

計畫編號：MOHW108-CDC-C-114-000103

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：愛滋病防治整合型研究計畫

治療中愛滋病毒感染者之抗藥性發生率追蹤研究  
不足三種 ART 處方組合之臨床療效評估  
藥癮諮詢與性病及愛滋病毒暴露前預防性投藥門診  
轉介之整合型照護與預防性投藥順從性之評估  
建置愛滋診所服務運作模式

## 年度研究報告

執行機構：國立台灣大學醫學院附設醫院

計畫主持人：孫幸筠

研究人員：洪健清、張淑媛、蔡茂松、楊家瑞、林冠吟、郭錦樺、  
林淑文、徐志雲、林亞葶、巫沛瑩、吳政信、張淑芳、  
劉玟君、蘇意青

執行期間：108 年 01 月 01 日至 108 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 680 萬元整

## 目 錄

	頁 碼
壹、總體計畫成果中英文摘要	1-6
貳、總體計畫重要研究成果及具體建議	7-9
參、總體經費支用情形	10
肆、各子計畫成果報告	
(一) 治療中愛滋病毒感染者之抗藥性發生率追蹤研究	12-41
(二) 不足三種 ART 處方組合之臨床療效評估	42-78
(三) 藥癮諮詢與性病及愛滋病毒暴露前預防性投藥門診轉介之整合型照 護與預防性投藥順從性之評估	79-104
(四) 建立愛滋診療診所之模式	105-120

共 (120) 頁

## 壹、總體計畫成果中英文摘要

### 中文摘要

子計畫一針對開始接受抗愛滋病毒藥物前已有抗藥基因型檢測結果，同時開始服用現有規範中的三合一的單一錠劑，同時已經在持續治療下達成病毒量檢測不到的病患，在後續追蹤當中，其後續12及24月治療失敗和抗藥性發生率及原因分析。因CDC規範中三合一單一錠劑的更改，將所有收案病患分為開始藥物治療在2017和2018年分析。2017年一月到2017年十一月間初次開始接受抗愛滋病毒藥物治療且達成至少一次病毒檢測量不到的病人，一共有128位。這些病人主要服用的藥物依序為Triumeq (N=76)、Complera (N=23)、Atripla (N=17)、及Truvada/EFV (N=12)。這些病人在第6個月、第12個月及第24個月發生治療失敗的發生比率分別為2.8% (3/109)、0% (0/118)及1.1% (1/92)；發生率分別為54每1000人年(3/55.079)、0每1000人年(0/118)、5.5每1000人年(1/183.4712)。2018年一月到2018年十一月間初次開始接受抗愛滋病毒藥物治療且達成至少一次病毒量檢測不到的病人，一共有97位。這些病人主要服用的藥物依序為Genvoya (N=66)、Triumeq (N=18)、Complera (N=11)、Atripla (N=1)、及Truvada/DTG (N=1)。這些病人在第6個月及第12個月發生治療失敗的發生比率分別為2.2% (2/93)及1.2% (1/80)；發生率分別為43.7每1000人年(2/45.8082)及1.3每1000人年(1/79.9589)。2017追蹤的個案，只有四個個案治療失敗(病毒量高於200 copies/mL)，其中三位的病毒量高於1,000 copies/mL (兩位為追蹤第6個月；一位是追蹤24個月)，這三例都有成功做出抗藥性檢測，但是都沒有抗藥性基因突變。2018追蹤的個案，3個治療失敗個案的病毒量都低於1,000 copies/mL，所以無法進行抗藥性基因檢測來檢驗其是否有抗藥性病毒的存在。只有在2018年追蹤第六個月的病人看到，治療失敗個案的病人年齡 (39 vs. 33 years,  $P<0.05$ )

及基礎點的CD4數值(161 vs. 310 counts/uL,  $P < 0.05$ )明顯偏低，其餘分析因子都沒有顯著的影響。從我們的研究成果發現，三合一的單一錠劑在初次開始接受抗愛滋病毒藥物的患者仍可保有相當好的治療效果。

子計畫二針對部分病人因副作用、或其他共病無法使用含三種抗病毒藥物組合，或是因抗藥性需要下，必須選用僅含有兩種抗病毒藥物組合，分析這些病患使用簡化處方之臨床療效。截至目前收案共計60人，使用的簡化處方可以分為二大類，第一類為和蛋白酵素抑制劑 (protease inhibitors; PIs) 合併嵌入酶抑制劑 (integrase inhibitors; InSTIs)，而DRV/c+ DTG使用者為其中的多數 (n=28)，其他包括ATV/r + DTG (3)，DRV/c + RAL (2)，LPV/r + RAL (1)；第二類為核苷酸反轉錄酶抑制劑3TC合併和蛋白酵素抑制劑或嵌入酶抑制劑，其組合包括 (3TC + DTG [21]，3TC + ATV/r [2]，3TC + DRV/r [1])，另外有一位個案使用RPV + DTG與另一位使用TDF + DTG的組合。轉換至簡化處方前有86% (95.CI 7%-24%) 的病人病毒量小於200 copies/mL，於轉換後完成6個月追蹤的54位有2位 (4% [95.CI 1%-12%]) 病毒量大於200 copies/mL。完成12個月追蹤的40位有1位 (3% [95.CI 1%-12%]) 病毒量大於200 copies/mL。本研究結果提供未來「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」參考，提供未能使用單錠複方者的治療選擇。

子計畫三針對愛滋病毒感染之高風險對象，即愛滋病毒暴露前預防性投藥使用者，尤其是性病患者及其伴侶，或是合併使用娛樂性用藥的個案，提供全方位照護的模式。此外，針對自費或者加入公費PrEP計畫之個案於服用PrEP後第1抽取血液樣本進行藥物濃度分析。自2017年開始至今年10月底止，總共納入80位受試者，除三位女性之外，其餘男性的風險都是男男間性行為。其中，有69位(86.3%)選擇event-driven的方式服藥，11位(13.7%)選擇daily服用。其中，完成12個月追蹤的有25人，7位是屬於Daily的使用者

(28.0%)。累計有15位選擇event-driven服藥的個案領藥後尚未服用；在追蹤過程中，沒有任何HIV陽轉個案，有2位感染梅毒，3位感染披衣菌尿道炎而1位發生淋病性尿道炎。在最近一年內有使用過成癮藥物的個案在納入時發現有27.8%，而仍在使用的則佔了使用過藥物的47.6%，嘗試精神科轉介並未成功，也未有任何一位順利由精神科轉介至匿名篩檢接受檢驗並開始PrEP的個案。而在藥物濃度部分，目前已完成全省醫療院所受試者共176位公費、臺大醫院24位公費、臺大醫院55位自費暴露前預防性投藥使用者之藥物濃度監測，僅9位自費使用者的藥物濃度低於定量偵測極限(LOQ)，均屬於event-driven 使用者。就目前施行成果而言，暴露前預防性投藥可作為整體HIV預防措施之一，既無HIV陽轉者，且無嚴重副作用出現，性傳染病就目前評估發生率不高，此外，藥物濃度檢測監測服藥順從性是可行的。然而與精神科雙向轉介，仍有困難，須尋找足夠的動機或協助之方式方以順利轉介。

子計畫四持續規劃台大醫院與一般診所建立合作模式，目前於西元2018年12月起與新北市三重區交通便利的張必正家庭醫師診所合作，延續設立愛滋診療門診計畫。藉由此次經營辦理情形，評估適合愛滋診療診所的服務及運作模式。截至10月共由台大醫院轉介12人次(9名)愛滋感染者至診所，提供服務項目為愛滋慢性處方箋領取；並由診所轉介3名愛滋篩檢陽性病患。暴露後預防投藥個案共18人次(17名)，來源為網路自行查詢；暴露前預防投藥個案共1名，來源為由頻繁暴露後預防投藥個案。選擇診所之緣由多為方便性、夜診與隱秘性。執行上困難包含昂貴藥費健保核扣壓力，用藥選擇較少，常規抽血仍需回歸醫院檢驗等。

關鍵詞：抗藥性、兩種抗病毒藥物組合、暴露前預防性投藥、愛滋診療診所

## Abstract

Project 1 aimed to assess the treatment failure in HIV-naïve patients receiving the first-line recommended regimen, especially single-tablet regimen, in Taiwan. A total of 128 patients fulfilling the inclusion criteria and receiving clinical care at National Taiwan University Hospital (NTUH) between January and November of 2017 were recruited for this prospective study to determine the 6-, 12-, and 24-month treatment failure rate. The regimens they used include Triumeq (N=76), Complera (N=23), Atripla (N=17), and Truvada/EFV (N=12). The treatment failure rates were 2.8% (3/109), 0% (0/118), and 1.1% (1/92) after 6-, 12-, and 24-month follow-up, respectively. The treatment failure incidence rates were 300 per 1000 person-year (16/53.41918), 76 per 1000 person-year (9/118.2384), and 27 per 1000 person-year (5/186.8384) after 6-, 12-, and 24-month follow-up, respectively. Second, patients fulfilling the criteria and receiving clinical care at NTUH between January and November of 2018 were recruited to determine the 6- and 12-month treatment failure rates. The regimens they used include Genvoya (N=66), Triumeq (N=18), Complera (N=11), Atripla (N=1), and Truvada/DTG (N=1). The treatment failure rates were 2.2% (2/93) and 1.2% (1/80) after 6- and 12-month follow-up, respectively. The treatment failure incidence rates were 402 per 1000 person-year (18/44.7726) and 98 per 1000 person-year (8/81.3890) after 6- and 12-month follow-up, respectively. Among the cases with treatment failure recruited in 2017, only 3 of 4 had HIV viral loads higher than 1,000 copies/mL, and none of them harboring drug resistance-related genetic mutations. Among the cases with treatment failure recruited in 2018, none of the 3 failure cases had HIV viral loads higher than 1,000 copies/mL, so drug resistance tests could not be done. Only the patients who were recruited in 2018 and experienced treatment failure at the 6th months were significantly older (39 vs. 33

counts/uL,  $P < 0.05$ ) and had a significantly lower baseline CD4 count (161 vs. 310 counts/uL,  $P < 0.05$ ) than the control group. No other analyzed factors were identified to be correlated with treatment failure. According to our findings, single-tablet regimen works effectively in our HIV-naïve patients.

Project 2 investigated the clinical, immunological and virological responses to 2-drug regimens as initial therapy or regimen simplification, stable switch treatment strategies following the regulations in Taiwan. Fifty-nine subjects were included. The main combinations of the 2-drug regimen included protease inhibitors plus integrase strand transfer inhibitors (DRV/r + DTG [28], ATV/r + DTG [3], DRV/r + RAL [2], LPV/r + RAL [1]) and lamivudine plus protease inhibitors or protease inhibitors (3TC + DTG [21], 3TC + ATV/r [2], 3TC + DRV/r [1]). There were also DTG plus RPV (1) and DTG plus TDF (1). Fifty-one patients achieved viral suppression ( $< 200$  copies/mL) at switch (86%, 51/60). At week 24, 2 out of 54 patients (4% [95.CI 1%-12%]) had a HIV RNA load of  $> 200$  copies/ml. At week 48, 1 out of 40 patients (3% [95.CI 1%-12%]) had a HIV RNA load of  $> 200$  copies/ml. In this short-term observational study, switching to 2-drug regimens was safe and effective in maintaining viral suppression.

Project 3 aimed to provide an integrated approach to prevent high-risk populations from HIV infection, that is pre-exposure prophylaxis (PrEP) users, especially those infected with STDs or having chemsex. We also cooperated with psychiatrists to refer subjects to obtain help to quit substance abuse and determined TDF/FTC concentration evaluation to evaluate the drug adherence. A total of 80 PrEP users were enrolled; 69 (86.3%) subjects were taking event-driven PrEP while another 11 (13.7%) daily PrEP. Only 3 women were enrolled and took daily PrEP, and the others were all men who have sex with men. During regular follow-ups, no HIV seroconversion developed in the 2

groups. Syphilis were identified in only 2 subjects, Chlamydia infection in 3, and gonorrhea in 1. The percentage of baseline substance use was 27.8% and nearly half (47.6%) of them still had substance abuse at enrollment. No subject was referred to psychiatrists successfully, and none was referred from psychiatrists for PrEP. TDF/FTC concentrations were available in 176 free-PrEP users from other hospitals, 24 free-Prep users from NTUH, and 55 self-paid-PrEP users from NTUH. Only 9 self-paid-Prep users at NTUH had TDF/FTC concentrations lower than the lower limit of quantification (LOQ) and all of them were users of event-driven. According to our findings, even-driven PrEP is the preferred strategy of PrEP users and works well with no HIV sero-converter and significant adverse drug effects and acceptable incidence of sexually transmitted diseases during follow-up. Determination of TDF/FTC concentrations is a feasible way to monitor compliance of Prep users. However, it remains difficult to refer high-risk individuals between PrEP and psychiatric clinics.

Project 4 aimed to assess the feasibility of designated clinics for HIV care in Taiwan. By cooperation with a general clinic, an HIV outpatient clinic was established in December 2018. As of October 2019, 12 HIV-positive patients were referred to the HIV outpatient clinic to receive antiretroviral therapy (ART), and 3 patients with positive HIV screening test results were referred to the NTUH for the confirmation tests and subsequent care. There were 18 subjects receiving post-exposure prophylaxis (PEP) and 1 subject receiving PrEP, respectively. The main reasons of clinic visits included provision of convenient services and evening clinics, and protection of privacy. The concerns raised about establishing an HIV outpatient clinic included high cost of ART, few treatment options, and no HIV-related blood tests provided in the clinic.

keywords : durg resistance, dual therapy, Pre-exposure prophylaxis, HIV clinic



## 貳、總體計畫重要研究成果及具體建議

### 衛生福利部疾病管制署委託科技研究計畫

#### 108 年計畫重要研究成果及具體建議

計畫名稱：愛滋病防治整合型研究計畫

主持人：孫幸筠 計畫編號：MOHW108-CDC-C-114-000103

#### 1. 計畫之新發現或新發明

- a. 治療中愛滋病毒感染者之抗藥性發生率追蹤研究：共收集225個個案進行分析；其中128位於2017年開始服用藥物，97位於2018年開始使用藥物治療。在追蹤12個月的治療效果，發現2017及2018的治療失敗比例分別只有0% (0/118)及1.2% (1/80)。就2017年追蹤24個月的治療效果失敗比例更可降到1.1% (1/92)。三合一的單一錠劑的治療效能及服用的方便性，可望大大改善病人的治療效果。
- b. 不足三種ART處方組合之臨床療效評估：計畫為國內第一個針對簡化處方療效的評估，藉由兩年的觀察可以瞭解簡化處方在國內的應用角色與價值。
- c. 藥癮諮詢與性病及愛滋病毒暴露前預防性投藥門診轉介之整合型照護與預防性投藥順從性之評估：計劃的初步成果顯示PrEP的確有其成效，未發生新的HIV感染者，此外，我們所看到新發生的性病比例不高，明顯比國外來得低，一方面或許台灣的性病盛行率較國外低，一方面也可能來自於多重性伴侶的情形比國外要少。因此，在台灣是適合推行PrEP的地方，甚且在衛教良好以及充分資訊給予的狀況下，event-driven的方式在台灣的可行性較高。針對Daily PrEP，我們可以以藥物濃度的檢測做服藥順從性的評估。
- d. 建置愛滋診所服務運作模式：台大醫院與張必正家庭醫師診所的合作過

程與成果，未來將能提供有意願合作診所參考。

## 2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

- a. 治療中愛滋病毒感染者之抗藥性發生率追蹤研究：在追蹤過程中，有7位患者在治療過程中HIV病毒量有上升到200 copies/mL以上，其中3位甚至高到1,000 copies/mL以上。經過進一步的抗藥性基因檢測發現這些病人的病毒檢體都不帶有抗藥性基因突變。因此推測，可能是病人的服藥順從性不好所導致。因此，建議加強對患者的衛教，希望能改進患者的服藥順從性。
- b. 不足三種ART處方組合之臨床療效評估：感染者只要願意與醫師合作，醫師與疾管署都可以提供最好的治療。
- c. 藥癮諮詢與性病及愛滋病毒暴露前預防性投藥門診轉介之整合型照護與預防性投藥順從性之評估：可藉由PrEP計畫找到潛在的HIV感染高風險族群，除了提供PrEP減少可能新增加的感染者之外，亦可針對此族群持續提供安全性行為的諮詢，或是擴大對於PrEP的宣導。
- d. 建置愛滋診所服務運作模式：在愛滋診療門診中，結合既有廣受歡迎的民眾衛教模式，進一步提供相關愛滋病毒感染與性病等的衛教資訊。對於基層醫療人員，我們也計畫持續提供繼續教育課程，加強相關愛滋病毒感染防治知識的灌輸，以期能降低醫療場所的愛滋歧視與排斥。

## 3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

- a. 治療中愛滋病毒感染者之抗藥性發生率追蹤研究：三合一的單一錠劑的治療效能及服用的方便性，可望大大改善病人的治療效果。建議積極推廣HIV篩檢，讓更多還不知道自己感染HIV的患者及早服藥，以達到照護病人健康及避免HIV傳播的最終目的。
- b. 不足三種ART處方組合之臨床療效評估：本計畫將對於新版「抗人類免

疫缺乏病毒藥品處方使用規範」有正面影響，瞭解使用有協同作用的簡化組合和創新策略在國內的應用角色，對於邁入老年愛滋病毒感染的患者至關重要，有助於為每一個愛滋病毒感染者患者提供最佳的治療選擇。一系列的HIV抗藥性監測是藥物轉化或簡化上不可或缺的要素，此部分有待系統性的完整架構。

- c. 藥癮諮詢與性病及愛滋病毒暴露前預防性投藥門診轉介之整合型照護與預防性投藥順從性之評估：由此計畫成果顯示，費用的負擔可能是主要影響個案考量PrEP使用方式的因子，甚至也是影響個案戒治藥癮的動機之主要因素，未來在擬定政策時，將可針對此情況以防疫為前提制定相對應的方針。
- d. 建置愛滋診所服務運作模式：於基層醫療當中，若能於行政部分更進一步保障診所之愛滋診療相關收入，可有機會持續經營及吸引其他診所加入。另一方面，於診所推廣預防性投藥與篩檢轉介，是可行且有助益之愛滋防治策略。



#### 肆、各子計畫成果報告

- (一) 治療中愛滋病毒感染者之抗藥性發生率追蹤研究
- (二) 不足三種 ART 處方組合之臨床療效評估
- (三) 藥癮諮詢與性病及愛滋病毒暴露前預防性投藥門診轉介之整合型照護與預防性投藥順從性之評估
- (四) 建置愛滋診所服務運作模式

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：治療中愛滋病毒感染者之抗藥性發生率追蹤研究

年度研究報告

子計畫主持人：張淑媛

研究人員：洪健清、孫幸筠、蔡茂松、郭錦樺、林亞葶、吳政信、  
張淑芳、劉玟君、蘇意青

執行期間：108 年 01 月 01 日至 108 年 12 月 31 日

共 30 頁

## 壹、中文摘要

抗愛滋病毒藥物組合治療 (combination antiretroviral therapy ; cART) 已知可有效控制愛滋病毒(human immunodeficiency virus type 1 ; HIV-1)感染者的病毒量、提高 CD4 淋巴球數，大幅降低病患發生伺機性感染、腫瘤與死亡的風險。聯合國愛滋病組織目前推行的90-90-90也是想藉由普及性診斷與治療，進而減少愛滋病毒的傳播，達到降低感染發生率的最終目的。目前，在臺灣遭到愛滋病毒感染的本國病患，根據「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，皆可優先接受以一天一錠的cART藥劑做為第一線用藥。大部分患者的治療效果都很好，但是仍有少許病人會發生治療失敗。所以本計畫想要針對開始接受抗愛滋病毒藥物前已有抗藥基因型檢測結果，同時開始服用現有規範中的三合一的單一錠劑(Atripla, Complera, Triumeq, Genvoya)等，同時已經在持續治療下達成病毒量檢測不到的病患，在後續追蹤當中，其後續12及24月治療失敗和抗藥性發生率及原因分析。第一，我們追蹤2017年一月到2017年十一月間初次開始接受抗愛滋病毒藥物治療且達成至少一次病毒檢測量不到的病人，一共有128位。這些病人主要服用的藥物依序為Triumeq (N=76)、Complera (N=23)、Atripla (N=17)、及Truvada/EFV (N=12)。這些病人在第6個月、第12個月及第24個月發生治療失敗的發生比率分別為2.8% (3/109)、0% (0/118)及1.1% (1/92)；發生率分別為54每1000人年(3/55.079)、0每1000人年(0/118)、5.5每1000人年(1/183.4712)。第二，我們追蹤2018年一月到2018年十一月間初次開始接受抗愛滋病毒藥物治療且達成至少一次病毒量檢測量不到的病人，一共有97位。這些病人主要服用的藥物依序為Genvoya (N=66)、Triumeq (N=18)、Complera (N=11)、Atripla (N=1)、及Truvada/DTG (N=1)。這些病人在第6個月及第12個月發生治療失敗的發生比率分別為2.2% (2/93)及1.2% (1/80)；發生率分別為43.7

每1000人年(2/45.8082)及1.3每1000人年(1/79.9589)。當病人發生治療失敗時，我們會在病人回診當天，採集病人的血液檢體進行HIV病毒量檢測及抗藥性分析。2017追蹤的個案，只有四個個案治療失敗(病毒量高於200 copies/mL)，其中三位的病毒量高於1,000 copies/mL (兩位為追蹤第6個月；一位是追蹤24個月)，這三例都有成功做出抗藥性檢測，但是都沒有抗藥性基因突變。2018追蹤的個案，3個治療失敗個案的病毒量都低於1,000 copies/mL，所以無法進行抗藥性基因檢測來檢驗其是否有抗藥性病毒的存在。我們進一步分析這些追蹤的治療失敗個案與同時期治療效果良好的HIV患者的年齡、性別、HIV傳染途徑、使用藥物種類、基礎點病毒量、CD4數值及治療失敗的病毒量、CD4數值。只有在2018年追蹤第六個月的病人看到，治療失敗個案的病人年齡 (39 vs. 33 years,  $P<0.05$ )及基礎點的CD4數值 (161 vs. 310 counts/uL,  $P<0.05$ )明顯偏低，其餘分析因子都沒有顯著的影響。

