由反轉錄酶混入病毒 DNA 的初期鏈結中。因為這些藥物缺乏 3' hydroxyl group，沒有額外的 nucleotides 能夠連結上它們，就會終止病毒 DNA 的合成。HIV 對這些藥物具抗藥性有兩個不同機轉：破壞此類似物 analogue 加入 DNA 過程和從早終止的 DNA 鏈結移除此 analogue [5-6]。

1. 破壞此類似物 analogue 加入 DNA 過程：

在反轉錄酶的幾個基因缺陷或是基因缺陷群，藉由選擇性破壞反轉錄酶將 analogue 帶入 DNA 的能力，能夠促成抗藥性的產生。它們基本上包括 M184V，Q151M complex、以及 K65R 的突變。M184V 突變機制是藉由加強辨別能力 (discrimination)。加強辨別能力 (discrimination) 的抗藥性突變會讓反轉錄酶優先選擇細胞中天然的脫氧核糖核酸 (deoxynucleotides)，減少 NRTI 三磷酸酯 (NRTI - triphosphate) 摻入至 DNA 複製鏈中。M184V 突變包括在反轉錄酶的位置 184 處用 valine 取代原本的 methionine，M184V 突變

會引起對 lamivudine 或 emtricitabine 的高度抗藥，對 abacavir 的低度抗藥性，但是會增強對 tenofovir alafenamide (TAF)，tenofovir disoproxil fumarate (TDF)，及 zidovudine 的敏感性 (hypersensitivity) [7]。而 Q151M complex 的突變群常會發生於含有 stavudine (d4T) 與 didanosine (ddI) 的藥物組合治療失敗後的病人。K65R 突變也是經由加強辨別能力產生，K65R 的基因突變，愈來愈常見於接受過 nucleoside 或是 nucleotide analogues 治療而失敗的病人身上，尤其當此處方中含有 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 或 abacavir (ABC) 的時候；造成除了 zidovudine (AZT；ZDV) 以外大部分 analogues 的抗藥性。

2. 從 terminated DNA chain 上移除 analogue：

一群基因缺陷突變 (thymidine analogue mutations, TAMs) 藉由 ATP-或 pyrophosphate 促成，將 nucleoside analogues 從終端 terminated DNA 鏈的 3' 端移除而產生抗藥性。ATP 與磷酸 pyrophosphate，thymidine analogue 突變後的反轉錄酶促使它們進入到接近已結合 analogue 的地方。在這個位置，ATP 或是 pyrophosphate 能夠攻擊連結 analogue 與 DNA 的 phosphodiester 鏈結，造成 analogue 的移除。TAMs 發生於選擇壓力下，例如 zidovudine (ZDV)、stavudine，並且藉由此機制賦予交叉抗藥性以

影響隨後使用的 TDF、abacavir 和 didanosine [8]。

## 二、對非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (NNRTIs) 的抗藥性

NNRTIs 的藥理作用在反轉錄酶 (reverse transcriptase) 上，NNRTIs 結合反轉錄酶的疏水區域 (hydrophobic pocket)，結合後改變酵素的功能，藉由非競爭性抑制改變反轉錄酶功能來阻止 HIV 複製[9]，許多第一代的 NNRTI 藥物在結構忍受度上較低，所以只要 NNRTI 的目標疏水結合位產生點突變，就會對藥物效果產生很大的影響，像是降低結合率而造成抗藥性。由於抗藥性的產生只需要點突變發生，所以極易在體內發展，例如使用單劑量的 nevirapine (NVP)。在第一代 NNRTI (NVP 和 efavirenz) 的選擇壓力，最常見的突變位為 K103N (位於疏水結合位邊緣) 和 Y181C (疏水結合位內)，這些突變通過改變疏水結合位、芳香環的堆積與增加空間位阻來影響分子間的交互作用[10]。

第二代的 NNRTIs 展現出更高的遺傳屏障，可保留活性來抵抗常見的 NNRTIs 抗藥性，常見的有：rilpivirine (RPV)、etravirine，以 RPV 為例，它能在 K103N 突變點存在的情況下保留活性。增加下一代的 NNRTIs 與反轉錄酶的結合效率以及結合的靈活性，可以有效增強這個藥物類別的適應性。