關鍵詞：人類免疫不全病毒(HIV-1)、抗藥性分析、發生率、蛋白酶、反轉錄酶、嵌合酶



## 貳、英文摘要

Combination antiretroviral therapy (cART) can efficiently control human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection and increase CD4 counts of infected individuals, which then lead to reduced incidence of opportunistic infections, cancer and death among infected patients. The UNAIDS targets to end AIDS by announcing the “90-90-90” strategy, by providing wide-coverage of cART to reduced HIV transmission and HIV-1 incidence. In Taiwan, based on a regulation on the prescription of cART to antiretroviral-naive HIV-1-infected patients who received their first cART, HIV-infected patients could receive the once-daily, single-tablet regimens to improve the treatment efficiency. Most patients could achieve viral suppression and the disease progression could be well-controlled. However, there are still patients could fail the treatment regimen. In this study, we will aim to follow the 12-month and 24 -month treatment responses of patients who do not have baseline dug resistance, have received single tablet regimen (Atripla, Complera, Triumeq, Genvoya), and have achieved at least once viral suppression, and to calculate the incidence of drug resistance after initiation of antiretroviral therapy. First, a total of 128 patients fulfilling the inclusion criteria and receiving clinical care at National Taiwan University Hospital (NTUH) between January and November of 2017 were recruited for prospective study to determine the 6-, 12-, and 24-month treatment failure rate. The regimens they used include Triumeq (N=76), Complera (N=23), Atripla (N=17), and Truvada/EFV (N=12). The treatment failure rates were 2.8% (3/109), 0% (0/118), and 1.1% (1/92) after 6-, 12-, and 24-month follow-up, respectively. The treatment failure incidence rates were 300 per 1000 person-year (16/53.41918) 、76 per 1000 person-year (9/118.2384), and 27 per 1000 person-year (5/186.8384) after 6-, 12-, and 24-month follow-up, respectively. Second, patients fulfilling the

criteria and receiving clinical care at NTUH between January and November of 2018 were recruited to determine the 6- and 12-month treatment failure rates. The regimens they used included Genvoya (N=66), Triumeq (N=18), Complera (N=11), Atripla (N=1), and Truvada/DTG (N=1). The treatment failure rates were 2.2% (2/93) and 1.2% (1/80) after 6- and 12-month follow-up, respectively. The treatment failure incidence rates were 402 per 1000 person-year (18/44.7726) and 98 per 1000 person-year (8/81.3890) after 6- and 12-month follow-up, respectively. When the patients failed the treatment, blood specimens were collected to determine the HIV viral load and HIV drug resistance using the Stanford University “HIV drug resistance database” to interpretate the genotypic resistance profile. Among the treatment failure cases recruited in 2017, only 3 of 4 had HIV viral loads higher than 1,000 copies/mL. All of them were subjected to HIV drug resistance test and none of them harboring drug resistance-related genetic mutations. Among the treatment failure cases recruited in 2018, none of the 3 failure cases had HIV viral load higher than 1,000 copies/mL. To determine the reasons for treatment failure, we compared the characteristics of the treatment-failure patients with those with HIV viral loads below 50 copies/mL. The analyzed characteristics include age, sex, risk behavior, regimens used, baseline HIV viral load and CD4, HIV viral load and CD4 at monitored time points. Only those patients who were recruited in 2018 and experienced treatment failure at the 6th months were significantly older (39 vs. 33 counts/uL,  $P<0.05$ ) and had a significantly lower baseline CD4 count (161 vs. 310 counts/uL,  $P<0.05$ ) than the control group. No other analyzed factors were identified to be correlated with treatment failure.

keywords : HIV-1, genotypic resistance test, incidence, protease, reverse transcriptase, integrase

## 參、本文

### (一) 前言

組合式的抗愛滋病毒藥物治療對於受愛滋病毒感染的患者已有很大的成效，不僅可以延長病人的壽命，並可進一步幫助恢復部分受影響的免疫系統功能。目前，絕大多數的病毒抑制劑是藉由抑制愛滋病毒的pol基因上與病毒活性或複製相關的病毒酵素，來達到抑制病毒生長的效果。依藥物抑制的病毒基因與機制可分為三大類。第一類主要是抑制病毒蛋白酶的活性(Protease inhibitor, PI)。第二類是以擬似核苷酸衍生物的方式，來抑制反轉錄酶的活性(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)。第三類是以非擬似核苷酸衍生物的形式，來抑制反轉錄酶的活性(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nNRTIs)。近年來，由於三合一抗愛滋病毒組合療法比使用單一藥物更能有效地抑制病毒的感染，許多醫師開始使用兩種或三種不同類別的愛滋病毒抑制劑來治療病人。但是，在服用藥物過程中，可能因為病毒快速產生變異及病人不依醫師指示定時服藥等因素，愛滋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，已知與病人體內的病毒量快速增加，有極高的相關性[1, 2]。它會使得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與治療所需的時間[3, 4]。更嚴重的是這些抗藥性病毒株的產生，會造成原生抗藥性病毒株的流行。而這些被原生抗藥性病毒株所感染的病人，經藥物治療後，其體內病毒量降至500 copies/mL以下所需的時間平均為十二週，遠較被一般病毒株感染病人的五週為長[5]。因此，了解原生抗藥性病毒株的盛行率及其所抗藥的藥物種類，將可作為臨床醫師在做藥物選擇上的參考，並進一步節省醫療資源。特別是WHO今年建議任何第一線使用NNRTIs為處方之一的病人必須在服藥前做抗藥性基因分析，以減少治療失敗的機率。

一般鑑定抗藥性病毒株的方法，可分為表現型的分析（Phenotypic assay）及基因序列的分析（Genotypic assay）[6]。由於時間及經濟效率的考量，基因序列的分析已幾乎取代表現型的分析成為抗藥性分析的主流。基因序列的分析主要是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，而得知與藥物抑制的機制相關的病毒基因上的變異[7]。這些抗藥性病毒株的產生有些是由逐漸累積的基因變異所導致，有些甚至是由單一基因變異所產生[6, 8](<http://www.iasusa.org/>)。而這些基因變異的分析，已成為決定病毒株抗藥性的重要工具[9]。一些研究甚至指出，抗藥性基因變異的分析，比之前所用的病人服藥史、病人體內的病毒量及CD4細胞數，更能有效地預測短期藥物治療的效果[10, 11]。

基於抗愛滋病毒藥物藥價上的考量，國內自西元2012年6月開始，對抗愛滋病毒藥物的使用有治療指引，主要以NNRTI為第一線藥物。一研究評估在泰國、香港、印尼及菲律賓等十家醫療診所診治因第一線藥物治療失敗後，病患抗藥檢測結果[12]。此研究共收納105位病患，因第一線藥物治療失敗後，92%(97/105)帶有大於一種以上的抗藥性相關的突變(resistance-associated mutation, RAM)，37.1%(39/105)帶有多種抗藥性相關的突變。抗藥性相關的突變的相關因子為CD4數小於200cells/uL(勝算比為4.43,95%信賴區間為1.59-12.37,p=0.004)及使用抗病毒藥物超過兩年以上(勝算比為6.25,95%信賴區間為2.39-16.36, p<0.001)。換成第二線抗HIV病毒藥物使用後，85%的病患可達到病毒量有效控制(即使用12個月後，血中HIV病毒量小於400 copies/mL)[12]。另一研究評估在歐洲，拉丁和北美洲，撒哈拉以南非洲及亞洲使用世界衛生組織建議的第一線藥物(包含tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 加上lamivudine或emtricitabine及NNRTI [包含 efavirenz或nevirapine])治療失敗後，病患 HIV 抗藥檢測結果 [13]。

此研究於西元1998到2015，共收納從36個國家來的1926位第一線藥物治療失敗的病患，結果發現撒哈拉以南非洲tenofovir抗藥性的盛行率(57%, 370/654)最高。用藥前的CD4數越低，產生抗藥性的機會越大(勝算比為1.5, 95%信賴區間為1.27-1.77，以CD4每減少100 cells/uL而言)。相較於使用emtricitabine, 使用lamivudine產生tenofovir抗藥性的機會越大(勝算比為1.48, 95%信賴區間為1.20-1.82)。在700位tenofovir抗藥性的病患中，83%對cytosine analogues有抗藥性(M184V/I突變)，78%有重要的NNRTI抗藥性，65%兩者都有抗藥性。有tenofovir抗藥性和沒有tenofovir抗藥性病患的愛滋病毒量，並沒有達到統計學上的差異[13]。

因應世界衛生組織(WHO)發布最新愛滋治療指引，疾病管制署參考WHO、美國及歐盟建議，重新修訂「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，兼顧費用及藥物特性，將處方分類且正名為第一線推薦處方、第一線替代處方及第二線處方，最新版的建議於2016年9月1日起生效。新版處方使用規範將每日一次且副作用低的四種三合一複方藥品列為「第一線推薦處方」，即Atripla、Complera、Triumeq、及Genvoya。若無使用禁忌優先使用，預期此規範有助於提升服藥順從性。因此，本計畫想要針對開始接受抗愛滋病毒藥物前有抗藥基因型檢測結果，同時開始服用現有規範中的三合一的單一錠劑(Atripla, Complera, Triumeq, Genvoya)等，同時已經持續治療下達成病毒量檢測不到以後，在後續追蹤當中，其後續12及24月治療失敗和抗藥性發生率及原因分析。當病人發生治療失敗時，我們會在病人回診當天，採集病人的血液檢體進行HIV病毒量檢測、抗藥性分析、及血中藥物濃度檢測。本計畫將以Stanford University“HIV drug resistance database”分析抗藥性基因型，分析藥物將包含目前第一線處方藥物，如Reverse transcriptase inhibitor (RTI)、Protease inhibitor (PI) 及 Integrase

inhibitor (INSTI)等三大類藥物。為了分析治療失敗發生的原因，我們會以病例對照研究(Case-control Study)的方式進行分析。每一位病人，我們會搭配四位同時期治療效果良好的HIV患者為控制組，進行治療失敗原因的分析。治療失敗的病人我們除了將當次檢體以Sanger 基因定序進行抗藥性分析外，也會將病人的治療失敗時間點及第一個時間點的檢體以次世代基因定序的方式進行抗藥性分析，看是否有少量抗藥性病毒存在，導致治療失敗。我們會追蹤臨床醫師根據抗藥檢測結果所採取的藥物組合的治療效果。我們希望研究成果可以幫助我們了解臺灣地區尚未使用抗愛滋病毒藥物且送檢沒有抗藥性的患者，其後續12及24月抗藥性發生率及發生的可能原因，進一步改善臨床藥物治療的效果。

## (二) 材料與方法

### 研究受試者納入條件及臨床資料收集

我們將追蹤去年及前年新診斷且基礎點無抗藥性之愛滋病毒感染者，這些個案接受雞尾酒治療後的治療效果；預計追蹤200位留在醫療系統接受治療的患者。我們將以世代追蹤研究法進行長期抗藥性發生情形之追蹤，並計算服藥後的抗藥性發生率。同時，我們也將統計及分析第一線抗愛滋病毒藥物治療換藥比例和原因。

### 以世代追蹤研究法分析抗藥性發生率

1. 針對2018年1月到11月新診斷且無抗藥性之愛滋病毒感染者，我們將追蹤這些個案接受規範中的三合一的單一錠劑(Atripla, Complera, Triumeq, Genvoya)治療後6及12個月的治療效果。
2. 針對2017年1月到11月新診斷且無抗藥性之愛滋病毒感染者，我們將追蹤這些個案接受規範中的三合一的單一錠劑(Atripla, Complera, Triumeq, Genvoya)治療後6、12、及24個月的治療效果。

同時，我們也將統計及分析第一線抗病毒藥物治療換藥比例和原因。資料收集包括開始使用抗愛滋病毒藥物的狀況（用藥處方，開始時間，當時之CD4 數和病毒量）；治療反應(當時之CD4 數和病毒量)；治療失敗後送檢的時間，治療失敗後愛滋病毒抗藥性的檢測結果，及治療失敗後，後續使用抗愛滋病毒藥物的處方，及後續使用藥物處方的治療效果。治療失敗(virologic failure)定義為血中愛滋病毒量無法達到或維持在<200 copies/mL [6]；病毒治療反應不佳(incomplete virologic response)定義為開始使用抗愛滋病毒藥物 4週後，血中愛滋病毒量無法下降100 倍或使用抗愛滋病毒藥物24週後，愛滋病毒量仍持續大於200 copies/mL [6]。

## 萃取人類免疫不全病毒RNA

我們採用 QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN) 商用試劑組，抽取檢體中的愛滋病毒RNA。首先，將收集到的血清檢體混勻後，取出140 $\mu$ L血清，再加入560 $\mu$ L AVL緩衝液，以震盪器充份混勻後，靜置於室溫下10分鐘。隨後加入560 $\mu$ L 100% 乙醇，再以震盪器充份混勻後，分次加入含矽膠膜之管柱（QIAamp spin column）中，以轉速8,000 rpm離心1分鐘，去除過濾液。如此反覆數次，直到所有檢體液都過濾完全。再加入500 $\mu$ L AW1清洗緩衝液，以轉速8,000 rpm離心1分鐘。除去濾液之後，加入500 $\mu$ L AW2清洗緩衝液，以轉速14,000 rpm離心3分鐘。去除過濾液之後，再以轉速14,000 rpm離心1分鐘，以完全去除殘留於矽膠膜管柱中的酒精。再將此矽膠膜管柱移至新的微量離心管中，最後加入40 $\mu$ L AVE緩衝液，室溫靜置1分鐘，以轉速8000 rpm離心1分鐘，再收集含RNA之濾出液，保存於-80 $^{\circ}$ C。

## 反轉錄酶反應

萃取愛滋病毒的RNA，須先經由反轉錄酶反應，做成cDNA後，再經由聚合酶連鎖反應（PCR）來放大*pol*可轉錄區域。首先，取10 $\mu$ L萃取愛滋病毒的RNA，加入1 $\mu$ L RT primer(*pol*1434A) (0.5 $\mu$ g/ $\mu$ L)，在70 $^{\circ}$ C作用5分鐘後置冰上5分鐘。再加入適當的反轉錄酶緩衝液、dNTP、及反轉錄酶，在40 $^{\circ}$ C作用一小時。之後，再70 $^{\circ}$ C作用15分鐘，使反應停止後即可。所得之cDNA可接著做聚合酶連鎖反應，或者保存於-20 $^{\circ}$ C。

## 聚合酶連鎖反應（PCR）放大

我們利用聚合酶連鎖反應（PCR）來放大*pol*可轉錄區域（coding regions）。針對*pol*基因，第一次PCR所用的引子對為*pol*1343A（5'ATG CCA GAA ATA GCA GGG CCC 3'）和*gag*1196（5'CTA GGT ACT ATG TCT GTT AGT GCT 3'）。在50  $\mu$ l的PCR標準反應溶液中（10mM Tris-HCl [pH9.0]，50mM



氯化鉀溶液, 1.5mM氯化鎂溶液, 0.1%(w/v) gelatin, 1% Triton X-100, 0.25mM dNTPs, 每個primer 10 pmol及1單位的Taq DNA聚合酶), 約加入1  $\mu$ l的cDNA。PCR放大反應的溫度及條件為95° C/3分鐘, 再跑40個循環: 95° C /1分鐘, 55° C/1分鐘, 72° C/2分鐘。接著將初次的PCR產物稀釋50倍, 用 pol1236A(5'AGC AGA GCC AAC AGC CCC ACC A 3')和pol64(5'CTA AAT CCC TGG ATA AAT CTG A 3')這兩個引子來進行第二次PCR放大反應。溫度的設定和初次的PCR相同, 也跑40個循環。最後預期的PCR產物大小約為1200bp。放大*integrase*可轉錄區域(coding regions)的引子對為 pol2950A(5'-TCA KCA CCT GCC ATC TGT TTT CC-3')/2963A(5'-TCC TGT CTA CYT GCC ACA CAA TC-3')。PCR放大反應的溫度及條件為94° C/2分鐘, 再跑40個循環: 94° C /15秒, 55° C/1分鐘, 72° C/2分鐘。所有的PCR反應產物, 都將藉由電泳及Ethidium bromide染色確定其純度。

### 聚合酶連鎖反應產物純化

為了之後進行核酸定序反應, 聚合酶連鎖反應之產物需先經由電泳分離出單一產物, 再經由玻璃纖維基質 (Gel-M™ Gel Extraction System, Viogene) 以去除反應鹽類及引子, 進而純化之。首先, 將PCR反應產物進行一次電泳。之後, 將基因片段所在位置之洋菜膠以刀片切下來, 切下之洋菜膠裝在1.5ml微量離心管中, 稱重, 加入洋菜膠重量1000倍體積的GEX緩衝液, 再將微量離心管置於60°C水浴10分鐘。待洋菜膠完全溶於GEX緩衝液後, 再把所有液體移到玻璃纖維基質微量離心管柱 (Gel-M™ Column) 中, 在室溫下靜置5分鐘。再以13,000 rpm離心30秒, 丟棄濾出液。如此反覆數次, 直到所有檢體液都過濾完全。再加入500 $\mu$ L WF清洗緩衝液, 以轉速13,000 rpm離心1分鐘。除去濾液之後, 加入500 $\mu$ L WS清洗緩衝液, 以轉速13,000 rpm離心1分鐘。去除過濾液之後, 再以轉速13,000 rpm離心3分鐘, 以完全去除WS清洗緩衝液中的酒精成分。再將玻璃纖維基質管柱移到

新的1.5 ml微量離心管中，在玻璃纖維基質的中央加入30-50 $\mu$ L E析出緩衝液，在室溫下靜置5分鐘，再以13,000 rpm離心1分鐘，收集含有DNA之濾出液。取3 $\mu$ L DNA濾出液，以1.0% 洋菜膠，經電泳確認其DNA純度及濃度。其餘DNA濾出液則保存於-20 $^{\circ}$ C，待日後DNA定序所用。

### DNA定序

PCR純化的產物將利用Dye Terminator Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, U.S.A.) 來作定序。將利用引子831A (5'TCA GCA CAG TAC AAT GYA CAC ATG G3')及846(5'CCA ATT GTC CYT CAT ATY TCC TCC T 3')來作*pol*區域的定序；*pol*2950A(5'-TCA KCA CCT GCC ATC TGT TTT CC-3')/2963A (5'-TCC TGT CTA CYT GCC ACA CAA TC-3')來作*integrase*區域的定序。每一個產物的核酸序列都由產物的五端及三端各定序一次，以確求基因序列的正確性。3100 DNA定序儀(Applied Biosystems) 將被用來作核酸序列的定序，其操作方法完全依照操作手冊的敘述來作。所得到的DNA序列將利用Sequencher 3.1 電腦軟體來作初步基因序列的整理。

### 次世代基因定序分析

我們將使用Sentosa® SQ HIV Genotyping Assay來進行次世代基因定序分析。當病人治療失敗，我們會將病人第一個時間點的檢體以次世代基因定序的方式進行抗藥性分析，看是否有少量抗藥性病毒存在，導致治療失敗。其結果也會與當初以Sanger sequencing的定序結果做比較。

### 病毒株亞型之分析

我們將利用電腦程式MEGA，version 4來作基因系統樹分析(phylogenetic analysis)，所得到的種系樹狀圖將被用來決定病毒株之亞型。各種亞型之參考序列將自美國Los Alamos Laboratory的愛滋病毒基因序列資料庫取得(HIV sequence database,

[http://hiv-web.lanl.gov/content/hiv-db/SUBTYPE\\_REF/align.html](http://hiv-web.lanl.gov/content/hiv-db/SUBTYPE_REF/align.html))。至於無法直接由基因系統樹分析決定病毒株之亞型者，則使用電腦程式BLAST 2.0 program(National Center For Biotechnology Information, USA)先行篩選，看是否與之愛滋病毒基因序列資料庫([http://hiv-web.lanl.gov/content/hiv-db/SUBTYPE\\_REF/align.html](http://hiv-web.lanl.gov/content/hiv-db/SUBTYPE_REF/align.html))中已知的重組病毒株的序列有相關性。同時，電腦程式Simplot 2.5將會被用來決定是否有不同亞型病毒基因重組的現象，並決定其基因重組的接點(recombination breakpoints) [14]。

### 抗藥性的基因型分析

我們將利用電腦網站Stanford HIV RT and Protease Sequence Database-HIVdb (<http://hivdb.stanford.edu/hiv/>)的軟體來進行抗藥性的基因型分析。它利用專家及臨床醫師的觀察結果(The Stanford database)設定了內建式的規則(algorithm)，可依病毒基因序列上的胺基酸變異形式，決定病毒對於目前常用的16種藥物的敏感程度。目前共可分為五級分別為具敏感性(sensitive)、可能有抗藥性(potential resistance)、低程度的抗藥性(low-level resistance)、中程度的抗藥性(medium-level resistance)、及高程度的抗藥性(high-level resistance)。而23種藥物則包括NRTI類的zidovudine (AZT)、abacavir (ABC)、lamivudine (3TC)、emtricitabine (FTC) 及tenofovir (TDF)；NNRTI類的nevirapine (NVP)、efavirenz (EFV)、rilpivirine (RPV) 及 etravirine (ETR)；蛋白酶抑制藥物darunavir (DRV)、lopinavir(LPV)、及atazanavir (ATV)；鑲嵌酶抑制藥物raltegravir (RAL), dolutegravir (DTG)、及elvitegravir (EVG)。