## 三、對蛋白酶抑制劑 (PIs) 的抗藥性

蛋白酶抑制劑 (PIs) 結合後造成抑制蛋白酶，蛋白酶具有裂解 Gag 和 Gag-Pol 前體蛋白 (precursor proteins) 的功能，因此抑制蛋白酶會影響正常切割過程 (cleavage process)，導致多種酵素的生成受到影響[11]。蛋白酶抑制劑的抗藥性需要多個突變才能顯著影響藥物的病毒治療反應[12]。一般而言，蛋白酶抑制劑都歸類於至少中或高抗藥屏障 (medium or high genetic barrier) 的藥物[13]。其中 darunavir/ritonavir (cobicistat) 有最高的抗藥屏障，其次是 lopinavir-ritonavir，最後是 atazanavir。

## 四、對嵌入酶抑制劑 (integrase inhibitor) 的抗藥性

嵌合酶抑制劑 (INSTI) 的藥物作用是干擾 HIV DNA 插入宿主 DNA [14]。HIV 嵌合到宿主 DNA 中的複雜過程涉及多個步驟，而 INSTI 涉入其中一個關鍵步驟：阻止 HIV 的 DNA 藉由 HIV 嵌合酶轉移而嵌入宿主 DNA。HIV 嵌合酶是由 288 個胺基酸所構成的蛋白質，分為 C 端結構域、N 端結構域和催化核心結構域 (catalytic core domain) 組成的。大多數 INSTI 抗藥性突變發生在催化核心結構域嵌合酶活性位點附近[15]，INSTI 抗藥性突變可以藉由積累少量或輔助的突變，從而提高整體抗藥性程度。

第一代 INSTIs 產生抗藥性的起

始途徑不同，大多數突變發生在整合酶的活化位，使其抑制與 INSTI 結合。其抗藥性的產生主要在三個不同的位置，分別是 Q148, N155, and Y143。在此藥物長期失效時，可觀察到這三種突變會和其他的突變結合[16]，而這些突變影響病毒的適應性，且常被發現是補償性調控被抑制的整合酶活性的二次突變。

目前已被批准使用的三種 INSTI 藥物中，屬於第一代的 raltegravir (RAL) 與 elvitegravir (EVG) 展現出對抗藥性有較低的遺傳屏障，且在排除抗藥性產生後會在 RAL 及 EVG 之間切換的可能性的情況下，當突變產生時，可能會產生交互抗藥性的情形[17]。INSTI 的第二代藥物—Dolutegravir (DTG)，其具有多種模式對抗抗藥性以及更高的遺傳屏障，只要在少數的代謝路徑中有被鑑定出抗藥性。而 DTG 優於其他 INSTI 藥物的原因，可能是基於其有較高的效價強度，能夠延長和整合酶的結合時間及降低具有 DTG 抗藥性之病毒的複製能力[18]。

Bictegravir 與 dolutegravir 同為第二代的嵌合酶抑制劑，同樣具有較高的高抗藥屏障[19]。體外數據顯示，bictegravir 對多種 INSTI 抗藥病毒株保持活性。具體來說，bictegravir 對於以下常見的單一個嵌合酶突變 (92Q, T97A, Y143C/R, Q148R 和 N155H) 保持良好的活性 (敏感性降低不到 2 倍)。

## 愛滋病藥物抗藥性的檢驗方法

一般鑑定抗藥性病毒株的方法，可分為表現型檢測 (phenotypic assay) 及基因型檢測 (genotypic assay) [20]。表現型的分析，是經由細胞培養的方法分離病毒，再以類似細菌檢測藥物感受性實驗 (drug susceptibility test) 的方式來鑑定藥物的抗藥性。但是目前抗藥性表現型之測試，在不同實驗室間仍無一套標準與共識，此外表現型分析實驗之再現性也一直為人所垢病，需在生物安全第三級實驗室操作，且操作實驗需要用活病毒，故既耗費成本又耗時。此外，病患體內原生病毒群體中若僅存在少量的抗藥性病毒，表現型分析因靈敏度不足，也難以顯示正確抗藥性的結果。目前全球最常使用檢測 HIV-1 抗藥性病毒株的方法為基因序列分析。基因序列的分析是利用病毒基因定序方法，直接與病毒抗藥性相關之病毒基因上的變化，藉由分析經治療無效的病人檢體及細胞培養產生的抗藥性病毒株，已經陸續發現許多與抗藥性相關的基因變異。