### 統計方法

所有的統計分析將利用 SPSS software; version 11.0 (SPSS)進行。類別變數

將由 $\chi^2$  或是費雪精確度檢定(Fisher's exact test)分析；連續變數將由 2-sample  $t$ 分析。非類別變數將由Wilcoxon rank sum test分析。  $P$  值小於0.05 將被認為有統計學上的意義。

### (三) 結果

目前，在台灣遭到愛滋病毒感染的本國病患，根據「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，皆可優先接受以一天一錠的cART藥劑做為第一線用藥。大部分患者的治療效果都很好，但是仍有少許病人會發生治療失敗。所以本計畫想要針對開始接受抗愛滋病毒藥物前有抗藥基因型檢測結果，同時開始服用現有規範中的三合一的單一錠劑(Atripla、Complera、Triumeq、Genvoya)等，同時已經在持續治療下達成病毒量檢測不到以後，在後續追蹤當中，其後續第6、12及24月治療失敗和抗藥性發生率及原因分析。

在臺大醫院2017年新診斷且無抗藥性之愛滋病毒感染者一共有128位(表一)。這些病人使用的一線藥物依次為Triumeq (76/128, 59.4%)、Complera (23/128, 18.0%)、Atripla (17/128, 13.3%)、及Truvada+EFV (12/128, 9.4%)。這些病人在治療後第六個月的平均病毒量為 $1.64 \log_{10}$  copies/mL，CD4為 $534 \text{ cells/mm}^3$ ；其中97.2% (106/109) 的病人病毒量小於200 copies/mL(表二)。在治療失敗的病人(病毒量大於200 copies/mL)當中，只有兩位病毒量大於1,000 copies/mL(分別為4,730及8,360 copies/mL)，另一位病人的病毒量為406 copies/mL。這些病人都是使用Triumeq為第一線藥物。在經過抗藥性基因檢測試驗，並沒有在這兩個檢體發現抗藥性位點突變。治療成功的病人中，71位病人的病毒量為小於20 copies/mL或是無法偵測(undetectable)(67.0%，71/106)。在治療後第12個月的病人平均病毒量為 $1.06 \log_{10}$  copies/mL，CD4為 $520 \text{ cells/mm}^3$ ；其中所有病人的病毒量都小於200 copies/mL，而98位病人的病毒量為小於20 copies/mL或是無法偵測(undetectable)(83.1%，98/118)(表三)。在治療後第24個月的病人平均病毒量為 $0.54 \log_{10}$  copies/mL，CD4為 $570 \text{ cells/mm}^3$ ；其中98.9% (91/92)的病人病毒量小於200 copies/mL(表四)。唯一

一位治療失敗的病人為10,300 copies/mL。在經過抗藥性基因檢測試驗，並沒有在這個檢體發現抗藥性位點突變。治療成功的病人中，79位病人的病毒量為小於20 copies/mL或是無法偵測(undetectable)(86.8%，79/91)。

在臺大醫院2018年新診斷且無抗藥性之愛滋病毒感染者一共有97位納入追蹤研究(表一)。這些病人使用的一線藥物依次為Genvoya (66/97，68%)、Triumeq (18/97，18.6%)、Complera (11/97，11.3%)、Atripla (1/97，1.0%)、及Truvada+DTG (1/97，1.0%)。這些病人在治療後第六個月的平均病毒量為1.05 log<sub>10</sub> copies/mL，CD4為524 cells/mm<sup>3</sup>；其中97.8% (91/93)的病人病毒量小於200 copies/mL(表五)。兩位治療失敗的病人(病毒量大於200 copies/mL)的病毒量都小於1,000 copies/mL(987及763 copies/mL)。這兩位病人主要使用Genvoya為第一線藥物。治療成功的病人中，60位病人的病毒量為小於20 copies/mL或是無法偵測(undetectable)(65.9%，60/91)。值得注意的是治療失敗病人的年齡比較大(39 v.s. 33 counts/uL, P<0.05)且基礎點CD4數值較治療成功病人的基礎點CD4數值低(161 v.s. 310 counts/uL, P<0.05)。在治療後第12個月的病人平均病毒量為1.04 log<sub>10</sub> copies/mL，CD4為550 cells/mm<sup>3</sup>；其中98.8% (79/80)的病人病毒量小於200 copies/mL(表六)。唯一一位治療失敗的病人為238 copies/mL。治療成功的病人中，61位病人的病毒量為小於20 copies/mL或是無法偵測(undetectable)(77.2%，61/79)。

#### (四) 討論

本計畫想要針對開始接受抗愛滋病毒藥物前有抗藥基因型檢測結果，同時開始服用現有規範中的三合一的單一錠劑(Atripla, Complera, Triumeq, Genvoya)等，同時已經在持續治療下達成病毒量檢測不到以後，在後續追蹤當中，其後續第6、12及24月治療失敗和抗藥性發生率及原因分析。我們一共收集225個個案進行分析；其中128位於2017年開始服用藥物，97位於2018年開始使用藥物治療。在2017年開始治療的患者主要是使用Triumeq (76/128, 59.4%)為第一線用藥。在Genvoya引進台灣成為愛滋病治療的第一線用藥後，可以發現在2018年在台大醫院追蹤的個案，有68% (66/97)使用Genvoya，而使用Triumeq的個案數下降至18.6% (18/97)。如果單比較追蹤12個月的治療效果，2017年及2018年的治療失敗比例分別為0%及1.2%。雖然看起來2017開始追蹤個案的治療失敗率比較低，但是沒有統計學上的意義，與使用的藥物種類也沒有關係。但是，在治療成功的病人中，2017年及2018年的病人病毒量小於20 copies/mL或是無法偵測(undetectable)分別為83.1% (98/118)及 65.9% (60/91)。2017年的病人病毒量明顯較低( $P=0.004$ )。

三合一的單一錠劑在治療效果上因為服用的方便性，可望可以降低病人因副作用或其它因素所導致的服藥量不足的問題。這也可以從我們的研究成果發現，在治療失敗的病人當中，在2017年追蹤治療失敗的4位病人中，有3位病人的病毒量高於1,000 copies/mL。而且從抗藥性基因檢測成功的檢體分析得知，這些檢體都沒有抗藥性相關的基因突變。在2018年治療失敗的三位病人，他們的病毒量都小於1,000 copies/mL，所以無法做抗藥性檢測。目前我們正進行次世代基因定序，想進一步分析是否會有微量的基因突變存在而導致治療失敗。此外，我們也試著從病人的血球細胞中萃取染色體DNA，希望能知道是否有抗藥性病毒株潛伏在宿主的細胞中。根據我們

最近的研究分析指出，雖然台灣的抗藥性盛行率仍偏高(圖一)，但是在計算 genotypic sensitivity score (GSS) 時發現，NRTI的骨架，特別是 TDF/FTC的組合仍保有相當好的GSS值(圖二)。此外，雞尾酒療法的第三種藥物，特別是嵌合酶抑制劑目前在台灣的抗藥性盛行率仍偏低，所以，整體看來，三合一的單一錠劑在初次開始接受抗愛滋病毒藥物的患者仍可保有相當好的治療效果。



## （五）計畫重要研究成果及具體建議

### 1.計畫之新發現或新發明

我們一共收集225個個案進行分析；其中128位於2017年開始服用藥物，97位於2018年開始使用藥物治療。在追蹤12個月的治療效果，發現2017及2018的治療失敗比例分別只有0% (0/118)及1.2% (1/80)。就2017年追蹤24個月的治療效果失敗比例更可降到1.1% (1/92)。三合一的單一錠劑的治療效能及服用的方便性，可望大大改善病人的治療效果。

### 2.計畫對民眾具教育宣導之成果

在追蹤過程中，有7位患者在治療過程中HIV病毒量有上升到200 copies/mL以上，其中3位甚至高到1,000 copies/mL以上。經過進一步的抗藥性基因檢測發現這些病人的病毒檢體都不帶有抗藥性基因突變。因此推測，可能是病人的服藥順從性不好所導致。因此，建議加強對患者的衛教，希望能改進患者的服藥順從性。

### 3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

三合一的單一錠劑的治療效能及服用的方便性，可望大大改善病人的治療效果。建議積極推廣HIV篩檢，讓更多還不知道自己感染HIV的患者及早服藥，以達到照護病人健康及避免HIV傳播的最終目的。

## (六) 參考文獻

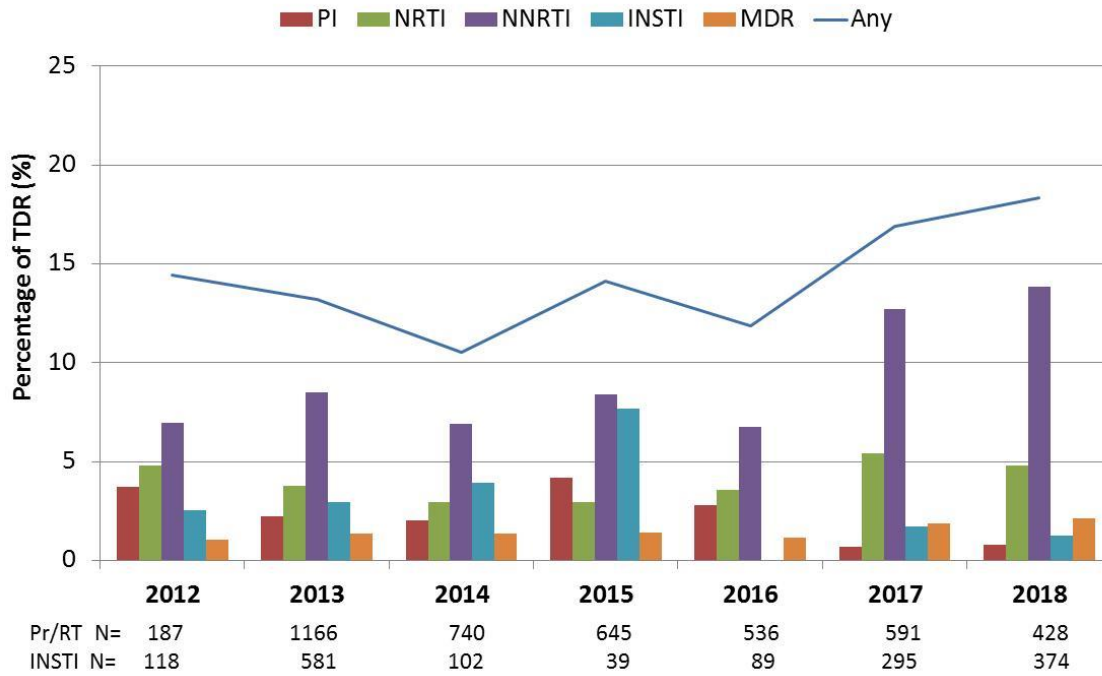
1. Schuurman, R., et al., *Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC)*. J Infect Dis, 1995. **171**(6): p. 1411-9.
2. Eastman, P.S., et al., *Genotypic changes in human immunodeficiency virus type 1 associated with loss of suppression of plasma viral RNA levels in subjects treated with ritonavir (Norvir) monotherapy*. J Virol, 1998. **72**(6): p. 5154-64.
3. Coombs, R.W., et al., *Association of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level with risk of clinical progression in patients with advanced infection. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 116B/117 Study Team. ACTG Virology Committee Resistance and HIV-1 RNA Working Groups*. J Infect Dis, 1996. **174**(4): p. 704-12.
4. O'Brien, W.A., et al., *Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS*. N Engl J Med, 1996. **334**(7): p. 426-31.
5. Grant, R.M., et al., *Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons*. Jama, 2002. **288**(2): p. 181-8.
6. Hirsch, M.S., et al., *Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel*. Jama, 2000. **283**(18): p. 2417-26.
7. Hirsch, M.S., et al., *Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adults Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1: 2003 Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel*. Clin Infect Dis, 2003. **37**(1): p. 113-28.
8. Hanna, G.J. and R.T. D'Aquila, *Antiretroviral Drug Resistance in HIV-1*. Curr Infect Dis Rep, 1999. **1**(3): p. 289-297.
9. Puchhammer-Stockl, E., et al., *Comparison of virtual phenotype and HIV-SEQ program (Stanford) interpretation for predicting drug resistance of HIV strains*. HIV Med, 2002. **3**(3): p. 200-6.
10. Lorenzi, P., et al., *Impact of drug resistance mutations on virologic response to salvage therapy. Swiss HIV Cohort Study*. Aids, 1999. **13**(2): p. F17-21.
11. Japour, A.J., et al., *Prevalence and clinical significance of zidovudine resistance mutations in human immunodeficiency virus isolated from patients after long-term zidovudine treatment. AIDS Clinical Trials Group 116B/117 Study Team and the Virology Committee Resistance Working Group*. J Infect Dis, 1995. **171**(5): p. 1172-9.
12. Jiamsakul, A., et al., *HIV multi-drug resistance at first-line antiretroviral failure and subsequent virological response in Asia*. J Int AIDS Soc, 2014. **17**: p. 19053.
13. TenoRes Study, G., *Global epidemiology of drug resistance after failure of WHO*

*recommended first-line regimens for adult HIV-1 infection: a multicentre retrospective cohort study.* Lancet Infect Dis, 2016. **16**(5): p. 565-75.

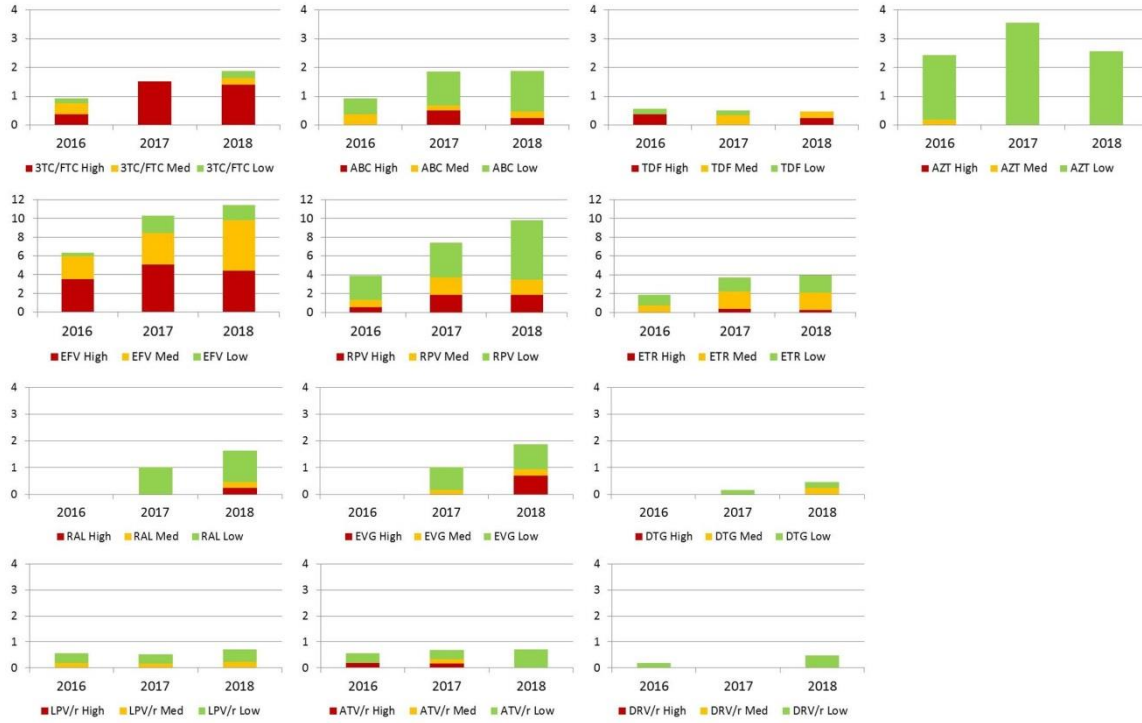
14. Huang, Y.W., et al., *Primary adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of four cases.* J Microbiol Immunol Infect, 2004. **37**(4): p. 250-3.

(七) 圖表

圖一、Prevalence of Transmitted Drug Resistance (TDR) in Northern Taiwan



圖二、Prevalence of Genotypic Resistance to Various Classes of Drugs in Treatment-Naïve HIV Patients



表一 Characteristics of Study Cases

	2017	2018
Case number, N	128	97
Male, N (%)	125 (97.7)	96 (99.0)
Age, mean (range)	33 (21-52)	33 (18-58)
Risk behaviors, N (%)		
MSM	123 (96.1)	93 (95.9)
Hetero	4 (3.1)	3 (3.1)
IDU	1 (0.8)	1 (1.0)
First-line regimen, N (%)		
Atripla	17 (13.3)	1 (1)
Complera	23 (18.0)	11 (11.3)
Triumeq	76 (59.4)*	18 (18.6)
Truvada/EFV	12 (9.4)	0 (0)
Genvoya	0 (0)	66 (68.0)*
Truvada/DTG	0 (0)	1 (1)
Baseline HIV viral load (Log copies/mL) , mean (range)	4.89 (3.16-7.0)	4.99 (3.42-7.0)
Baseline CD4 counts/uL, mean (range)	353.1 (5-1321)	305.8 (1-1244)
HIV viral load <200 copies/mL at 6 <sup>th</sup> month after HAART, n/N(%)	106/109 (97.2)	91/93 (97.8)
HIV viral load <200 copies/mL at 12 <sup>th</sup> month after HAART, n/N(%)	118/118 (100)	79/80 (98.8)
HIV viral load <200 copies/mL at 24 <sup>th</sup> month after HAART, n/N(%)	91/92 (98.9)	NA

Abbreviation: MSM, men who have sex with men; hetero, heterosexual; IDU, injecting drug users; EFV, efavirenz; DTG, dolutegravir; HAART, highly active antiretroviral therapy; NA, not available.

\*P<0.05

**表二 Comparison of Study Cases Whose HIV Viral Loads were higher than 200 Copies/mL at the 6th Months after HAART (2017)**

	<b>Study Cases Whose HIV Viral Loads were higher than 200 copies/mL</b>	<b>Study Cases Whose HIV Viral Loads were lower than 200 copies/mL</b>
<b>Case number, N</b>	3	106
<b>Male, N (%)</b>	3 (100)	103 (97.2)
<b>Age, mean (range)</b>	28 (25-29)	33 (21-56)
<b>Risk behaviors, N (%)</b>		
<b>MSM</b>	3 (100)	101 (95.3)
<b>Hetero</b>	0 (0)	4 (3.8)
<b>IDU</b>	0 (0)	1 (0.9)
<b>First-line regimen, N (%)</b>		
<b>Atripla</b>	0 (0)	14 (13.2)
<b>Complera</b>	0 (0)	17 (16.0)
<b>Triumeq</b>	3 (100)	65 (61.3)
<b>Truvada/EFV</b>	0 (0)	10 (9.4)
<b>Baseline HIV viral load (Log copies/mL) , mean (range)</b>	5.14 (4.94-5.50)	4.93 (3.16-7.0)
<b>Baseline CD4 counts/uL, mean (range)</b>	534 (18-1321)	338 (5-988)
<b>6<sup>th</sup> Month HIV viral load (Log copies/mL) , mean (range)</b>	3.4 (2.60-3.92)*	0.96 (0-2.25)
<b>6<sup>th</sup> Month CD4 counts/uL, mean (range)</b>	661 (295-1229)	560 (85-1448)

Note: At this study period, 1 was expired, 4 were lost of follow-up, and 14 did not have the 6<sup>th</sup> month HIV viral load data.

@ undetectable HIV viral load =1.

Abbreviation: MSM, men who have sex with men; hetero, heterosexual; IDU, injecting drug users; EFV, efavirenz; DTG, dolutegravir; HAART, highly active antiretroviral therapy; NA, not available.

\*P<0.05

**表三 Characteristics of Study Cases Whose HIV Viral Loads were lower than 200 Copies/mL at the 12th Months after HAART (2017)**

		<b>Study Cases Whose HIV Viral Loads were lower than 200 copies/mL</b>
<b>Case number</b>		118
<b>Male (%)</b>		115 (97.5)
<b>Age, mean (range)</b>		33 (21-56)
<b>Risk behaviors, N (%)</b>	<b>MSM</b>	113 (95.8)
	<b>Hetero</b>	4 (3.4)
	<b>IDU</b>	1 (0.8)
<b>First-line regimen (%)</b>	<b>Atripla</b>	16 (13.6)
	<b>Complera</b>	20 (16.9)
	<b>Triumeq</b>	72 (61.0)
	<b>Truvada/EFV</b>	10 (8.5)
<b>Baseline HIV viral load (Log copies/mL) , mean (range)</b>		4.88 (3.16-7.0)
<b>Baseline CD4 counts/uL, mean (range)</b>		351 (5-1280)
<b>12<sup>th</sup> Month HIV viral load (Log copies/mL) , mean (range)</b>		0.64 (0-2.18)
<b>12<sup>th</sup> Month CD4 counts/uL, mean (range)</b>		331 (113-1594)

Note: At this study period, 2 were lost of follow-up.

@ undetectable HIV viral load =1.

Abbreviation: MSM, men who have sex with men; hetero, heterosexual; IDU, injecting drug users; EFV, efavirenz; DTG, dolutegravir; HAART, highly active antiretroviral therapy; NA, not available.



**表四 Comparison of Study Cases Whose HIV Viral Loads were higher than 200 Copies/mL at the 24th Months after HAART (2017)**

	<b>Study Cases Whose HIV Viral Loads were higher than 200 copies/mL</b>	<b>Study Cases Whose HIV Viral Loads were lower than 200 copies/mL</b>
<b>Case number</b>	1	91
<b>Male (%)</b>	1 (100)	89 (97.8)
<b>Age, mean (range)</b>	21	33 (22-56)
<b>Risk behaviors, N (%)</b>		
<b>MSM</b>	1 (100)	88 (96.7)
<b>Hetero</b>	0 (0)	3 (3.3)
<b>IDU</b>	0 (0)	0 (0)
<b>First-line regimen, N (%)</b>		
<b>Atripla</b>	0 (0)	11 (12.1)
<b>Complera</b>	0 (0)	16 (17.6)
<b>Triumeq</b>	1 (100)	56 (61.5)
<b>Truvada/EFV</b>	0 (0)	8 (8.8)
<b>Baseline HIV viral load (Log copies/mL) , mean (range)</b>	4.70	4.84 (3.16-6.64)
<b>Baseline CD4 counts/uL, mean (range)</b>	341	346 (5-1280)
<b>24<sup>th</sup> Month HIV viral load (Log copies/mL) , mean (range)</b>	4.01	0.54 (0-2.16)
<b>24<sup>th</sup> Month CD4 counts/uL, mean (range)</b>	554	635 (178-1540)

Note: At this study period, 7 were lost of follow-up and 19 did not have the HIV viral load data.

@ undetectable HIV viral load =1.

Abbreviation: MSM, men who have sex with men; hetero, heterosexual; IDU, injecting drug users; EFV, efavirenz; DTG, dolutegravir; HAART, highly active antiretroviral therapy; NA, not available.

**表五 Comparison of Study Cases Whose HIV Viral Loads were higher than 200 Copies/mL at the 6th Months after HAART (2018)**

	<b>Study Cases Whose HIV Viral Loads were higher than 200 copies/mL</b>	<b>Study Cases Whose HIV Viral Loads were lower than 200 copies/mL</b>
<b>Case number, N</b>	2	91
<b>Male, N (%)</b>	2 (100)	90 (98.9)
<b>Age, mean (range)</b>	39 (18-54)*	33 (18-58)
<b>Risk behaviors, N (%)</b>		
<b>MSM</b>	2 (100)	87(95.6)
<b>Hetero</b>	0 (0)	3 (3.3)
<b>IDU</b>	0 (0)	1 (1.1)
<b>First-line regimen, N (%)</b>		
<b>Atripla</b>	0 (0)	1 (1.1)
<b>Complera</b>	0 (0)	10 (11.0)
<b>Triumeq</b>	0 (0)	18 (19.8)
<b>Genvoya</b>	2 (100)	61 (67.0)
<b>Truvada/DTG</b>	0 (0)	1 (1.1)
<b>Baseline HIV viral load (Log copies/mL) , mean (range)</b>	5.79 (5.68-5.91)	4.95 (3.42-7.0)
<b>Baseline CD4 counts/uL, mean (range)</b>	161 (28-293)*	310 (1-1244)
<b>6<sup>th</sup> Month HIV viral load (Log copies/mL) , mean (range)</b>	2.94 (2.88-2.99)*	1.02 (0-2.21)
<b>6<sup>th</sup> Month CD4 counts/uL, mean (range)</b>	197 (87-307)*	494 (25-1336)

Note: At this study period, 2 were expired, 4 were lost of follow-up and 1 did not have HIV viral load data.

@ undetectable HIV viral load =1.

Abbreviation: MSM, men who have sex with men; hetero, heterosexual; IDU, injecting drug users; EFV, efavirenz; DTG, dolutegravir; HAART, highly active antiretroviral therapy; NA, not available.

\*P<0.05

**表六 Comparison of Study Cases Whose HIV Viral Loads were higher than 200 Copies/mL at the 12th Months after HAART (2018)**

	<b>Study Cases Whose HIV Viral Loads were higher than 200 copies/mL</b>	<b>Study Cases Whose HIV Viral Loads were lower than 200 copies/mL</b>
<b>Case number, N</b>	1	79
<b>Male, N (%)</b>	1 (100)	78 (98.7)
<b>Age, mean (range)</b>	24	33 (18-58)
<b>Risk behaviors, N (%)</b>		
<b>MSM</b>	1 (100)	75 (94.9)
<b>Hetero</b>	0 (0)	3 (3.8)
<b>IDU</b>	0 (0)	1 (1.2)
<b>First-line regimen, N (%)</b>		
<b>Atripla</b>	0 (0)	1 (1.2)
<b>Complera</b>	0 (0)	11 (13.9)
<b>Triumeq</b>	0 (0)	17 (21.5)
<b>Genvoya</b>	1 (100)	49 (62.0)
<b>Truvada/DTG</b>	0 (0)	1 (1.2)
<b>Baseline HIV viral load (Log copies/mL) , mean (range)</b>	5.47	4.90 (3.42-7.0)
<b>Baseline CD4 counts/uL, mean (range)</b>	1	334 (1-1244)
<b>12<sup>th</sup> Month HIV viral load (Log copies/mL) , mean (range)</b>	2.38	0.80 (0-1.91)
<b>12<sup>th</sup> Month CD4 counts/uL, mean (range)</b>	442	534 (100-1153)

Note: At this study period, 4 were lost of follow-up and 8 did not have HIV viral load data.

@ undetectable HIV viral load =1.

Abbreviation: MSM, men who have sex with men; hetero, heterosexual; IDU, injecting drug users; EFV, efavirenz; DTG, dolutegravir; HAART, highly active antiretroviral therapy; NA, not available.

\*P<0.05

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱： 不足三種 ART 處方組合之臨床療效評估

年度研究報告

子計畫主持人：蔡茂松

研究人員：洪健清、林淑文、張淑媛、吳政信、張淑芳、劉玟君、  
蘇意青

執行期間： 108 年 01 月 01 日至 108 年 12 月 31 日

共 37 頁

## 壹、中文摘要

研究目的：部分病人因副作用、其他共病無法使用含三種抗病毒藥物組合，或是因抗藥性需要下，必須選用下述一些含有兩種藥物組合 (Integrase inhibitor + boosted protease inhibitor, dolutegravir + lamivudine, boosted protease inhibitor + lamivudine) 採用簡化處方之臨床療效。

研究方法：針對經申請後符合「抗人類免疫缺乏病毒處方審查作業」規定使用簡化處方者進行臨床分析，同時輔以藥物濃度監測為佐證

主要發現：簡化處方，截至目前收集共計60人，使用的簡化處方可以分為二大類，第一類為和蛋白酵素抑制劑 (protease inhibitors; PIs) 合併嵌入酶抑制劑 (integrase inhibitors; InSTIs) 佔34位 (57%)，而DRV/c+ DTG使用者為其中的多數 (n=28)，其他包括ATV/r + DTG (3)，DRV/c + RAL (2)，LPV/r + RAL (1)；第二類為核苷酸反轉錄酶抑制劑3TC合併和蛋白酵素抑制劑或嵌入酶抑制劑，其組合包括3TC + DTG (21)，3TC + ATV/r (2)，3TC + DRV/r (1)，另外有一位個案使用RPV + DTG與另一位使用TDF + DTG的組合。

轉換至不含三種藥物簡化處方的病人於轉換前有14% (95.CI 7%-24%) 病毒量大於200 copies/mL，於轉換後完成6個月追蹤的54位有2位 [4% (95.CI 1%-12%) ] 病毒量大於200 copies/mL。完成12個月追蹤的40位有1位 [3% (95.CI 1%-12%) ] 病毒量大於200 copies/mL。

atazanavir未合併ritonavir的藥物處方的濃度監測共119位，17位 (14%) 於服藥後12小時未達230 ng/ml或24小時未達150ng/ml。已完成darunavir的藥物處方的濃度採檢共20位，所使用darunavir均為800mg 每日一次使用，7位濃度監測的均遠大於文獻每日800mg所建議1070 ng/ml的低谷濃度，相於600mg 每日二次所建議之低谷濃度。

dolutegravir的濃度監測已完成178人次(172位)。參考美國FDA的資料Cmax 3670 ng/mL與 Cmin 1110 ng/mL，有27%受試者(n=46)的DTG高於Cmax，有8%受試者(n=13)的DTG低於Cmin，有5位受試者的藥物濃度未檢出(3%)，其中一位近期之病毒量為1020 copies/mL，其他4位均小於200 copies/mL。

結論及建議事項：在簡化組合的治療僅有3%之病患產生病毒學治療失敗以上，提供未來「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」參考，提供未能使用單錠複方者治療選擇。

關鍵詞：抗愛滋病毒藥物、雞尾酒治療、簡化處方、抗藥性

## 貳、英文摘要

### Aims of Study:

To investigate the clinical, immunological and virological responses to 2-drug regimens as initial therapy or regimen simplification, stable switch treatment strategies following the regulations in Taiwan; moreover, therapeutic drug monitoring (TDM) will be conducted to assess the plasma concentrations of the antiretroviral agents.

### Study design:

All HIV-infected subjects treated with 2-drug regimens as initial therapy or regimen simplification, stable switch treatment strategies following the regulations in Taiwan were included in the analysis. The primary end-point was the proportion of subjects achieving or maintaining virologic suppression  $<50$  copies/mL at week 24.

Results: Sixty subjects were included. The main combinations of the 2-drug regimen included protease inhibitors plus integrase strand transfer inhibitors, ( DRV/r + DTG [28], ATV/r + DTG [3], DRV/r + RAL [2], LPV/r + RAL [1]) and lamivudine plus protease inhibitors or protease inhibitors (3TC + DTG [21], 3TC + ATV/r [2], 3TC + DRV/r [1]). There were also DTG plus RPV (1) and DTG plus TDF (1). Fifty-one patients did not achieve viral suppression ( $>200$  copies/mL) at switch (86%, 51/59). At week 24, 2 out of 54 patients (4% [95.CI 1%-12%]) had a HIV RNA load of  $>200$  copies/ml. At week 48, 1 out of 40 patients (3% [95.CI 1%-12%]) had a HIV RNA load of  $>200$  copies/ml.

Plasma ATV concentrations were available in 119 subjects on unboosted ATV based regimens. Seventeen (17/119, 14%, 95.CI 9%-22%) had C12 or C24 of ATV concentrations less than the recommended therapeutic values (C12  $>230$  or C24  $>150$  ng/ml). Plasma darunavir concentrations at the dose of darunavir 800mg once daily were available in 20 subjects, and 7 had the concentrations

much higher than the recommended trough level of 1070 ng/mL, equal to the trough level at the dose of darunavir 600mg twice daily. Cmax and Cmin of DTG were suggested to be more than 3670 ng/mL and 1110 ng/mL, respectively, by FDA. Of the 172 subjects on DTG based regimens with determinations of their plasma DTG concentrations, DTG Cmax above 3,670 ng/mL in 27% and Cmin less than 1,110 ng/mL in 8%.

Conclusions: In this short-term observational study, switching to 2-drug regimens was safe and effective in maintaining viral suppression.

Key words: combination antiretroviral therapy 、 single-tablet regimens 、 Two-drug regimens



## 參、本文

### (一) 前言

後天免疫缺乏症候群（愛滋病，Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS），自從1981年在美國發現以來，已是全世界重要的公共衛生議題，我國衛生署的統計資料顯示，截至2018年八月全台灣本國籍HIV累積感染人數已經達到37,278人，存活者有30,908人，有效的抗病毒療法(combination antiretroviral therapy, cART)大幅地降低了病患發生伺機性感染（opportunistic infections）和腫瘤的機會<sup>1,2</sup>，長達數十幾年的存活時間使得愛滋病儼然為一慢性疾病，預期國內感染者的老化是國內必須面對的問題。

我國自1988年起提供感染者免費藥物治療，衛生福利部疾病管制署訂定「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，公告自101年6月1日起實施，實施至今已有六年的時間(2012/6~2017/9)，也歷經數次的更動（表一~表九）。

因應世界衛生組織(WHO)發布最新愛滋治療指引，疾病管制署參考WHO、美國及歐盟建議，於2016年6月重新修訂「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」(表八)，兼顧費用及藥物特性，將處方分類且正名為第一線推薦處方、第一線替代處方及第二線處方，規範將每日一次且副作用低的三種三合一複方藥品列為「第一線推薦處方」，而後於2017年9月納入第四種單錠複方第一線推薦處方，規範的進步確有助於提升服藥的方便性及順從性。

然而，目前的主要處方皆是由兩種核苷酸反轉錄抑制劑併第三種不同機轉的藥物組合而成，但是核苷酸反轉錄抑制劑的使用可能會增加的副作用，包括貧血、腸胃道不適、脂肪異位、增加糖尿病的風險（zidovudine）<sup>3,4</sup>；過敏反應及心血管疾病(abacavir)的危險<sup>5</sup>；腎功能不全或是骨質疏鬆（

tenofovir disoproxil fumarate; TDF) 的疑慮<sup>6</sup>。國內的複方藥品「第一線推薦處方」對於病患的腎功能都有其要求，其中三種不建議使用於慢性腎臟病之分期中度及嚴重腎功能下降的病人（第 3 期及第 4 期）和第 5 期末期腎衰竭的患者（TAF/FTC/Cobi/EVG不建議使用在第 4 期和第 5 期腎衰竭患者），對於老年病患在腎功能下降時核苷酸反轉錄抑制劑的劑量必須調整，若無法繼續複方藥品的使用，同時還要注意多種藥品間的藥物交互作用，如降血糖藥物與降血脂藥物，須小心監測抗病毒藥物的效果和安全性，同時要注意腎功能、肝功能、心血管及代謝和骨骼健康的影響。

由此可知，國內外的推薦和替代方案不可能作為所有患者一生的最佳治療處方。在某些情況下，如在高心血管疾病風險、腎功能不全及特殊抗藥性情況的患者，可能會捨棄兩種核苷酸反轉錄抑制劑的治療組合。

Lamivudine（核苷酸反轉錄酶抑制劑）和raltegravir（嵌合酶抑制劑）兩者並無重大副作用，合併蛋白酶抑制劑的使用組合（不足三種ART處方組合，簡化處方），多年下累積許多研究<sup>7-12</sup>(表十)，對象有包含從未治療過人類免疫不全病毒者和病毒已穩定控制者，主要因為蛋白酶抑制劑具有高抗藥性屏障的特性。研究顯示不管在初次使用抗病毒藥物或是病毒已穩定控制者，lamivudine或是raltegravir合併使用蛋白酶抑制劑的皆有一定的療效，鮮少篩選出對lamivudine或是raltegravir 有抗藥性突變基因的病毒。舉例：從 GARDEL 的臨床試驗中證實未曾服用過cART 的組別在使用 lopinavir/ritonavir 併lamivudine 處方經過48 週的追蹤發現病毒量小於50 copies/mL的比率跟標準含有lopinavir/ritonavir加上兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑的組別相似，不因治療前的病毒量高或低而有差別。此外在OLE 的研究也證實病毒已穩定控制者轉為使用lopinavir/ritonavir 併lamivudine的組別療效也和持續使用標準含有lopinavir/ritonavir加上兩種核苷酸反轉錄酶抑

制劑的組別相似。PROGRESS試驗是一個隨機分配、對照、非劣性、多中心臨床試驗，研究目的是比較LPV/r+RAL跟LPV/r+TDF/FTC療效。觀察至96週時發現時簡化處方達到非劣性療效（HIV病毒量小於40 copies/mL的比率為66.3%（簡化療法）vs 68.6%（標準療法）； $P=0.767$ ）；CD4淋巴球增加的幅度在這兩組也相似（281 cells/L vs 296 cells/L； $P=0.598$ ）。

目前幾個先進國家的治療指引都針對簡化處方給予適當的建議，如DHHS建議lopinavir/ritonavir 併lamivudine 為替代處方，可於未曾接受cART治療者和病毒已穩定控制者或是針對初始接受治療的病患使用darunavir/ritonavir併raltegravir，不過後者的處方使用需注意的治療前的病毒量及CD4；歐洲愛滋病治療指引（EACS）和英國愛滋病治療指引（BHIVA）對簡化處方的使用也有所著墨，但是需要小心可能的副作用，B型肝炎的預防與治療，及藥物交互作用及藥物顆粒數較多的不便。新一代嵌合酶抑制劑（integrase inhibitor）中的dolutegravir（DTG）同時具有一天一次，單顆使用，少副作用且較少的藥物交互作用及高抗藥性屏障等特性，近來有許多研究肯定DTG合併lamivudine<sup>13,14</sup>或是rilpivirine<sup>15,16</sup>的療效，美國FDA於2017年11月核准藥物Juluca作為HIV-1成人患者的治療處方，它其中包含標準治療藥物中的兩種DTG加上RPV，歐洲藥品管理局（EMA）在2018年也核准了此一處方作為病毒控制穩定且不曾有治療失敗或抗藥性的病人之轉換處方。此外，DTG嘗試合併蛋白酶抑制劑作為在有抗藥性或是治療失敗的病人中使用<sup>17</sup>，避免多種藥物暴露或減少藥物顆粒數，同時能有效抑制病毒。

本計畫延伸自去年的計畫，於2018國內規範下使用不含三種藥物的簡化處方，截至2018年中收集51人，期中首次服藥病患就使用不含三種藥物的處方為0人，因故轉換為使用不含三種藥物的簡化處方為51人。原因分析

如下：21人使用簡化處方歸類為病人因素：腎功能不全（20），具心血管風險（2），骨質疏鬆(1)；9人更換至簡化處方歸類為藥物因素：藥物過敏或無法耐受 [3TC(3), ABC(3), TDF/FTC, (1), AZT/3TC(3)] 及藥物不再供應或生產（DDI, Didanosine, 2）；21人更換至簡化處方歸類為病毒因素：病毒治療反應不佳（Poor virologic response, 1）以及抗藥性（21），值得注意的是21位因為抗藥性基因而需要使用簡化處方，20位（95%）的病毒皆具備1個以上的抗藥性基因，最常見的抗藥性位點包括K65R（17），Y181C（6），M184V（6），K103N/S（5）。所使用的簡化處方可以分為二類，第一類為和蛋白酶抑制劑（protease inhibitors; PIs）合併嵌入酶抑制劑（integrase inhibitors；InSTIs），其組合包括DRV/r + DTG（10），LPV/r + RAL（9），DRV/r + RAL（7），ATV/r + RAL（3）；第二類為核苷酸反轉錄酶抑制劑3TC合併和蛋白酶抑制劑（protease inhibitors; PIs）或嵌入酶抑制劑DTG，其組合包括3TC + ATV/r（1），3TC + LPV/r（1），3TC + DTG（19），有一位個案因為藥物副作用（TDF/FTC）曾經短暫使用核苷酸反轉錄酶抑制劑TDF加上嵌入酶抑制劑RAL，使用未滿6個月旋即更換至其他處方。

轉換至不含三種藥物的簡化處方51人於轉換前有27%（95.CI 17%-41%）病毒量大於200 copies/mL，於轉換後已完成6個月追蹤的45位僅有1位[7%（95.CI 17%-41%）]病毒量大於200 copies/mL。使用中含新一代嵌合酶抑制劑（DTG）的簡化處方計有29人，24位完成6個月追蹤，期中有1位[4%（95.CI 0.2%-19%）]病毒量大於200（copies/mL）。病患因為病毒因素使用簡化處方計有22人，21位完成6個月追蹤，期中有1位[5%（95.CI 0.2%-21%）]病毒量大於200（copies/mL）。

本研究欲瞭解延續研究的成果，在病患需求、規範下或是因抗藥性因素下，進行簡化處方組合之臨床療效評估，作為未來國內分析的依據。

表一、各類處方之使用規範詳如下表，自101年6月1日生效  
署授疾字第1010300595號公告，

類別	處方(藥物品項)	每月藥價	使用規範
一	Combivir + NVP	15,324	無藥物禁忌症之首次服藥病患優先處方。
	Combivir + EFV	16,992	
二	Viread + 3TC + NVP	17,262	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 AZT 之原因。
	Viread + 3TC + EFV	18,564	
	Kivexa + NVP	18,930	
	Kivexa + EFV	20,232	
三	Combivir + Kaletra	19,550	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 NNRTI 之原因。
	Combivir + Prezista/r	19,551	
	Combivir + ATV (300 mg)/r	19,551	
	Combivir + ATV (400 mg)	19,554	
四	常見之每月超過 20,500 元之處方如下：		須事前審查。(公告日前已使用該類處方者，需提報備查；公告日後之新使用者，需經審查通過才能使用。)
	Viread + 3TC + Kaletra	21,488	
	Viread + 3TC + Prezista/r	21,489	
	Viread + 3TC + ATV (300 mg)/r	21,489	
	Viread + 3TC + ATV (400 mg)	21,492	
	【註 4】		
	Combivir + Isentress	22,212	
	Kivexa + Kaletra	22,790	
	Kivexa + Prezista/r	22,791	
	Kivexa + ATV (300 mg)/r	22,791	
	Kivexa + ATV (400 mg)	22,794	
	Viread + 3TC + Isentress	24,150	
Kivexa +I sentress	25,452		

表二、修正「愛滋藥品使用規範」，自2012年12月01日實施  
署授疾字第1010301539號公告

類別	處方(藥物品項)	使用規範
一	Duovir-N	無藥物禁忌症之首次服藥病患優先處方。
	Combivir + NVP	
	Combivir + EFV	
二	Viread + 3TC + NVP	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜

	Viread + 3TC + EFV	使用 AZT 之原因。
	Kivexa + NVP	
	Kivexa + EFV	
三	Combivir + Kaletra	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 NNRTI 之原因。
	Combivir + Prezista/r	
	Combivir + ATV (300 mg)/r	
	Combivir + ATV (400 mg)	
	Combivir + Isentress	
四	其餘每月超過 20,500 元之處方	須事前審查。
備註：藥品處方類別及使用規範，依預算及藥價調整情形會適時檢討。		

表三、修正「愛滋藥品使用規範」，自2013年02月01日實施  
署授疾字第1020300140號公告

類別	處方(藥物品項)	使用規範
一	Duovir-N	無藥物禁忌症之首次服藥病患優先處方。
	Duovir + NVP	
	Duovir + EFV	
	Combivir + NVP	
	Combivir + EFV	
二	Viread + 3TC + NVP	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 AZT 之原因。
	Viread + 3TC + EFV	
	Kivexa + NVP	
	Kivexa + EFV	
三	Combivir + Kaletra	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 NNRTI 之原因。
	Combivir + Prezista/r	
	Combivir + ATV (300 mg)/r	
	Combivir + ATV (400 mg)	
	Combivir + Isentress	
四	其餘每月超過 20,500 元之處方	須事前審查。
備註：藥品處方類別及使用規範，依預算及藥價調整情形會適時檢討。		