新一代的技術，如等位基因特異性 PCR (allele-specific PCR)，單基因組 (single-genome) 和超深度測序 (ultra-deep sequencing)，是用來評估目前標準檢測無法檢測到少數族群的抗藥性。這些測試目前尚無法廣泛使用，但有助於我們對 HIV 抗藥性的了解。此外，新的 HIV 基因型抗

藥性分析方法 (GenoSure Archive)，是由全血中感染細胞的 DNA 放大，然後採用次世代定序 Next Generation Sequencing (NGS) 技術分析已存入細胞的前 HIV 病毒之 DNA，用於檢測不到病毒量或病毒量極低的患者 [21]。

目前常用的資料庫有下列三項：

a. 史丹佛大學 HIV 抗藥性數據庫 (Stanford University HIV Drug Resistance Database)：免費網站提供有關 HIV 抗藥性各式各樣的資料，最重要的網站同時提供基因型抗藥演算法

b. 國家 HIV 臨床醫師諮詢中心：HIV/AIDS 處置 (National HIV Clinician Consultation Center: HIV/AIDS Management)：此網站提供免費服務可以讓臨床醫師諮詢有關 HIV 臨床照顧各個方面的專家協助，包括評估和處置病毒治療失敗以及對 HIV 基因型抗藥測試的解釋。

c. 美國國際 HIV 學會 IAS-USA：抗藥性突變數據 [International AIDS Society-USA (IAS-USA): Drug Resistance Mutation Figures]: IAS-USA 定期更新發布簡明版的 HIV 抗藥性基因突變綱要，包括每種突變對藥物的影響。HIV 抗藥性突變圖和附註釋提供了有關 HIV 抗藥性突變相關知識的圖示概覽。(https://www.iasusa.org/resources/hiv-drugresistance-mutations/)

目前的抗藥性檢測有明顯的局

限性，需要瞭解其限制有助於正確解讀結果。例如，基因型和表型抗藥性分析均分析了主要的 HIV 病毒株 (優勢病毒株)，因此可能無法檢測到少數的突變株，可能出現在以下幾種情況：

(1) 突變株剛剛開始出現，它們的數量很少

(2) 停止抗病毒治療，野生株病毒具生長優勢而掩蓋抗藥病毒株

(3) 改變治療組合處方，藥物改變導致藥物的選擇壓力改變 (drug pressure changes)，原本的抗藥病毒株不再有生長優勢而可能逐漸減少到低於抗藥性檢測閾值

(4) 在藥物壓力不存在 (停藥) 或改變的情況下，先前產生的抗藥性病毒株可能會以少量存在，一旦再度使用先前的處方，抗藥性病毒株又再次獲得生存的優勢性。因此，當病人正穩定接受治療組合處方而同時有一定病毒量時，抗藥性檢測可最準確反映當前正在服用的藥物之抗藥性。

### 初次藥物治療失敗時新處方藥物選擇

1. 理想情況下，新的抗愛滋病毒治療方案應該基於病人的抗愛滋病毒藥物治療歷史，當下和以前的抗藥性測試，選用包含至少兩種、最好是三種完全有效的藥物，或者選用新的作用機轉藥物。

2. 抗藥基因檢測顯示病毒只在

反轉錄酶基因產生 M184V/I 突變，雖然該病毒已經對於 3TC 或 FTC 產生高度抗藥，但是，這種突變會增加病毒對於 zidovudine 或 tenofovir 的敏感度，因此 3TC 或 FTC 可以在慎選第三種藥物的情況下搭配 AZT、TDF 或 TAF 繼續使用。

抗藥基因檢測顯示出現 K65R 時，代表對 Tenofovir DF 和 tenofovir alafenamide 的高度抗藥性，對 abacavir，emtricitabine，lamivudine 和 stavudine 呈現中等抗藥性，而對 zidovudine 的敏感性提高。因此，可考慮以 3TC+Zidovudine 為骨幹，加上有效的第三種藥物治療。