表四、修正「愛滋藥品使用規範」，自2013年07月01日實施  
署授疾字第1020300807號公告

類別	處方(藥物品項)	使用規範
一	ZDV/3TC/NVP*	無藥物禁忌症之首次服藥病患優先處方。
	ZDV/3TC* + NVP	
	ZDV/3TC* + EFV	
	ZDV/3TC* + RPV	
二	TDF + 3TC + NVP	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 ZDV 之原因。 病人同時合併 HBV 感染，建議以含 TDF 的處方為優先，若因肝功能異常不適合使用 NVP，可直接申請含 TDF 的第四類用藥處方。
三	ZDV/3TC* + LPV/r*	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 NNRTI 之原因。
	ZDV/3TC* + DRV (800 mg)/r(100)	
	ZDV/3TC* + ATV (300 mg)/r(100)	
	ZDV/3TC* + ATV (400 mg)	
四	其餘每月超過 17,500 元之處方	須事前審查。
備註一：藥品處方類別及使用規範，依預算及藥價調整情形會適時檢討。		
備註二：個別藥物之適用狀況，請參考台灣 CDC 最新出版之愛滋病檢驗及治療指引。		
備註三：*表示複方。各藥品學名、成分簡寫及商品名之對照表，將依核價及上市狀況隨時更新，以台灣 CDC 全球資訊網公布之資訊為主。		

表五、修正「愛滋藥品使用規範」，自2013年09月01日實施  
署授疾字第1020303161號公告

類別	處方(藥物品項)	使用規範
一	ZDV/3TC/NVP*	無藥物禁忌症之首次服藥病患優先處方。
	ZDV/3TC* + NVP	
	ZDV/3TC* + EFV	

	ZDV/3TC* + RPV	
二	TDF + 3TC + NVP	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 ZDV 之原因。 病人同時合併 HBV 感染，建議以含 TDF 的處方為優先，。
	TDF + 3TC + EFV	
三	ZDV/3TC* + LPV/r*	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 NNRTI 之原因。
	ZDV/3TC* + DRV (800 mg)/r(100)	
	ZDV/3TC* + ATV (300 mg)/r(100)	
	ZDV/3TC* + ATV (400 mg)	
	ZDV/3TC* + RAL	
四	其餘每月超過 17,500 元之處方	須事前審查；若無相關使用禁忌，建議優先使用價格較低之處方組合。
備註一：藥品處方類別及使用規範，依預算及藥價調整情形會適時檢討。		
備註二：個別藥物之適用狀況，請參考台灣 CDC 最新出版之愛滋病檢驗及治療指引。		
備註三：*表示複方。各藥品學名、成分簡寫及商品名之對照表，將依核價及上市狀況隨時更新，以台灣 CDC 全球資訊網公布之資訊為主。		

表六、修正「愛滋藥品使用規範」，自2014年03月01日實施  
署授疾字第1030300005號公告

類別	處方(藥物品項)	使用規範
一	ZDV/3TC/NVP*	無藥物禁忌症之首次服藥病患優先處方。
	ZDV/3TC* + NVP	
	ZDV/3TC* + EFV	
	ZDV/3TC* + RPV	
二	TDF + 3TC + NVP	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 ZDV 之原因。 病人同時合併 HBV 感染，建議以含 TDF 的處方為優先。
	TDF + 3TC + EFV	
	TDF/FTC/EFV*	
	ABC/3TC* + EFV (學名藥)	
	ABC/3TC* + NVP	



三	ZDV/3TC* + MVC	(接受器阻斷類藥物) 醫師應於用藥前完成 CCR5 趨性試驗，並將試驗報告歸入病歷。
	ZDV/3TC* + LPV/r*	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 NNRTI 之原因。
	ZDV/3TC* + DRV (800 mg)/r(100)	
	ZDV/3TC* + ATV (300 mg)/r(100)	
	ZDV/3TC* + ATV (400 mg)	
	ZDV/3TC* + RAL	
四	其餘每月超過 17,500 元之處方	須事前審查。
<p>注意事項：</p> <p>一、藥品處方類別及使用規範，依預算及藥價調整情形會適時檢討。</p> <p>二、若無醫療相關使用禁忌，建議優先使用價格較低之處方組合。</p> <p>三、個別藥物之適用狀況，請參考衛生福利部疾病管制署最新出版之愛滋病檢驗及治療指引。</p> <p>四、疾病管制署不給付 CCR5 趨性試驗之檢驗及相關費用。</p> <p>五、*表示複方。各藥品學名、成分簡寫及商品名之對照表，將依核價及上市狀況隨時更新，以疾病管制署全球資訊網公布之資訊為主。</p>		

表七、修正「愛滋藥品使用規範」，自2015年01月01日實施

類別	處方(藥物品項)	使用規範
一	ZDV/3TC/NVP*	無藥物禁忌症之首次服藥病患優先處方。
	ZDV/3TC* + NVP	
	ZDV/3TC* + EFV	
	ZDV/3TC* + RPV	
二	TDF + 3TC + EFV	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 ZDV 之原因。病人同時合併 HBV 感染，建議以含 TDF 的處方為優先。
	ABC/3TC* + EFV	
	TDF/FTC* + EFV	
	TDF + 3TC + NVP (200 mg x 2)	
	ABC/3TC* + NVP (200 mg x 2)	
	TDF/FTC* + NVP (200 mg x 2)	
	TDF + 3TC + NVP (400 mg)	
ABC/3TC* + NVP (400 mg)		

	TDF/FTC*+NVP (400 mg)	
	TDF/FTC/EFV*	
三	ZDV/3TC* + MVC	(接受器阻斷類藥物) 醫師應於用藥前完成 CCR5 趨性試驗，並將試驗報告歸入病歷。
	ZDV/3TC* + LPV/r*	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 NNRTI 之原因。
	ZDV/3TC* + DRV (800 mg)/r(100)	
	ZDV/3TC* + ATV (300 mg)/r(100)	
	ZDV/3TC* + ATV (400 mg)	
	ZDV/3TC* + RAL	
四	其餘每月超過 17,500 元之處方	須事前審查。
<p>注意事項：</p> <p>一、藥品處方類別及使用規範，依預算及藥價調整情形會適時檢討。</p> <p>二、若無醫療相關使用禁忌，建議優先使用價格較低之處方組合。</p> <p>三、本規範以常用處方為主，其他組合在 17,500 元以下者不需事前審查。</p> <p>四、個別藥物之適用狀況，請參考衛生福利部疾病管制署最新出版之愛滋病檢驗及治療指引。</p> <p>五、疾病管制署不給付 CCR5 趨性試驗之檢驗及相關費用。</p> <p>六、*表示複方，數字表示單顆劑量，(數字)表示每日劑量。各藥品學名、成分簡寫及商品名之對照表，將依核價及上市狀況隨時更新，以疾病管制署全球資訊網公布之資訊為主。</p>		

表八、修正「愛滋藥品使用規範」，自2016年06月01日實施

第一線推薦處方(Recommended First Line)
TDF/FTC/EFV
TDF/FTC/RPV
ABC/3TC/DTG (自取得健保代辦核定藥品價格日起生效)
第一線替代處方(Alternative First Line)

AZT/3TC + EFV  
 AZT/3TC/NVP or AZT/3TC + NVP [IR or XR]  
 AZT/3TC + RPV  
 AZT/3TC + LPV/r  
 AZT/3TC + ATV (300 mg)/r  
 AZT/3TC + DRV (800 mg)/r  
 AZT/3TC + RAL  
 AZT/3TC + DTG (50 mg)  
 AZT/3TC + MVC  
 ABC/3TC + EFV  
 TDF/FTC + NVP [IR]  
 TDF + 3TC + NVP [IR]

**注意事項：**

- 一、本規範將依預算核給、藥品上市及藥價調整情形適時檢討。
- 二、斜線/表示複方，(數字)表示每日劑量。各藥品成分簡稱、學名及商品名之對照表如後附。
- 三、若無醫療相關使用禁忌，優先使用「第一線推薦處方」。第一線推薦處方須為(含)複方每日服用一次、WHO/DHHS/EACS 優先推薦且藥價在 13,999 元/月以下者。
- 四、本規範中「第一線替代處方」僅列出常用處方組合，其他藥價在 15,500 元/月以下之處方組合，使用前皆無須事前審查。
- 五、「第二線處方」為藥價 15,500 元/月以上之處方組合，使用前皆須事前審查(請參考「二線抗人類免疫缺乏病毒藥品事前審查作業」)。
- 六、疾病管制署不給付 CCR5 趨性試驗之檢驗及相關費用。
- 七、個別藥物之適用狀況，請參考專業學會建議。

表九、修正「愛滋藥品使用規範」，自 2018 年 09 版  
 抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範

107 年 9 月版

<b>第一線推薦處方(Recommended First Line)</b>
<b>1. 2NRTI/NNRTI</b> <b>TDF/FTC/EFV</b> <b>TDF/FTC/RPV</b>
<b>2. 2NRTI/II</b> <b>ABC/3TC/DTG</b> <b>TAF/FTC/Cobi/EVG</b>
<b>第一線替代處方(Alternative First Line)</b>

處方藥價低於 15,500 元/月，且不含 ETR、DRV(1200)+r 及 DTG(100)之處方類型組合，包括：
1. 2NRTI+NNRTI
2. 2NRTI+PI+r or PI/r or PI/c
3. 2NRTI+II
<b>第二線處方</b>
處方藥價在 15,500 元/月以上或含 ETR、DRV(1200)+r 及 DTG(100)之處方組合
<p><b>注意事項：</b></p> <p>一、 本規範將依預算核給、藥品上市及藥價調整情形適時檢討。</p> <p>二、 斜線/表示複方，(數字)表示每日劑量。各藥品成分簡稱、學名及商品名之對照表如後附。</p> <p>三、 若無醫療相關使用禁忌，優先使用「<b>第一線推薦處方</b>」。第一線推薦處方須為(含)三合一複方、每日服用一次、WHO/DHHS/EACS 優先推薦且藥價在13,999元/月以下者。</p> <p>四、 本規範中「<b>第二線處方</b>」，及通過審查後每次變更處方超過前次處方費用及藥物成份不足三種之處方組合，使用前皆須提出專業審查（依據「抗人類免疫缺乏病毒處方審查作業」之流程辦理）。</p> <p>五、 疾病管制署不給付 CCR5趨性試驗之檢驗及相關費用。</p> <p>六、 個別藥物之適用狀況，請參考專業學會建議。</p>

表十：簡化處方(2-drug regimens)臨床試驗

臨床試驗	試驗設計	對象	人數	療效
GARDEL <sup>7</sup>	隨機分配、對照、非劣性試驗 (48 週)	未曾接受 cART 者 (ARV-naïve)	LPV/r + 3TC (n=217) vs 2NRTIs + LPV/r (n=209)	1. 療效: 88.3% (簡化療法) vs 83.7% (標準療法), 符合非劣性療效 2. 病毒性失敗: 4.7% (簡化療法) vs 5.9% (標準療法) 3. 抗藥性: 2 位有 M184V (簡化療法)
OLE <sup>8</sup>	隨機分配、對照、非劣性試驗 (48 週)	HIV 病毒量 <50 copies/mL 者	LPV/r + 3TC (n=123) vs 2NRTIs + LPV/r (n=127)	1. 療效: 87.8% (簡化療法) vs 86.6% (標準療法), 達到非劣性療效 2. 病毒性失敗: 2.5% (簡化療法) vs 2.5% (標準療法) 3. 抗藥性: 1 位有 M184V 和 K103N (簡化療法)

SALT <sup>9</sup>	隨機分配、對照、非劣性試驗 (48 週)	HIV 病毒量 <50 copies/mL 者	ATV/r + 3TC (n=143) vs 2NRTIs + ATV/r (n=143)	<ol style="list-style-type: none"> <li>療效: 83.6% (簡化療法) vs 78.4% (標準療法), 達到非劣性療效</li> <li>病毒性失敗: 4.5% (簡化療法) vs 3.6% (標準療法)</li> <li>抗藥性: 1 位有 M184V (標準療法)</li> </ol>
PROGRESS <sup>10</sup>	隨機分配、對照、非劣性試驗 (96 週)	未曾接受 cART 者 (ARV-naïve)	LPV/r + RAL (n = 101) vs LPV/r + TDF/FTC (n = 105)	<ol style="list-style-type: none"> <li>療效: 66.3% (簡化療法) vs 68.6% (標準療法), 達到非劣性療效</li> <li>病毒性失敗: 8.1% (簡化療法) vs 4.8% (標準療法)</li> <li>抗藥性: 3 位有 N155H、1 位有 Q148H、1 位有 M46I, V32I, I47V、1 位有 M184V (簡化療法)</li> </ol>
SPARTAN <sup>11</sup>	隨機分配、非對照試驗 (96 週)	未曾接受 cART 者 (ARV-naïve)	ATV (300mg bid) + RAL (n = 63) vs ATV/r + TDF/FTC (n = 30)	<ol style="list-style-type: none"> <li>療效: 74.6% (簡化療法) vs 63.3% (標準療法)</li> <li>病毒性失敗: 17.5% (簡化療法) vs 26.7% (標準療法)</li> <li>抗藥性: 2 位有 Q148R、2 位有 N155H (簡化療法)</li> <li>安全性: 因簡化療法有 20.6% 高膽紅素血症, 此試驗提前終止</li> </ol>
NEAT001 / ANRS143 <sup>12</sup>	隨機分配、對照、非劣性試驗 (96 週)	未曾接受 cART 者 (ARV-naïve)	DRV/r + RAL (n = 401) vs DRV/r + TDF/FTC (n = 404)	<ol style="list-style-type: none"> <li>治療失敗: 17.4% (簡化療法) vs 13.7% (標準療法), 達到非劣性療效</li> <li>CD4 淋巴球低於 200 cells/μL 者失敗率: 43.2% (簡化療法) vs 20.9% (標準療法), 在簡化療法組治療失敗率較高</li> <li>抗藥性: 1 位有 K65R、5 位有 N155H (簡化療法)</li> </ol>

## (二) 材料與方法

1. 研究設計: 多中心世代追蹤研究

2. 研究對象: 國內規範下首次服藥病患

(1) 納入條件: 大於十八歲以上於感染科門診追蹤之HIV感染患者

(2) 排除條件: 已知懷孕或即將懷孕的婦女、肝硬化、癌症、多發性硬化患者、懷孕女性、使用類固醇或免疫抑制劑之患者及過去曾經因為任何原因使用雞尾酒藥物者

3. 資料收集

(1) 詢問並紀錄病患系統性疾病病史、因任何疾病住院治療、疫苗注射史、抽菸、飲酒習慣、接受其他藥物治療或使用其他藥品或物質

(2) 我們也會調閱病患的病歷資料

(3) 病患將依據國內外治療指引，建議於基礎值、四到六周與之後每三到六個月接受抽血檢驗，建議檢驗項目如下表：

	基礎值	二周	四到六周	三個月	六個月
genotypic drug resistance testing	V				
CD4	V		V	V	V
Complete blood count with differential	V	V	V	V	V
Plasma viral load	V		V	V	V
Serum liver enzymes: AST ALT	V	V	V	V	V
Blood urea nitrogen/creatinine	V	V		V	V

Serologic tests for syphilis: VDRL/RPR, TPHA	V			V	V
Anti-HAV	V				
HBsAg, anti-HBs, HBc	V				
HCV antibody test (e.g., EIA/ELISA)	V				V
Lipid profile	V				V
藥物濃度監測			V		

(4) 紀錄病患抽血檢查和藥物濃度監測的結果

(5) 紀錄國內規範下病患無法使用標準處方的原因

(6) 紀錄國內規範下病患無法使用標準處方的原因的時間與副作用嚴重程度

(7) 紀錄國內規範下病患無法使用標準處方的抗藥性特徵若病患無過往抗藥性資料可以使用DNA的方式作抗藥基因檢測

(8) 紀錄國內規範下病患使用簡化處方的藥物種類

### **Dolutegravir血中濃度檢測**

使用高效能液相層析儀 (high performance liquid chromatography, HPLC)

檢測dolutegravir血中濃度。方法詳述如下：

#### 一、HPLC系統

a. 儀器：包含自動注射器 (autosampler, 設定於25°C)、梯度幫浦 (gradient pump)、烤箱 (設定於25°C)、紫外線偵測器 (UV detector)、電腦設備及分析軟體。

b. 管柱 (column)：Luna RP-18, GP, 250×4.6 mm, 5 μm (Kanto chemical Co. Inc., Japan), 並附有相容的保護管柱 (guard column)。

- c. 移動相 (mobile phase) : acetonitrile (ACN)與10 mM phosphate buffer (pH 4.0)的比例為40:60 (v/v)。
- d. 紫外線偵測波長：245 nm。
- e. 流速：1.0 mL/min
- f. 注射體積：20  $\mu$ L

## 二、標準品之製備

將DTG溶於methanol中，製成1 mg/L的標準品貯液，存放於4°C；再以methanol稀釋成100 mcg/mL的DTG工作液並加入健康受試者之血漿，使血漿標準檢品中DTG濃度分別為0.2、0.5、0.8、1.0、2.5、5.0、8.0、10.0 mcg/mL，以建立定量線。

## 三、血漿檢品前處理

在配製好的血漿標準檢品及病人之待測檢品(各100  $\mu$ L)中分別加入500  $\mu$ L的acetonitrile進行去蛋白步驟，經由vortex混合均勻，利用高速離心機(轉速為17900 g)離心，再取出200  $\mu$ L的上清液，以Satorius 0.22  $\mu$ m濾膜過濾，取出其中20  $\mu$ L、打入HPLC管柱。

## 四、分析方法之確效

### a. 準確度 (accuracy) 及線性 (linearity)

分析一系列的DTG血漿標準檢品，濃度由0.2到10 mcg/mL。連續3天檢測這些血漿標準品，以評估一日內 (intra-day) 與異日之間 (inter-day) 濃度檢測變異性。

### b. 精確度 (precision)

將連續3天檢測3種濃度的DTG血漿標準檢品 (0.8, 2.5, 5.0, 8.0 ng/mL) 以分析精確度。

### c. 選擇性 (selectivity)



需評估一般常與DTG併用的藥品是否會干擾本研究將採用的HPLC分析方法，包括抗愛滋病毒藥 atazanavir, efavirenz, nevirapine, zidovudine, didanosine, stavudine, lamivudine, indinavir, nelfinavir；抗結核病藥 rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, streptomycin；及其他常見併用藥品 ofloxacin, acetazolamide, loperamide, prednisolone, phenytoin, amitriptyline, cotrimoxazole, fluconazole。

d. 定量極限 (limit of quantification；LOQ) 及偵測極限 (limit of detection；LOD)：

LOQ：將健康人血漿檢品逐步稀釋至其訊號與雜訊的比值 (S/N) 等於10，則此血漿標準品濃度為本分析方法之定量極限。

LOD：將健康人血漿檢品逐步稀釋至其訊號與雜訊的比值 (S/N) 等於3，則此血漿標準品濃度為本分析方法之偵測極限。

#### 五、病人檢體收集 (samples)

預計收納服用DTG的病人100位。每位病人均於早餐後服用。待開始治療後的第5-7天早晨，於前一天服藥後 $24 \pm 1$ 小時抽取7 c.c.的血液測定最低血中濃度。血液樣品使用含足夠抗凝血劑K2EDTA的小管收集，運送過程中以4°C保存。病人全血利用高速離心機2500 g在室溫下離心十分鐘，將上清液 (血漿) 分裝於冷凍小管。取500 µl血漿以最適化條件分析病人血中DTG的濃度。剩餘之血漿置於-80°C下保存。

#### **Darunavir 血中濃度檢測**

本研究將使用UHPLC-ESI-MS System檢測darunavir (DRV) 血中濃度。方法詳述如下：

##### 一、UHPLC系統

a. 儀器：包含自動注射器 (autosampler，設定於4°C)、梯度幫浦 (gradient

pump)、烤箱 (設定於40°C)、質譜儀 (triple quadrupole system)、電腦設備及分析軟體。

- b. 管柱 (column): Acquity HSS T3 column (2.1 × 100 mm, 1.8 μm, Waters, Milford, MA, U.S.A.)。
- c. 移動相 (mobile phase): 0.1% FA in de-ionized water (DI) 和 ACN (含0.1% FA)。
- d. 線性梯度: 梯度從0-2分鐘開始, 0.5%B; 2-4分鐘, 0.5%至50%B; 4-5.5分鐘, 50%至95%B; 5.5-9分鐘, 95%B; 9-9.5分鐘, 0.5%B。管柱平衡時間為1.5分鐘。
- e. 流速: 0.1 mL/min
- f. 注射體積: 5 μL
- g. ESI參數為: 乾氣溫度300°C, 乾氣流速6 L/min, 霧化器壓力45 psi, 鞘流氣溫度325°C, 鞘流氣流速11 L/min, 毛細管電壓3500 V和噴嘴電壓500 V。

## 二、標準品之製備

將DRV溶於methanol中以及內標準品 (internal standard; IS) DRV-d9溶於ACN中, 製成1 mg/mL的標準品貯液, 存放於-20°C; 再以methanol稀釋成100 mcg/mL的DRV工作液並加入健康受試者之血漿, 以建立定量線; IS則是在血漿標準品中稀釋成0.1 mcg/mL。

## 三、分析方法之確效

### a. 準確度 (accuracy) 及線性 (linearity)

分析不同濃度之DRV血漿標準檢品, 連續3天檢測這些血漿標準品, 以評估一日內 (intra-day) 與異日之間 (inter-day) 濃度檢測變異性。

### b. 精確度 (precision)

將連續3天檢測低中高濃度的DRV血漿標準檢品以分析精確度。

c. 回收率 (recovery)