3. 儘管存在抗藥性，某些抗愛滋病毒藥物可以保留作為救助 (salvage) 方案的一部分：包括核苷酸反轉錄酶抑制劑或蛋白酶抑制劑。其他藥物，因為繼續使用可能會導致抗藥性突變的累積，並危及同一類新藥的治療選擇，就必須停藥。這些藥物可能包括非核苷酸反轉錄酶抑制劑，特別是 efavirenz，nevirapine，和 rilpivirine；和第一代嵌合酶抑制劑：raltegravir 或 elvitegravir。

4. 使用患者以前從未使用過的「新」藥物並不能確保藥物完全有效；相同類別的藥物之間存在交叉抗藥性的可能性。

5. 抗藥檢測應在患者仍在服用失敗的治療方案時，或停藥後 4 週內，而且患者的血漿中病毒量 > 1,000 copies/mL 時進行。抗藥性是累積

的，一些測定法僅檢測對核苷酸反轉錄酶抑制劑，非核苷酸反轉錄酶抑制劑或蛋白酶抑制劑的抗藥性，但在使用嵌合酶抑制劑組合而治療失敗的患者中，需要檢測嵌合酶抑制劑抗藥；對經歷融合抑制劑 (fusion inhibitor) 失敗與 CCR5 拮抗劑失敗的患者，需要進行額外的抗藥性測試。不過，目前後兩者的抗藥基因檢測並非國內抗藥檢測實驗室的常規檢測對象。

6. 停止或短暫中斷低病毒血症患者的抗愛滋病毒藥物治療，是不建議的。因為這可能導致愛滋病毒量迅速增加，減少 CD4 淋巴球數，並增加臨床惡化的風險。

7. 可選擇的有效藥物可能是現有藥物類別的新成員，例如，etravirine，darunavir，dolutegravir 和 bictegravir。

8. 越來越多資料顯示，使用併用促進劑的 (boosted) 蛋白酶抑制劑，加一種有效藥物或數種部分有效的藥物將會有效地降低大多數患者的病毒量。

9. 在存在某些抗藥基因突變的情況下，某些抗病毒藥物，如 dolutegravir 和 darunavir/ritonavir，需較高的藥物濃度，所以需要增高劑量，每天給予兩次，而不是每天一次，以抑制對藥物敏感性較低之病毒的複製。

10. 如首選處方藥物選擇 NNRTI + 2NRTIs 抑制病毒失敗，可能的抗藥機制為對 NNRTI +/- 3TC + FTC 抗



藥 (例如, NNRTI 突變 +/- M184V/I, 而沒有對其他 NRTIs 抗藥), 新處方建議 Boosted PI + 2 NRTIs (至少要一種有效); 或 INSTI + 2NRTIs (如果, 只有一種 NRTIs 是完全有效的, 或病人的服藥順從性是重要考量, 那 DTG 是優於 EVG 或 RAL); 或 Boosted PI + INSTI 的組合

11. 如首選處方藥物選擇 Boosted PI+ 2NRTIs 抑制病毒失敗, 最可能是沒有抗藥性, 或只對 3TC 和 FTC 抗藥 (例如, M184V/I, 而沒有其他的 NRTIs 抗藥), 新處方建議繼續相同的處方; 或另一種 boosted PI + 2NRTIs (至少要有一種有效); 或 INSTI + 2NRTIs (至少要有一種有效) (如果只有一種 NRTIs 是完全有效, 或病人的服藥順從性是重要考量, 那 DTG 是優於 EVG 或 RAL); 或 Boosted PI + INSTI

12. 如首選處方藥物選擇 INSTI + 2NRTIs 抑制病毒失敗, 可能的抗藥機轉為 3TC 或 FTC (例如, 只有 M184V/I, 沒有對其他 NRTIs 抗藥) 或沒有 INSTI 抗藥性; 新處方建議 Boosted PI + 2 NRTIs (至少要一種有效); 或 DTG + 2NRTIs (至少要一種有效); 或 Boosted PI + INSTI

## 結 語

HIV 的抗藥性一直是治療上的挑戰, 因為個案的差異與藥物不同的特性, 單憑抗藥性的報告選擇藥物是

具有風險的, 適當的專家諮詢討論是非常需要的。臨床醫師應採取的步驟, 包括評估服藥順從性 (assessing adherence) 和藥物耐受性 (medication tolerability) 以及評估可能的藥物動力學問題 (例如, 藥物-藥物交互作用或藥物-食物交互作用), 並參考患者系列的治療處方與抗藥性報告, 同時必須要考慮抗藥性報告的檢測限制。基於以上考量出一種新的治療組合, 治療組合處方包括至少使用 2 種有效成分, 最好使用 3 種皆為有效成分。不建議在現存的失敗治療處方中添加單一的藥物, 因為可能會增加更多的抗藥性突變發生, 最終的目標是將患者的病毒量抑制在檢測閾值以下, 增進愛滋病照護的品質。