將DRV加入無藥 (drug-free) 血漿中調成低中高濃度的標準檢品，比較樣品萃取前後的差異，共執行3次。

d. 選擇性 (selectivity)

需評估一般常與DRV併用的藥品是否會干擾本研究將採用的UHPLC分析方法，包括抗愛滋病毒藥 atazanavir, efavirenz, nevirapine, zidovudine, didanosine, stavudine, lamivudine, indinavir, nelfinavir；抗結核病藥 rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, streptomycin；及其他常見併用藥品 ofloxacin, acetazolamide, loperamide, prednisolone, phenytoin, amitriptyline, cotrimoxazole, fluconazole。

e. 定量極限 (limit of quantification；LOQ) 及偵測極限 (limit of detection；LOD)

LOQ：將健康人血漿檢品逐步稀釋至其訊號與雜訊的比值 (S/N) 等於10，則此血漿標準品濃度為本分析方法之定量極限。

LOD：將健康人血漿檢品逐步稀釋至其訊號與雜訊的比值 (S/N) 等於3，則此血漿標準品濃度為本分析方法之偵測極限。

四、病人檢體收集 (samples)

預計收納20位服用DRV的病人。每位病人均於早餐後服用。待開始治療後的第5-7天早晨，視每日服藥次數之不同，於前一天服藥後12+/- 1小時或24+/- 1小時抽取7 c.c.的血液測定最低血中濃度。血液樣品使用含足夠抗凝血劑K<sub>2</sub>EDTA的小管收集，運送過程中以4°C保存。病人全血利用高速離心機2500 g在室溫下離心十分鐘，將上清液 (血漿) 分裝於冷凍小管。取100 μl血漿以最適化條件分析病人血中DRV的濃度。剩餘之血漿置於-80°C下保

存。

### Atazanavir血中濃度檢測

使用高效能液相層析儀 (high performance liquid chromatography, HPLC) 檢測atazanavir血中濃度。方法詳述可參考(參見Muller AC, et al. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis 2010; 53: 113-8)，實驗室過去已有發表相關文獻於Tsai MS et al. J Microbiol Immunol Infect. 2016 [Epub ahead of print]；預計收納服用ATV的病人100位

#### 4. 資料分析

所有的資料收集後，以Excel應用程式彙整完成後，以統計軟體SAS 9.4版本，先以描述性統計方法分析樣本的基本資料。之後進行卡方檢定(Chi-square)分析，比較不同藥物組合下，影響的各樣結果的因子，採雙尾檢定 $p$ 值 $<0.05$ 為具有統計學上的意義，以多元迴歸邏輯(multiple logistic regression)中逐步回歸的方法找出有顯著差異的變項，並以統計方法中的殘差分析、影響力分析、以及多元共線性分析去檢定統計結果的正確性。

### (三) 結果

本計畫自台大醫院蒐集於國內規範下使用不含三種藥物的簡化處方，截至目前收集共計60人，平均年紀43.5歲，其中55位（92%）為男性，首次服藥病患就使用不含三種藥物的處方為0人，因故轉換為使用不含三種藥物的簡化處方為60人。

原因分析如下：23人使用簡化處方歸類為病人因素：腎功能不全（22），具心血管風險（2），骨質疏鬆(1); 15人更換至簡化處方歸類為藥物因素：藥物過敏或無法耐受 [3TC(3), ABC(1), TDF/FTC, (1), AZT/3TC(10)] 及藥物不再供應或生產（DDI, Didanosine, 3）；29人更換至簡化處方歸類為病毒因素：病毒治療反應不佳（Poor virologic response, 4）以及抗藥性（27），值得注意的是27位因為抗藥性基因而需要使用簡化處方，20位（74%）的病毒皆具備1個以上的抗藥性基因，最常見的抗藥性位點包括K65R, Y181C, M184V, K103N/S（表一）；部分病人因為多因素必須使用簡化處方，最常見為因抗藥性位點必須考慮AZT/3TC的使用，但因為貧血或藥物副作用而需要再做藥物的簡化。

所使用的簡化處方可以分為二大類，第一類為和蛋白酵素抑制劑（protease inhibitors; PIs）合併嵌入酶抑制劑（integrase inhibitors；InSTIs）佔34位（57%），而DRV/c+ DTG使用者為其中的多數（n=28），其他包括ATV/r + DTG (3)，DRV/c + RAL (2)，LPV/r + RAL (1)；第二類為核苷酸反轉錄酶抑制劑3TC合併和蛋白酵素抑制劑或嵌入酶抑制劑，其組合包括3TC + DTG (21)，3TC + ATV/r (2)，3TC + DRV/r (1)，另外有一位個案使用RPV + DTG與另一位使用TDF + DTG的組合（表二）。

轉換至不含三種藥物簡化處方的病人於轉換前有14%（95.CI 7%-24%）病毒量大於200 copies/mL（表三），於轉換後完成6個月追蹤的54位有2位[4%（

95.CI 1%-12%) ] 病毒量大於200 copies/mL 完成12個月追蹤的40位有1位 [3% (95.CI 1%-12%) ] 病毒量大於200 copies/mL。

另外，台大醫院也積極參與國際多中心臨床試驗計劃，其中有41為病患在長年接受其他三種藥物病毒意志的狀況下，轉換為含二種藥物的簡化處方 (dolutegravir + rilpivirine)。目前除了一位病患因為試驗進行中發生禽型分枝桿菌感染接受含rifamycins藥物而必須退出試驗以外，其餘40為目前已經都完成148周追蹤，病毒持續維持在<50 copies/ml以下。

已完成atazanavir未合併ritonavir的藥物處方的濃度監測共119位 (圖一)，病患因為服藥時間、服藥需要 (隨餐服用) 以及抽血檢測的時間，故以服藥後12小時及24小時作為觀察的時間點，共計有17位 (14%) 於服藥後12小時未達230 ng/ml或24小時未達150ng/ml。

已完成darunavir的藥物處方的濃度採檢共20位，所使用darunavir均為800mg 每日一次使用，7位濃度監測的均遠大於文獻每日800mg所建議1070 ng/ml 的低谷濃度，相於600mg 每日二次所建議之低谷濃度 (表四)。

關於dolutegravir的濃度監測已完成172位 (圖二)，但是關於dolutegravir therapeutic range的資料尚未有一致共識，參考美國FDA的資料Cmax 3,670 ng/mL與 Cmin 1,110 ng/mL，有27%受試者(n=46)的DTG濃度高於Cmax，有8%受試者(n=13)的DTG濃度低於Cmin，有5位受試者的藥物濃度未檢出 (3%)，其中一位近期之病毒量為1020 copies/mL，其他4位均小於200 copies/mL。

#### (四) 討論：

在目前國內的治療規範之下，第一線推薦處方與第一線替代處方可以滿足大部分感染者的需求，大多數HIV病毒感染者可以達到並維持HIV病毒抑制。但是，治療藥物的進步、減少藥物副作用和病患老化等因素之下，使得有可能考慮在某些情況下將有效處方轉換為另一種處方。在考慮這樣的轉換時，必須維持或達到病毒抑制，同時解決其他的治療問題。

本研究案收案於台大醫院，為確保使用簡化處方的必要性與正確性，參考完整就醫記錄與過往一系列的抗藥性報告，同時參考病患的肝腎功能變化以及安排其他相關檢查，如骨密度檢測，同時提供必要的藥物濃度監測與藥物交互作用的監控，發現病患轉化至簡化處方於48週僅有少數病患(3%)病毒量>200copies/mL實屬不易。其中發現若單純因腎功能不全或藥物副作用者大多轉化至NRTI 或NNRTI加上DTG或蛋白酶抑制劑，若有抗藥性問題者，均轉換為蛋白酶抑制劑加上嵌合酶抑制劑，惟其他醫療院所使用簡化時要共享病患就醫記錄並參考多方。

治療藥物監控(Therapeutic drug monitoring)是臨床化學的一個分支，研究檢驗藥物血濃度以確保藥效與預防毒性產生，於研究中發現ATV有14%未達建議濃度。反之，所檢測darunavir者，濃度遠大於文獻所記載，與高劑量darunavir (600 mg每日兩次)相當；dolutegravir therapeutic range未有一致共識，但是參考美國FDA的資料也有8%受試者的DTG低於Cmin，所幸使用三個藥物的病患就臨床療效的觀察並無重大偏差或副作用。

固定劑量組合治療的進展簡化抗逆轉錄病毒治療方式，每天只需一顆藥丸治療HIV感染，優點包括減少藥丸顆粒數及服藥次數，但是，仍存在有局限性，包含TAF (Tenofovir alafenamide的)藥物已成為重要國際治療指引的優先處方(推薦處方)的成分，取代過往TDF (tenofovir disoproxil fumarate

) 的角色，具有高效率並且較少的腎和骨毒性。國內自2017年九月引入新藥捷扶康 Genvoya 並納入第一線推薦處方，含有最新一代骨幹藥物—TAF，因為藥物的優點與特性使過往因為腎功能不佳或骨密度下降必須使用簡化處方的病患多了一項選擇，雖然因此使用簡化處方人數不若預期，但是減少藥物費用，維持服藥的方便性及療效。



## **(五) 計畫重要研究成果及具體建議：**

### **1.計畫之新發現或新發明**

本計畫為國內第一個針對簡化處方療效的評估，藉由兩年的觀察可以瞭解簡化處方在國內的應用角色與價值

### **2.計畫對民眾具教育宣導之成果**

感染者只要願意與醫師合作，醫師與疾管署都可以提供最好的治療

### **3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議**

本計畫將對於新版「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」有正面影響，瞭解使用有協同作用的簡化組合和創新策略在國內的應用角色，對於邁入老年愛滋病毒感染的患者至關重要，有助於為每一個愛滋病毒感染者患者提供最佳的治療選擇。一系列的 HIV 抗藥性監測是藥物轉化或簡化上不可或缺的要素，此部分有待系統性的完整架構。

## (六) 參考文獻

1. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. **1998**; 338(**13**)Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* **853-60**.
2. Mocroft A, Sabin CA, Youle M, Madge S, Tyrer M, Devereux H, Deayton J, Dykhoff A, Lipman MC, et al. **1999**; 21(**5**)Changes in AIDS-defining illnesses in a London Clinic, 1987-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr* **401-7**.
3. Labhardt ND, Cheleboi M, Faturyiele O, Motlatsi MM, Pfeiffer K, Lejone TI, Cerutti B, Muser J, Gupta RS, et al. **2014**; 17(**4 Suppl 3**)Higher rates of metabolic syndrome among women taking zidovudine as compared to tenofovir in rural Africa: preliminary data from the CART-1 study. *J Int AIDS Soc* **19552**.
4. Walker UA, Lebrecht D, Reichard W, Kirschner J, Bisse E, Iversen L, Venhoff AC, Venhoff N. **2014**; 19(**8**)Zidovudine induces visceral mitochondrial toxicity and intra-abdominal fat gain in a rodent model of lipodystrophy. *Antivir Ther* **783-92**.
5. Group DADS, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, Law M, et al. **2008**; 371(**9622**)Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* **1417-26**.
6. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, Lazzarin A, Rizzardini G, Sprenger HG, et al. **2010**; 51(**8**)Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* **963-72**.
7. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, Patterson P, Sierra Madero J, Sued O, et al. **2014**; 14(**7**)Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis* **572-80**.
8. Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martinez-Rebollar M, Zamora FX, Estrada V, Crespo M, et al. **2015**; 15(**7**)Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* **785-92**.
9. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suarez-Lozano I, Riera M, Estebanez M, Santos J, Sanz-Moreno J, et al. **2015**; 15(**7**)Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus

lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* **775-84**.

10. Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, Tian M, Fredrick L, Podsadecki T, et al. **2013**; 29(2)Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses* **256-65**.

11. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, Molina JM, McDonald C, Raffi F, Benetucci J, Mancini M, Yang R, et al. **2012**; 13(3)A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naive HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials* **119-30**.

12. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, Arribas JR, Grarup J, Hudson F, et al. **2014**; 384(9958)Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* **1942-51**.

13. Cahn P, Rolon MJ, Figueroa MI, Gun A, Patterson P, Sued O. **2017**; 20(1)Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naive patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. *J Int AIDS Soc* **1-7**.

14. Maggiolo F, Gulminetti R, Pagnucco L, Digaetano M, Benatti S, Valenti D, Callegaro A, Ripamonti D, Mussini C. **2017**; 17(1)Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC Infect Dis* **215**.

15. Gantner P, Cuzin L, Allavena C, Cabie A, Pugliese P, Valantin MA, Bani-Sadr F, Joly V, Ferry T, et al. **2017**; 18(9)Efficacy and safety of dolutegravir and rilpivirine dual therapy as a simplification strategy: a cohort study. *HIV Med* **704-8**.

16. Revuelta-Herrero JL, Chamorro-de-Vega E, Rodriguez-Gonzalez CG, Alonso R, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Saez M. **2017**; Effectiveness, Safety, and Costs of a Treatment Switch to Dolutegravir Plus Rilpivirine Dual Therapy in Treatment-Experienced HIV Patients. *Ann Pharmacother* **1060028017728294**.

17. Capetti AF, Sterrantino G, Cossu MV, Cenderello G, Cattelan AM, De Socio GV, Rusconi S, Riccardi N, Baldin GM, et al. **2017**; 22(3)Correction: Salvage therapy or simplification of salvage regimens with dolutegravir plus ritonavir-boosted darunavir dual therapy in highly cART-experienced subjects: an Italian cohort. *Antivir Ther* **273-5**.

(七) 圖表

表一 轉換至簡化處方的因素(部分病人為多因素)

	N	Etiology
Patient Factor	23	Chronic Kidney disease, 22 High CV risk, 2 Osteoperosis, 1
ART Factor	15	Adverse effects or Allergy 3TC, 3 ABC, 1 AZT/3TC, 10 Stock-out of didanosine, 3
Virus Factor	29	Poor virologic response, n=4 Resistance, n=27 K65R, 20 M184V, 8 Y181C, 9 K103N/S, 5 K70R, 3

表二 簡化處方的種類

	<b>N</b>	<b>Regimens used</b>
PI/r + InSTI	34	DRV/c + DTG, 28 ATV/r + DTG, 3 DRV/c + RAL, n=2 LPV/r + RAL, 1
3TC+ PI/r or DTG	24	3TC + DTG, 21 3TC + DRV/r, 1 3TC + ATV, 2
RPV + DTG	1	
TDF + DTG	1	

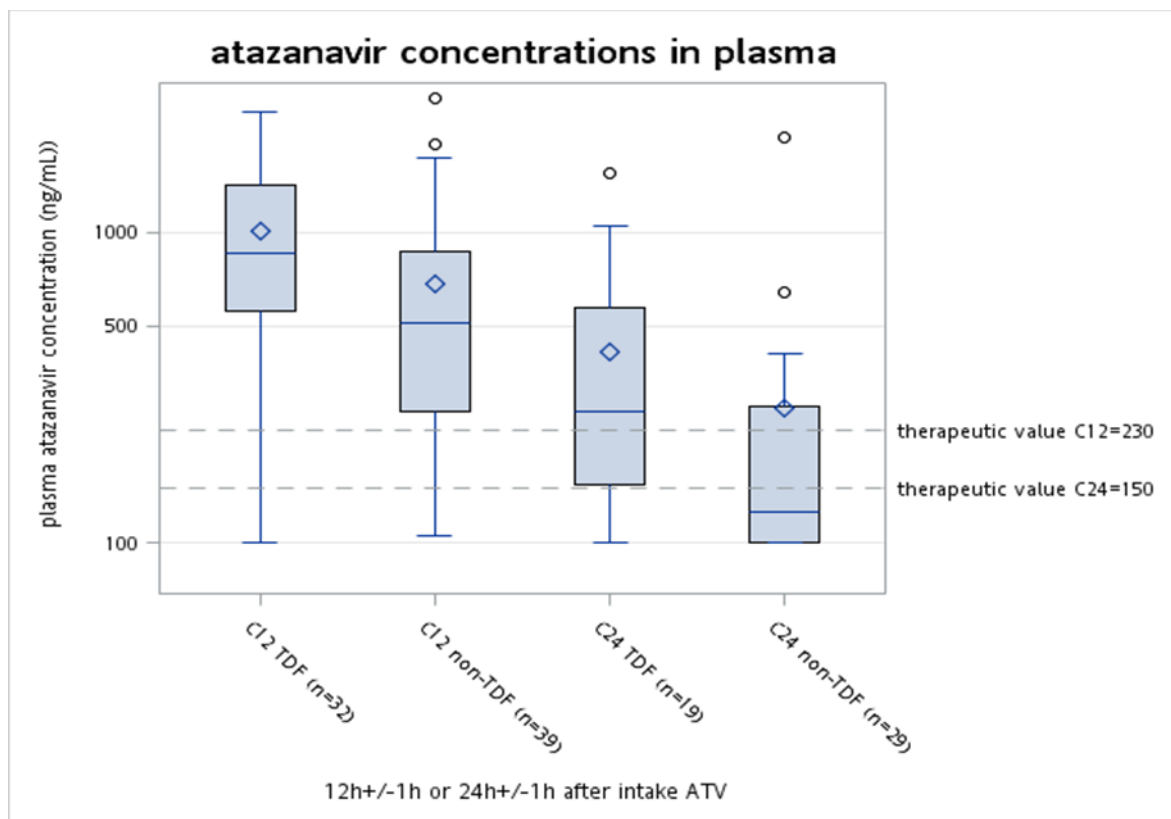
表三 簡化處方的療效追蹤

		<b>N</b>	<b>6m</b>	<b>12m</b>
HIV viral load	Undetectable or <20 copies/mL	45	45	33
	20-200 copies/mL	6	7	6
	200-100,000 copies/mL	5	2	1
	>100,000 copies/mL	3	0	0
	NO data	1	6 1 lost to F/U 4 switch to STR	20 1 expired 4 lost to F/U 13 switch to STR
	Viral load <200 copies/ml or undetectable, (95% C.I) %	86 (64-86)	83 (72-92)	83 (68-92)
	Virologic failure: The inability to achieve or maintain suppression of viral replication 200 copies/mL, (95% C.I) %	14 (7-24)	4 (1-12)	3 (1-12)

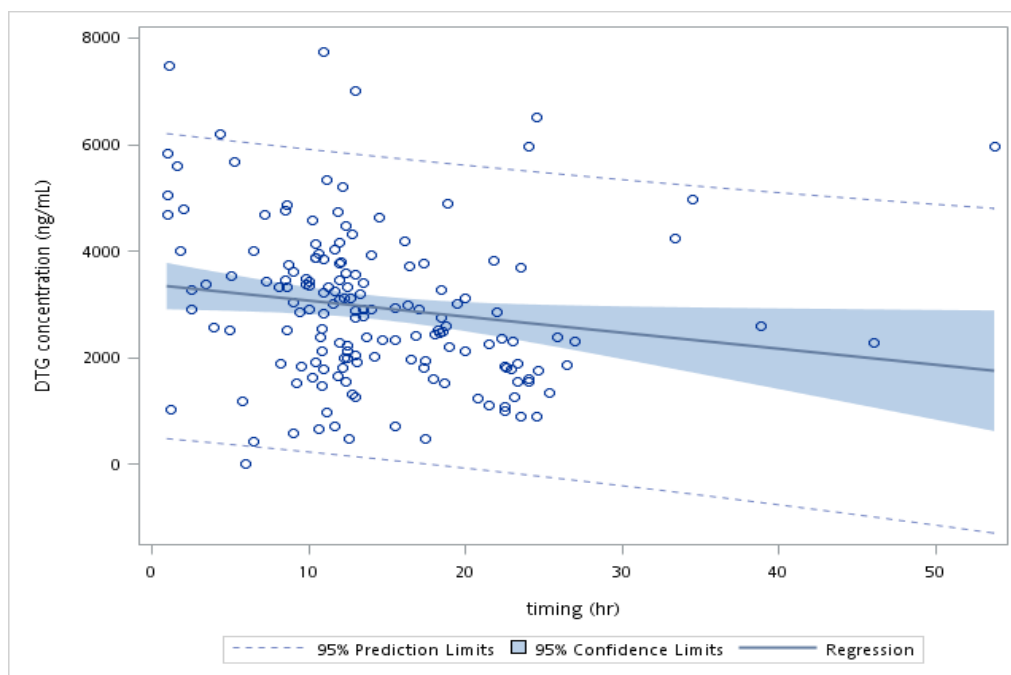
表四 DRV 的血液藥物濃度

樣品編號	姓名	病歷號	Darunavir 濃度 (ng/mL)
DRV002	TDF/FTC+DRV/c		2755.42
DRV007	AZT/3TC+DRV/c		2607.67
DRV010	DTG+DRV/c		3609.25
DRV011	DTG+DRV/c		3470.59
DRV012	AZT/3TC+DRV/c		2780.32
DRV014	DTG+DRV/c		3562.22
DRV015	TDF/FTC+DRV/c+DTG		5011.38

圖一 ATV 的血液藥物濃度



圖二 DTG 的血液藥物濃度





衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：藥癮諮詢與性病及愛滋病毒暴露前預防性投藥門  
診轉介之整合型照護與預防性投藥順從性之評估

年度研究報告

子計畫主持人：楊家瑞

研究人員：洪健清、張淑媛、郭錦樺、徐志雲、林亞葶、巫沛瑩、  
吳政信、張淑芳、劉玟君、蘇意青

執行期間：108 年 01 月 01 日至 108 年 12 月 31 日

共 26 頁

## 壹、中文摘要

### 研究目的:

針對愛滋病毒感染之高風險對象，尤其是性病患者及其伴侶，或是合併使用娛樂性用藥的個案，提供全方位照護的模式；針對符合條件的個案，加入PrEP計畫後提供定期而免費的愛滋病毒篩檢，性病(含梅毒、淋病、披衣菌、C型肝炎病毒感染)篩檢及衛教諮詢，了解高風險族群對於愛滋病毒暴露前預防性投藥之使用方式與頻率，以及藥物副作用和相關性病的發生率。與精神科醫師合作，協助已知有使用娛樂性用藥者轉介至精神科進行藥癮諮詢，或由精神科醫師轉介藥癮諮詢者至感染科進行HIV篩檢與PrEP之評估。同時，個案在開始使用PrEP之後，我們將採集血液檢測藥物濃度，以評估服藥順從性。

### 研究方法:

凡對象為年齡在20歲以上，排除急性HIV感染與懷孕之可能，且具備同性間或異性間性行為可能感染HIV之風險者，納入暴露前預防性投藥，在門診或匿名篩檢站進行問卷評估後，並由個案確定採取每日服用或是需要時服用(event-driven)之方式開立處方簽由患者自費領藥，並且同時進行檢驗，後續定期追蹤HIV是否陽轉以及各項性病是否感染。此外，並試著建立與精神科合作之雙向轉診模式，個案有使用娛樂性藥物者則協助轉介至精神科進行藥癮諮詢，而至精神科進行戒癮就醫者，則嘗試轉介至匿名篩檢進行檢驗並提供PrEP資訊。此外，針對自費或者加入公費PrEP計畫之個案於服用PrEP後第1抽取血液樣本進行藥物濃度分析

### 主要發現:

自2017年開始至今年10月底止，總共納入80位受試者，除三位女性之外，其餘男性的風險都是男男間性行為。其中，有69位(86.3%)選擇event-driven

的方式服藥，11位(13.7%)選擇daily服用。其中，完成12個月追蹤的有25人，7位是屬於Daily的使用者(28.0%)。累計有15位選擇event-driven服藥的個案領藥後尚未服用；在追蹤過程中，沒有任何HIV陽轉個案，有2位感染梅毒，3位感染披衣菌尿道炎而1位發生淋病性尿道炎。在最近一年內有使用過成癮藥物的個案在納入時發現有27.8%，而仍在使用的則佔了使用過藥物的47.6%，嘗試精神科轉介並未成功，也未有任何一位順利由精神科轉介至匿名篩檢接受檢驗並開始PrEP的個案。而在藥物濃度部分，自費藥物的檢體共收集到55份，共有9位的藥物濃度低於定量偵測極限(LOQ)，均屬於event-driven 使用者。

結論: 暴露前預防性投藥就目前施行成果而言，的確可作為整體HIV預防措施之一，既無HIV陽轉者，且無嚴重副作用出現，性傳染病就目前評估發生率不高，此外，藥物濃度檢測顯示服藥順從性良好。然而與精神科雙向轉介，仍須尋找足夠的動機或協助之方式方可順利轉介成功。

建議事項:

由新增自費PrEP個案數相較於公費計畫而言不易增加可見推廣PrEP最大的難關仍為費用的負擔，如何研擬方案使得更多個案能負擔得起PrEP的使用將可能成為HIV新感染人數下降至瓶頸時的重要關鍵。

關鍵字: 愛滋病毒感染、暴露前預防性投藥、愛滋病毒檢驗、抗愛滋病毒藥物，娛樂性用藥，藥物濃度

## 貳、英文摘要

**Background:** This study aimed to provide an integrated approach to prevent high-risk populations from HIV infection, that is pre-exposure prophylaxis (PrEP) users, especially those infected with STDs or having chemsex. We also cooperated with psychiatrists to refer subjects to obtain help to quit substance abuse. In addition, we also collect blood samples for TDF/FTC concentration evaluation in order to evaluate the drug adherence.

**Materials and Methods:** Between May,2017 and October,2019, a prospective cohort study among those subjects who wanted to receive PrEP referred from the site of voluntary counseling and testing for HIV were enrolled. Both information of daily and event-driven (2 tablets orally 2-24 hours before sex, 1 tablet was taken every day if subjects continuing having sex, at least 2 doses separated every day after the last sex) were provided and the decision was made by each individual. A questionnaire was obtained to know baseline characteristics. Screening for HIV, STDs including syphilis, chlamydial urethritis, gonorrhea and human papilloma virus infection were done in the baseline and then every 3 months. For subjects with the needs of quitting substance abuse, we provided referral information for psychiatrist. In addition, TDF/FTC concentration was collected to evaluate drug adherence.

**Results:** During the study period, a total of 80 subjects were enrolled and 69 (86.3%) subjects were taking event-driven PrEP while another 11 (13.7%) were taking daily PrEP. Only 3 women were enrolled and they took daily PrEP and the others were all men who have sex with men. In the baseline characteristics, on-demand group was having higher percentage of higher education level, higher percentage of baseline STDs, and higher percentage to use recreational drugs. During regular follow up, no HIV seroconversion developed in the 2 groups. Only 2 subjects had been found syphilis infection in the event-driven group while 3 subjects with chlamydia infection and 1 subject with gonorrhea

were identified. The percentage of baseline substance use was 27.8% and nearly half of them still had substance abuse while enrollment. No subject was referred to psychiatrist successfully. In addition, there were 9 subjects with TDF/FTC concentrations lower than the lower limit of quantification (LOQ) and all of them were users of event-driven.

Conclusions: In this prospective cohort study, we found that more subjects preferred event-driven PrEP while no HIV seroconversion was ever identified. In addition, low rate of STDs developed during regular follow-up which implies risk compensation behavior had not developed. Barrier to refer subjects with substance abuse still existed. To evaluate the adherence of PrEP, drug concentration is reliable.

Key words: HIV infection; Pre-exposure prophylaxis; PrEP, antiretroviral drug; HIV examination

## 參、本文

### (一) 前言

#### 一、研究目的:

本計劃將針對愛滋病毒感染之高風險對象，尤其是性病患者及其伴侶，或是合併使用娛樂性用藥的個案，提供全方位照護的模式；除了提供PrEP之相關諮詢與資訊，針對有意願使用PrEP之個案，提供定期而免費的愛滋病毒病毒量篩檢，性病(包括梅毒、淋病、披衣菌、C型肝炎病毒感染)篩檢及衛教諮詢，期能藉由提供諮商和高敏感度的免費篩檢，促進高風險群定期檢驗與使用預防藥物的意願，同時了解高風險群對於愛滋病毒暴露前預防性投藥之使用方式與頻率，以及藥物副作用和相關性病發生率。並且與精神科醫師合作，協助已知有使用娛樂性用藥者轉介至精神科進行藥癮諮詢，並由精神科醫師將接受藥癮諮詢者轉介至感染科進行HIV篩檢與PrEP之評估，建立雙向轉介模式。針對HIV篩檢陽性之個案，也將協助轉介至感染科門診確定診斷。於診斷後7日內開始服用抗病毒藥物治療，以評估愛滋病毒控制之效益。此外，建構好TDF/FTC血中藥物濃度採檢流程，協助本院及他院PrEP使用者，利用藥物濃度之檢測，評估服用順從性之情形。

#### 二、研究背景與現況:

後天免疫缺乏症候群（愛滋病，Acquired Immunodeficiency Syndrome，AIDS），自從1981年在美國發現以來，已成為全世界二十一世紀最重要的公共衛生問題，國內自1984年首例迄今，已逾三萬名以上，是疾管署傳染病防治工作的重要課題。愛滋病是由人類免疫缺乏病毒（human Immunodeficiency Virus，HIV）透過血液或體液接觸而所傳染，全球各地主要之流行途徑多是經由性行為，因此亦為性病之一，防治之法無他，即倡導安全性行為之重要性，以及教導其高危險群定期檢驗追蹤；已被感染者

若能及早發現，一方面需要追蹤治療，另一方面藉由100%之安全性行為，防堵已感染者將愛滋病毒進一步傳播。因此呼籲經常進行無保護措施的性行為者、和性伴侶眾多者，接受愛滋病毒和相關性病篩檢與專業心理諮詢，是非常重要的。而根據統計，2010年到2017年臺灣每年新診斷的愛滋病毒感染者大約在2,000到2,500人，不安全性行為仍然是愛滋病毒感染最主要的傳染途徑。

隨著抗HIV藥物的發展及高效性抗愛滋病毒治療方法（highly active antiretroviral therapy, HAART）的問世，感染愛滋病毒的病患已能藉之而獲得病情的控制。近期幾個重要的研究都提供臨床證據證明愛滋病毒感染者儘快開始抗病毒治療是預防病毒傳播的重要的公共衛生手段之一。在加拿大溫哥華的觀察研究顯示，整體社區愛滋病毒量越低，愛滋病毒新發案例越少。在異性戀為主的HPTN-052研究中，研究人員發現及早治療愛滋病毒感染者，可以顯著降低性伴侶的傳染。在START研究中，研究人員發現及早治療也可以降低病發伺機性感染和腫瘤的發生風險。在2017年中，WHO也提出診斷後7天內快速開始抗病毒藥物治療，預期能盡快控制血液中的病毒。雖然如此，許多先進國家依然看到愛滋病毒感染持續發生，尤其是在男同性戀族群中，新感染人數降低緩慢。因此除了鼓勵篩檢提早診斷和治療愛滋病毒感染以外，還需一些新的預防感染的措施才能真正達到減少新案的發生。

2010年大型臨床試驗首度證實使用抗愛滋病毒藥物可有效降低男男性行為者（men who have sex with men; MSM）感染機率達44%。2010年之後，後續許多研究評估在性行為前使用暴露前預防性投藥（Preexposure prophylaxis; PrEP）對於預防愛滋病毒感染的成效，發現在特定族群上具有顯著預防愛滋病毒感染的效果。2011年世界衛生組織（World Health

Organization; WHO) 主張治療就是最好的預防。2012年七月美國食品藥管理局 (Food and Drug Association; FDA) 正式核准tenofovir + emtricitabine (TDF/FTC, Truvada) 成為暴露前預防性投藥的首選藥物。2011年美國疾病管制及預防中心 (The Centers for Disease Control and Prevention in United States) 首先針對男男性行為者, 制定暴露前預防性投藥暫時性的使用指引, 隨後2012年針對性活躍的異性戀成人、2013年針對注射藥物者推出暴露前預防性投藥暫時性的使用指引, 並且於2014年正式公布暴露前預防性投藥臨床使用指引。WHO於2015年建議暴露前預防性投藥作為全球愛滋病防治的防治的重要措施之一。

在美國疾病管制及預防中心所公布的指引以及台灣愛滋病學會在2016年中所建議的指引內, 針對具有愛滋病毒暴露風險的可能族群做出進行暴露前預防性投藥的建議, 其中包含了過去六個月內曾經感染過性病以及發生性行為時合併使用娛樂性用藥的個案。

因此, 我們的研究成果期待可以提昇在感染愛滋病毒的高風險族群, 性病患者, 或是藥癮諮詢者使用PrEP的意願。除提供PrEP的諮詢外, 並分析PrEP推行的困難處。個案願意接受PrEP後, 是否能持續維持定期服藥與追蹤, 並利用藥物濃度檢測推估服藥順從性如何, 這些計畫成果將可提供政府制定防治愛滋病毒感染的公共衛生政策參考之用。



## (二) 材料與方法

### 1. 研究設計:

納入預計150名有意願參與政府的免費PrEP計畫或者自費使用PrEP之個案(含每日服用及需要時再服用(event-driven))

- 1) 本試驗為臨床之觀察性研究，預計納入之對象為年齡在20歲以上，排除急性HIV感染與懷孕之可能，且具備以下之風險者，納入暴露前預防性投藥：男男間性行為者(MSM)曾發生無套性行為，過去6個月曾經感染過性病或新感染性病需接受治療者，或伴侶為HIV感染者，或發生性行為時合併使用娛樂性藥物者(匿名篩檢轉介或是精神科轉介)。
- 2) 符合納入條件，並由個案確定採取每日服用或是需要時服用(event-driven)之方式開立自費處方簽或參與政府的免費PrEP計畫，並且同時進行檢驗，檢驗項目根據投藥之時程如下：

服藥前基本評估	HIV Ag/Ab test 腎功能 (eGFR) 尿液分析Urinalysis 性傳染病檢驗 (TPPA/RPR, PCR for 淋病/披衣菌) HBsAg、anti-HBs、anti-HCV (若合併B型肝炎或C型肝炎感染者，將進行病毒量檢測)
服藥後第四周	HIV Ag/Ab test, 藥物濃度檢 (TDF/FTC)
服藥後每三個月	HIV Ag/Ab test;梅毒檢驗(RPR) 藥物濃度檢測(TDF/FTC)

服藥後每半年	尿液分析Urinalysis；腎功能 (eGFR) ；
服藥後一年	HBsAg，anti-HBs，anti-HCV 性傳染病檢驗 (PCR for 淋病/披衣菌)

- 3) 藥物濃度檢測(TDF/FTC) 將於服用PrEP後第1、6個月抽取血液(若經費許可將進行第3、9、12個月檢測)，委託藥學所郭錦樺老師，進行血漿中藥物濃度檢測，並參考之文獻請個案填寫問卷，推估其服藥順從性。另外也同時進行乾血點採血方法檢測建構，期望能簡化藥物濃度送檢方式及自行採檢可能。
- 4) 定期回門診或是匿名篩檢站接受評估、檢驗與衛教諮詢；由藥物使用情形評估服用順從性，並記錄服用後是否有副作用；針對使用娛樂性用藥者，協助轉介至精神科進行藥癮諮詢，將提供首次轉介之車馬費800元以提高其意願，將統計接受轉介至精神科門診之人次，以評估成效。
- 5) 協助外院參與政府的免費PrEP計畫，進行每日服用個案之血清藥物濃度檢測(TDF/FTC)，預計420人次。檢測TDF/FTC藥物濃度之方法如下：本研究將使用UHPLC-ESI-MS System檢測血中藥物濃度，採取血液5ml後，血液樣品使用含足夠抗凝血劑K<sub>2</sub>EDTA的小管收集，運送過程中以4°C保存。病人全血利用高速離心機2500 g在室溫下離心十分鐘，將上清液（血漿）分裝於冷凍小管。取50 μL血漿以最適化條件分析病人血中TFV以及FTC的濃度。剩餘之血漿置於-80°C下保存。將TFV及FTC分別溶於50% methanol中，製成1 mg/mL的標準品貯液，存放於-20°C；之後再以methanol稀釋成10 μg/mL的TFV及FTC工作液以供後續建立檢量線。各自的內標準品（internal standard；IS）TFV-d6和FTC-<sup>13</sup>C<sup>15</sup>N<sub>2</sub>分別溶於100% methanol中，製成1 mg/mL的標準品貯液，存放於-20°C；之後再以50% methanol

稀釋成10 µg/mL。50 µL血漿檢體加入50 µL內標準品後，再加入490 µL 100% methanol萃取藥物，並用GenoGrinder (SPEX®樣品製備，Metuchen, NJ)震盪2分鐘。震盪後的溶液再加入210 µL純水，接著用GenoGrinder震盪2分鐘。萃取後，將樣品以18000 rcf在4度下離心5分鐘，並抽取所有上清液。將收集的上清液在氮氣下吹乾，之後乾燥的樣品加入200 µL的50% methanol回溶，並再次使用GenoGrinder震盪2分鐘。接著將樣品放入超音波震盪器搖晃5分鐘後，將樣品以18000 rcf在4度下離心2分鐘；再把離心後的上清液通過0.22µm過濾膜(RC-4, Sartorius, Göttingen, Germany)過濾，並注入UHPLC-ESI-MS/MS系統進行樣品分析。

- 6) 當發現個案愛滋病毒檢測為陽性時，將轉介本院個案管理師至感染科門診，於確定診斷後7日內立即給予抗病毒藥物治療，並評估病毒量降至200 copies/mL以下所需之平均天數。此外，當次陽性檢體將送至醫學檢驗暨生物技術學研究所張淑媛老師實驗室進行HIV抗藥性檢測，以作為處方抗愛滋病毒藥物時之重要參考。
- 7) 當發現個案性病檢測為陽性時，將協助個案轉介門診治療，鼓勵並協助個案進行性伴侶感染風險告知及性伴侶篩檢服務。

## 2. 資料收集:

以固定之Case record form 紀錄追蹤日期、檢驗結果、副作用與HIV陽轉情形。

## 3. 分析方法

利用SPSS或是SAS統計軟體分析HIV陽轉發生率、性病發生率以及副作用情形。

### (三) 結果

自2017年開始至今年10月底止，共納入80位受試者，除三位是女性外，其餘男性的風險都是男男間性行為。Fig. 1顯示了性別的分佈，而Fig.2則顯示參與的受試者來源，絕大多數是來自於匿名篩檢處轉介；然而，儘管與精神科醫師建立起相互轉介的管道，仍然沒有順利轉介成功的個案。

Table 1 顯示了80位受試者的基本資料，在受試者中有69位選擇了需要時服用(event-driven)的方式，而11位選擇每日服用的方式；男性受試者的性行為模式相當高比例為男男間性行為 (92.8%)，在年齡層的部分，兩個族群相近 ( $33.7\pm 6.8$  vs.  $33.3\pm 7.6$ )；受試者的平均月收入有55.9%在5萬以上，而每日服用那一組月收入在5萬以上的則是63.6%。此外，受教育程度在學士學位以上的共有92.6%，但每日服用組學歷在學士學位以上的則為63.6%。從Table 1也可以看出，85%的個案均有定期在進行HIV篩檢，而只有不到20%的個案曾經使用過nPEP或是PrEP。此外，在納入收案後的追蹤檢驗當中，感染各種性傳染病的比例並不高，值得注意的是，有5個B型肝炎帶原的個案(7.7%) 選擇了需要時服用的方式。

Table 2 則為受試者的性行為風險調查，發現Event-driven 使用者中大約一半(52.9%)的人是利用網路或是App尋找性行為的對象，而一夜情的比例則佔了39.7%，但是在Daily使用者中透過性交易，利用網路或是App尋找性行為的對象或是透過pub和三溫暖找對象的比例各佔27.3%；在最近三個月內的性伴侶數目event-driven 和daily PrEP兩組中大部分均為1-5人(88.2% vs. 81.8%)，僅在event-driven和daily PrEP中，各有13.2%和18.2%明確知道過去一年內的性伴侶為HIV感染者；在event-driven中有60.9%的人表示過去三個月發生無套肛交低於50%而daily PrEP則是45.4%，但無套口交的比例則都低於30%；有使用娛樂性用藥的個案在event-driven這一組佔了30.9%，其中有

70.6%的個案目前仍然還持續使用，然而沒有人有意願轉至精神科門診接受藥癮戒治；daily PrEP中則僅有9.1%曾用過娛樂性用藥且加入時已經不再使用。

Table 3 為開始使用PrEP後的追蹤情形，event-driven組共有18人完成12個月的追蹤，而daily組則有7人完成；在整個進行的過程中，並沒有個案發生HIV的感染；而在性傳染病的檢驗部分，有兩個event-driven的個案發生新感染的梅毒，A型肝炎的感染在兩組中各有一位，有2個event-driven的個案發生急性C型肝炎，有3個個案發生披衣菌尿道炎，而僅有一個人感染淋病性尿道炎。在PrEP的使用部分，event-driven 每個月使用超過10顆藥物的比例最多僅有在第6個月時有到42.9%，顯見使用頻率不高。

而在藥物濃度分析方面，本計畫收案於台大醫院及全省醫療院所，且受試者參與政府公費暴露前預防之藥物處方計畫，截至目前為止，臺大醫院總收案人數共24位，其他醫療院所總共收案177位，其中一位不在名單內未分析，因此藥物濃度監測共完成200位。而臺大醫院之自費受試者共55位，也同時分析藥物血中濃度。

目前已完成全省醫療院所受試者共176位公費、臺大醫院24位公費、臺大醫院自費55位之藥物濃度監測，以評估受試者服藥順從性，其中臺大醫院有1位公費PrEP受試者自稱每日皆有服用藥物，但Tenofovir與Emtricitabine濃度皆低於定量偵測極限 (LOQ)。此外，臺大醫院自費部分共有9位受試者的濃度低於LOQ。

#### (四) 討論

從延續性的收案結果可以看出，PrEP在進行時大部分的人會選擇event-driven的方式進行，最大的決定因素應該是由於自費負擔的考量，尤其是在本案進行中，event-driven的組別每月平均使用Truvada超過10顆的比例並不高；這一點與法國IPERGAY試驗的次分析結果符合，event-driven的使用方式比較適合性行為相對比較不頻繁的族群，且在性行為頻率較低的該次分析當中，沒有出現任何一位HIV感染者，而所謂的性行為頻率較低的定義則為每月的使用量小於15顆，在我們收案的個案中絕大多數的狀況下符合以上的定義；此外，在2019年WHO新的PrEP使用指引中，也引入了在MSM族群可以使用event-driven的建議，可以進而增加使用者願意接受PrEP的意願，將之視為性行為時保護自己的一種配套做法。

而從風險行為的調查結果看來，大約一半的個案都是透過網路或是App尋找性行為的對象，但是明確能知道對方為HIV感染者的比例並不高；雖然如此，在本計劃的調查中發現，在加入計畫時過去三個月內曾發生無套肛交的在event-driven組的比例較高，顯示在PrEP使用者慢慢增加的情況下，無套肛交的比例較去年也上升，也因此，值得我們注意未來是否新增性傳染病的比例也會跟著變高，然而，除了梅毒之外，針對性病的檢驗主要需要仰賴較為精密的分子生物學檢測工具（例如NG/CT PCR），由於檢驗工具之費用與健保給付問題，目前大多數醫院均不具有類似的檢驗方式，這可能會在數年後的公共衛生造成一定程度的衝擊。所幸目前我們在使用PrEP後的追蹤發現，新發生各項性傳染病的比例相較於PROUD study或是IPERGAY study而言，都比較低，一方面或許台灣的性病盛行率較國外低，一方面也可能來自於多重性伴侶的情形比國外要少。