## 參考文獻

1. Kilby JM, Eron JJ: Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. *N Engl J Med* 2003;348:2228-38.
2. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al: HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996;271:1582-6.
3. O'Neil PK, Sun G, Yu H, et al: Mutational analysis of HIV-1 long terminal repeats to explore the relative contribution of reverse transcriptase and RNA polymerase II to vira I mutagenesis. *The J Biol Chem* 2002;277:38053-61.
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed [December 18, 2019] [C15].
5. Tang MW, Shafer RW: HIV-1 antiretroviral

- resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs* 2012;72:e1-25.
6. Clavel F, Hance AJ: HIV drug resistance. *N Engl J Med* 2004;350:10.
  7. Whitcomb JM, Parkin NT, Chappey C, et al: Broad nucleoside reverse transcriptase inhibitor cross-resistance in human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates. *J Infect Dis* 2003;188:992-1000.
  8. Marcelin AG, Delaugerre C, Wirden M, et al: Thymidine analogue reverse transcriptase inhibitors resistance mutations profiles and association to other nucleoside reverse transcriptase inhibitors resistance mutations observed in the context of virological failure. *J Med Virol* 2004;72:162-5.
  9. Schauer G, Leuba S, Sluis-Cremer N: Biophysical Insights in to the Inhibitor Mechanism of Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *Biomolecules* 2013;3:889-904.
  10. Das K, Arnold E: HIV-1 reverse transcriptase and antiviral drug resistance. *Curr Opin Virol* 2013;3:119-28.
  11. Rabi SA, Laird GM, Durand CM, et al: Multi-step inhibition explains HIV-1 protease inhibitor pharmacodynamics and resistance. *J Clin Invest* 2013;123:3848-60.
  12. Wensing AM, Calvez V, Gunthard HF, et al: 2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top Antivir Med* 2016;24:132-3.
  13. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, et al: HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infect Genet Evol* 2016;46:292-307.
  14. Pommier Y, Johnson AA, Marchand C: Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:236-48.
  15. Hurt CB, Sebastian J, Hicks CB, et al: Resistance to HIV integrase strand transfer inhibitors among clinical specimens in the United States, 2009-2012. *Clin Infect Dis* 2014;58:423-31.
  16. Mbisa JL, Martin SA, Cane PA: Patterns of resistance development with integrase inhibitors in HIV. *Infect Drug Resist* 2011;4:65-76.
  17. Malet I, Fourati S, Morand-Joubert L, et al: Risk factors for raltegravir resistance development in clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2494-500.
  18. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al: Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013;382:700-8.
  19. Smith JS, Zhao XZ, Burke TR, et al: Efficacies of Cabotegravir and Bictegravir against drug-resistant HIV-1 integrase mutants. *Retrovirology* 2018;15:37.
  20. Hanna GJ, D'Aquila RT: Clinical use of genotypic and phenotypic drug resistance testing to monitor antiretroviral chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:774-82.
  21. Porter DP, Toma J, Tan Y, et al: Clinical Outcomes of Virologically Suppressed Patients with Pre-existing HIV-1 Drug Resistance Mutations Switching to Rilpivirine/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in the SPIRIT Study. *HIV Clinical Trials* 2016;17:29-37.

# A new treatment choice for first-line antiretroviral treatment failure in HIV-1 infected patients

Te-Yu Lin, Ning-Chi Wang

Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine,  
Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

Human immunodeficiency virus (HIV) infection could be a long-term controllable disease after the widespread use of combination antiretroviral therapy. However, the current combination antiretroviral therapy cannot eradicate HIV, and some HIV-infected patients experience treatment failure due to poor drug compliance. The antiretroviral therapy principle, antiretroviral drug resistance mechanism, laboratory detection drug-resistance technique, and a new treatment choice for first-line antiretroviral treatment failure in HIV-infected patients were reviewed in this report.

**Key words:** HIV, drug resistance mechanism, trends of drug resistance