而在TDF/FTC藥物濃度方面，有9位在台大醫院使用自費藥物的個案測不到

藥物濃度，由於這9位受試者皆為on demand服藥頻率，無法於服藥後24小時內抽血，推測原因為服藥時間距離抽血時間太久，以致於無法測得藥物濃度。所有病人之濃度分布範圍則為：Tenofovir (最低濃度約為3.8 ng/mL; 最高濃度約為991 ng/mL)，Emtricitabine (最低濃度約為9.7 ng/mL; 最高濃度約為2295.3 ng/mL)。受試者間雖服用相同劑量的藥物，但血中藥物濃度差異範圍甚大，推測原因包括受試者間之藥物代謝與吸收速率不同、抽血與前一劑藥物間隔時間不同等。

本研究目前仍然存在一些限制，主要是樣本數的不足且自費使用者受限於藥物本身費用的因素難以大量增加，此外完成較長期追蹤的人數太少，進而影響適當的分析，也可能造成對於PrEP中後續發生性病的發生率產生偏差的解讀；此外，雖然一定比例的個案仍然在使用娛樂性藥物，然而卻難以成功轉介至精神科門診，主要的困難在於門診的費用，儘管今年在經費中有編入初次門診費用的補助，然而多數個案仍然顯示出抗拒的態度，因此，未來在嘗試建構轉診至精神科的模式中，仍應尋找除了門診費用補助之外，是否仍有其他能吸引一般個案的因素或動機的誘發因子，以增加個案的動力。

## （五）結論

本年度計畫的結果顯示Event-driven的PrEP方式仍然為一可行的方案且使用者未有HIV陽轉，此外，雖與精神科建立起良好的溝通及轉介管道，然而個案戒癮的動機仍須有更多好的配套措施方可有機會增加戒癮的意願。而藥物濃度的檢驗部分，在自費PrEP的個案使用上，除了event-driven 可能測不到之外，目前建構起的檢測模式確實可行，未來可以持續發展。



## （六）計畫重要研究成果及具體建議：

### 1.計畫之新發現或新發明

本計畫的初步成果顯示PrEP的確有其成效，未發生新的HIV感染者，此外，我們所看到新發生的性病比例不高，明顯比國外來得低，一方面或許台灣的性病盛行率較國外低，一方面也可能來自於多重性伴侶的情形比國外要少。因此，在台灣是適合推行PrEP的地方，甚且在衛教良好以及充分資訊給予的狀況下，event-driven的方式在台灣的可行性較高。針對Daily PrEP，我們可以以藥物濃度的檢測做服藥順從性的評估。

### 2.計畫對民眾具教育宣導之成果

可藉由PrEP計畫找到潛在的HIV感染高風險族群，除了提供PrEP減少可能新增加的感染者之外，亦可針對此族群持續提供安全性行為的諮詢，或是擴大對於PrEP的宣導。

### 3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

由此計畫成果顯示，費用的負擔可能是主要影響個案考量PrEP使用方式的因子，甚至也是影響個案戒治藥癮的動機之主要因素，未來在擬定政策時，將可針對此情況以防疫為前提制定相對應的方針。

## (七) 參考文獻

1. Hung CC , Chang HJ , Chen MY , et al: The current state of human immunodeficiency virus infection and antiretroviral care in Taiwan. *AIDS* 2000;14:1669-71.
2. Smith DK , Grohskopf LA , Black RJ , et al. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual , injection-drug use , or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control.* Jan 21 2005;54(RR-2):1-20.
3. Böttiger D , Johansson N-G , Samuelsson B , et al: Prevention of simian immunodeficiency virus , SIV<sub>sm</sub> or HIV-2 infection in cynomolgus monkeys by pre- and postexposure administration of BEA-005. *AIDS* 1997;11:157-62.
4. Martin LN , Murphey-Corb M , Soike KF , et al: Effects of initiation of 3'-azido , 3'-deoxythymidine (zidovudine) treatment at different times after infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J infect Dis* 1993;168:825-35.
5. Tsai C-C , Follis KE , Sabo A , et al: Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine. *Science* 1995;270:1197-9.
6. LaFon SW , Mooney BD , McMullen JP , et al: A double-blind , placebo-controlled study of the safety and efficacy of retrovir<sup>®</sup> (zidovudine , ZDV) as a chemoprophylactic agent in health care workers exposed to HIV [abstract 489]. In: Program and abstracts of the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta , GA: American Society For Microbiology 1990;167.
7. Connor EM , Sperling RS , Gelber R , et al: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:173-80.
8. Garner JS: Guideline for isolation precaution in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:54-73.
9. J. D. Post-exposure prophylaxis in raped women. *IV International Conference on HIV infection in women and children.* Rio de Janeiro2002.
10. Katzenstein TL , Dickmeiss E , Aladdin H , et al. Failure to develop HIV infection after receipt of HIV-contaminated blood and postexposure prophylaxis. *Annals of internal medicine.* Jul 4 2000;133(1):31-34.
11. Bloch M , Carr A , Vasak E , Cunningham P , Smith D. The use of human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis after successful artificial insemination. *American journal of obstetrics and gynecology.* Sep 1999;181(3):760-761.
12. Hall HI , Song R , Rhodes P , et al. Estimation of HIV incidence in the United States. *Journal of the American Medical Association* 2008;300:520-9.
13. Updated HIV/AIDS statistics in Taiwan. . 2015. at <http://www.cdc.gov.tw/ch/ShowTopicText.ASP?TopicID=416> )
14. Donnell D , Baeten JM , Kiarie J , et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *The Lancet* 2010;375:2092-8.
15. Grant RM , Lama JR , Anderson PL , et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New England Journal of Medicine* 2010;363:2587-99.

16. GLOBAL HIV/AIDS RESPONSE: Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. WHO , UNAIDS , UNICEF , 2011
17. (CDC). CfDCaP. Interim guidance: preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. Morbidity and Mortality Weekly Report 2011;60:65-8.
18. (CDC). CfDCaP. Interim guidance for clinicians considering the use of preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in heterosexually active adults. Morbidity and Mortality Weekly Report 2012;61:586-9.
19. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline. 2014. at <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>.)
20. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV: World Health Organization; 2015. Report No.: 978 92 4 150956 5.
21. WHO. What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: Update to WHO's recommendation on oral PrEP; 2019

(八) 圖表

Figure 1. PrEP 計畫受試者性別分佈圖

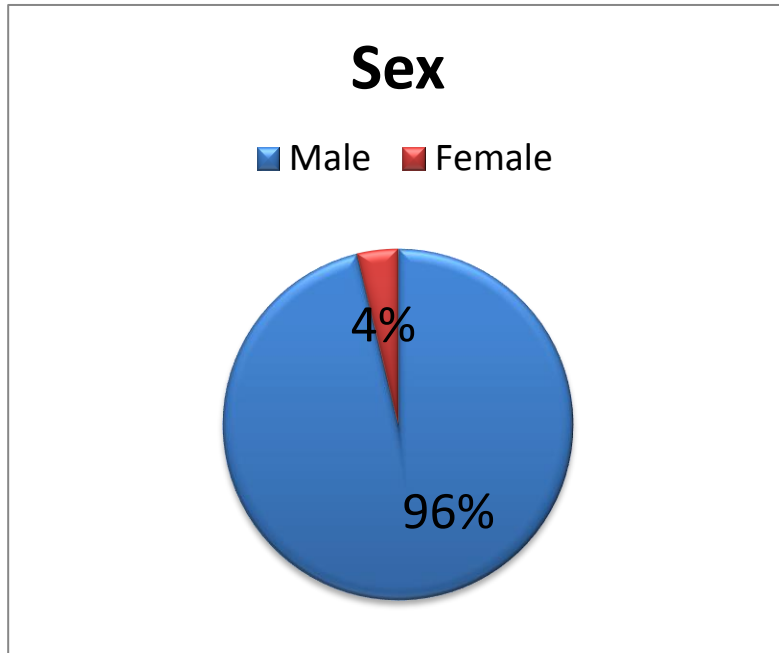


Figure 2. PrEP 計畫受試者轉介管道

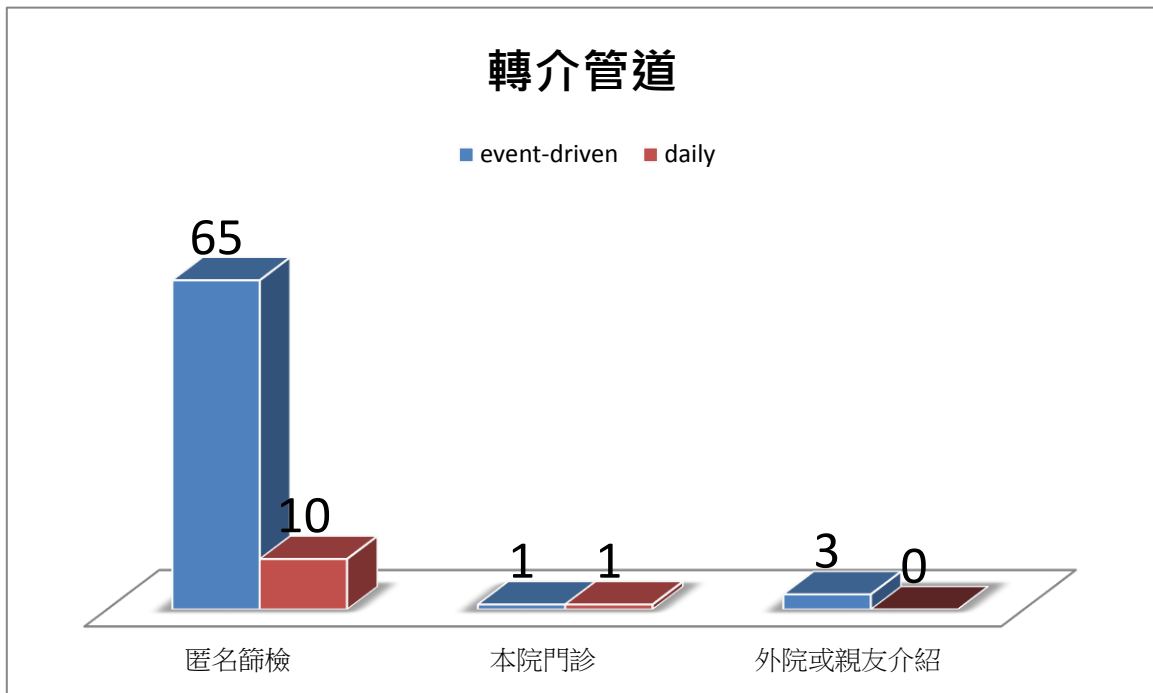


Table 1. Baseline characteristics

	<b>event-driven</b>	<b>daily</b>
	N=69 (86.3%)	N=11(13.7%)
Male, n/N (%)	69/69 (100.0)	8/11 (72.7)
Age, mean (SD)	33.7 (6.8)	33.3 (7.6)
MSM, n/N (%)	64/69 (92.8)	7/11 (63.6)
PrEP started, n/N (%)	54/69 (78.3)	10/11 (90.9)
Education (at least Bachelor's degree), n/N (%)	63/68 (92.6)	7/11 (63.6)
Monthly Income more than 50,000 NTD, n/N (%)	38/68 (55.9)	7/11 (63.6)
HIV regular screen, n/N (%)	59/68 (86.8)	7/11(63.6)
History of taking nPEP, n/N (%)	9/69 (13.0)	2/11 (18.2)
History of taking PrEP, n/N (%)	3/69 (4.3)	1/11 (9.1)
Baseline Anti-HIV, n/N (%)	0/69 (0.0)	0/11 (0.0)
Baseline RPR $\geq$ 4	4/69 (5.8)	2/11 (18.2)
Baseline HBsAg	5/65 (7.7)	3/11 (27.3)
Baseline Anti-HBs	50/65 (76.9)	5/11 (45.5)
Baseline Anti-HAV	14/65 (21.9)	3/11 (27.3)

---

Baseline Anti-HCV	1/65 (1.5)	0/11 (0.0)
Baseline HPV-DNA	8/65 (12.3)	1/11 (9.1)
Baseline CT-PCR	1/65 (1.5)	1/11 (9.1)
Baseline NG-PCR	1/65 (1.5)	0/11 (0.0)
Baseline abnormal eGFR	19/64 (29.7)	1/11 (9.1)

---

Table 2. Risk behavior of subjects seeking for PrEP

	Event-driven	daily
	N=69 (86.3%)	N=11 (13.7%)
Via sexual transaction, n (%)	5/68 (5.9)	3/11 (27.3)
Via internet or App, n (%)	36/68 (52.9)	3/11 (27.3)
Via pub, sauna or gyms, n(%)	9/68 (13.2)	3/11 (27.3)
One night stand, n (%)	27/68 (39.7)	2/11 (18.2)
Sexual partner within 3 months, n (%)		
0	4/68 (5.9)	0/11 (0.0)
1~5	60/68 (88.2)	9/11 (81.8)
$\geq 6$	4/68 (5.9)	2/11 (18.2)
Having HIV-infected partner within one year, n (%)	9/68 (13.2)	2/11 (18.2)
Percentage of condomless anal sex within 3 months, n (%)		
$\geq 50\%$	8/68 (11.7)	2/11 (18.2)
<50 %	42/68 (61.8)	5/11 (45.4)

No anal sex	18/68 (26.5)	4/11 (36.4)
Percentage of condomless oral sex within 3 months, n (%)		
≥ 50%	50/68 (73.5)	7/11 (63.6)
<50%	10/68 (14.7)	3/11 (27.2)
No oral sex	8/68 (11.8)	1/11 (9.1)
Percentage of condomless vaginal intercourse within 3 months, n (%)		
≥ 50%	2/68 (2.9)	1/11 (9.1)
<50%	5/68 (7.4)	4/11 (36.4)
No vaginal sex	61/68 (89.7)	6/11 (54.6)
Having oral-anal sex within 3 months, n (%)	18/68 (26.5)	2/11 (18.2)
Using recreational drugs within one year, n (%)	21/68 (30.9)	1/11 (9.1)
More than 2 kinds of drugs, n (%)	4/20 (20.0)	0/1 (0.0)
Currently using drugs, n (%)	12/17 (70.6)	0/1 (0.0)
STD within 3 months at baseline, n/N (%)	3/68 (4.4)	2/11 (18.2)



Table 3. Follow up after taking PrEP

	Baseline		3 month		6 mo		9 mo		12 mo	
	event-driven	daily	event-driven	daily	event-driven	event-driven	daily	event-driven	daily	event-driven
	N=69 (86.3%)	N=11 (13.7%)	N=21 (77.8%)	N=6 (22.2%)	N=19 (76.0%)	N=69 (86.3%)	N=11 (13.7%)	N=21 (77.8%)	N=6 (22.2%)	N=19 (76.0%)
Anti-HIV seroconversion, n/N (%)	0/69 (0.0)	0/11 (0.0)	0/21 (0.0)	0/6 (0.0)	0/19 (0.0)	0/6 (0.0)	0/17 (0.0)	0/2 (0.0)	0/18 (0.0)	0/7 (0.0)
RPR $\geq$ 4X 上升, n/N (%)	-	-	1/21 (4.8)	0/6 (0.0)	0/19 (0.0)	0/6 (0.0)	0/17 (0.0)	0/2 (0.0)	1/18 (5.6)	0/7 (0.0)
HBsAg seroconversion, n/N (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	0/16 (0.0)	0/7 (0.0)
Anti-HAV seroconversion, n/N (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1/16 (6.3)	1/6 (16.7)
Anti-HCV seroconversion, n/N (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	2/16 (12.5)	0/6 (0.0)
HPV-DNA seroconversion, n/N (%)	-	-	-	-	2/14 (14.3)	0/3 (0.0)	-	-	3/17 (17.6)	2/6 (33.3)

Chlamydia PCR (+), n/N (%)	1/65 (1.5)	1/11 (9.1)	1/16 (6.3)	1/5 (20.0)	0/17 (0.0)	0/4 (0.0)	0/14 (0.0)	0/2 (0.0)	1/16 (6.3)	0/6 (0.0)
Gonorrhea PCR (+), n/N (%)	1/65 (1.5)	0/11(0.0)	0/16 (0.0)	0/5 (0.0)	0/17 (0.0)	0/4 (0.0)	0/14 (0.0)	1/2 (50.0)	0/16 (0.0)	0/6 (0.0)
Abnormal eGFR (<90ml/min), n/N (%)	19/64 (29.7)	1/11 (9.1)	-	-	5/16 (31.3)	2/3 (66.7)	-	-	1/16 (6.3)	2/6 (33.3)
PrEP status, n/N (%)										
event-driven: >10 pills within 1mo	-	-	2/17 (11.8)	-	6/14 (42.9)	-	2/12 (16.7)	-	4/14 (28.6)	-
Daily: missing doses more than 2 times/week	-	-	-	0/3 (0.0)	-	0/3 (0.0)	-	0/1 (0.0)	-	1/4 (25.0)

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：建置愛滋診所服務運作模式

年度研究報告

子計畫主持人：孫幸筠

研究人員：洪健清、林冠吟、巫沛瑩、吳政信、張淑芳、劉玟君、  
蘇意青

執行期間：108 年 01 月 01 日至 108 年 12 月 31 日

共 16 頁

## 壹、中文摘要

WHO/UNAIDS為了達成防治愛滋目標，於2015年提出「90-90-90」的新策略。過去文獻指出若要提早診斷愛滋病毒感染，有賴於減少社會歧視與增加篩檢率；若要擴大抗愛滋病毒組合療法，則提供友善便利之就診環境，能夠提高就醫意願及服藥順從性。衛生署自2010年起施行「人類免疫缺乏病毒指定醫事機構指定原則」，其中指定醫事機構即包含醫院、診所、社區藥局，希冀藉由多元的醫事服務機構，減少社會偏見以及建立友善便利的就醫環境。根據2018年4月疾管署所公告的愛滋病指定醫療機構名單中，73家愛滋指定醫院包含22家醫學中心、42家區域醫院、9家地區醫院；愛滋指定藥局則為17家，未來規劃持續增加中。但直至2018年12月，台灣仍未能於大型醫療機構以外設立愛滋診療診所，給予愛滋病毒感染者更具親和與隱私的就醫環境，以及提供便利的夜診及假日診。

本計畫持續規劃台大醫院與一般診所建立合作模式，與新北市三重區交通便利的張必正家庭醫師診所合作，延續設立愛滋診療門診計畫。藉由此次經營辦理情形，評估適合愛滋診療診所的服務及運作模式。截至10月共由台大醫院轉介12人次(9名)愛滋感染者至診所，提供服務項目為愛滋慢性處方箋領取；並由診所轉介3名愛滋篩檢陽性病患。暴露後預防投藥個案共18人次(17名)，來源為網路自行查詢；暴露前預防投藥個案共1名，來源為由頻繁暴露後預防投藥個案。選擇診所之緣由多為方便性、夜診與隱秘性。執行上困難包含昂貴藥費健保核扣壓力，用藥選擇較少，常規抽血仍需回歸醫院檢驗等。

關鍵詞：愛滋診所；服藥順從性；規則就醫率；抗愛滋病毒組合療法；暴露前預防性投藥；暴露後預防性投藥

## 貳、英文摘要

The global target set by World Health Organization and the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS aims to achieve that 90% of all people living with HIV will know their HIV status, 90% of all people with diagnosed HIV infection will receive sustained antiretroviral therapy (ART), and 90% of all people receiving ART will have viral suppression by 2020. For earlier diagnosis of HIV infection, concerted efforts will be needed to eliminate social stigma and increase HIV screening. Provision of a friendly, easy-to-access clinic may improve rates of retention in HIV care, ART initiation, and adherence to ART prescribed. Since 2010, there are 22 medical centers, 42 regional hospitals, 9 local community hospitals, and 17 community pharmacies that are designated for provision of HIV care. Although clinics for HIV care provide more user-friendly and convenient services that protect privacy, no designated clinics for HIV care were available to HIV-positive patients till December, 2018.

By cooperation with a general clinic, an HIV outpatient clinic was established in December 2018. After the HIV outpatient clinic was established, we further evaluated the characteristics of patients seeking HIV care and prevention, retention rate, and treatment outcome. As of October 2019, 12 HIV-positive patients were referred to the HIV outpatient clinic for receiving ART, and 3 patients with positive screening test result were referred to the National Taiwan University Hospital for the further confirmation tests and care. There were 18 subjects receiving post-exposure prophylaxis (PEP) and 1 subject receiving pre-exposure prophylaxis (PrEP), respectively. The main reasons of clinic visits included provision of convenient services and evening clinics, and protection of privacy. The concerns raised about establishing an HIV outpatient clinic included higher medical cost, fewer treatment options, and no blood tests provided in the clinic.

Keywords : HIV clinic; compliance; retention rate; antiretroviral therapy;  
pre-exposure prophylaxis; post-exposure prophylaxis

## 參、本文

### (一) 前言

全面地愛滋病毒篩檢以及診斷後立即提供抗愛滋病毒藥物治療，有助於減少愛滋病毒感染相關死亡、降低愛滋病毒新感染者人數、以及縮減醫療照護支出。因此，WHO/UNAIDS為了達成防治愛滋目標，於2015年提出「90-90-90」的新策略，希望能在2020年時，達到「90%愛滋病毒感染者知道自己病況」、「90%知道病況者服用抗愛滋病毒藥物」、以及「90%服用藥物者成功抑制病毒量」的目標 [1]。根據疾管署於2018年公布資料，目前台灣後兩項數據分別為84%與88%；台灣目前仍面臨著愛滋病毒感染診斷與治療上的挑戰 [2]。

過去文獻指出若要提早診斷愛滋病毒感染，有賴於減少社會歧視與增加篩檢率 [3]；若要擴大抗愛滋病毒組合療法，則提供友善便利之就診環境，能夠提高就醫意願及服藥順從性 [4]。衛生署自2010年起施行「人類免疫缺乏病毒指定醫事機構指定原則」，其中指定醫事機構即包含醫院、診所、社區藥局，希冀藉由多元的醫事服務機構，減少社會偏見以及建立友善便利的就醫環境 [5]。根據2018年4月疾管署所公告的愛滋病指定醫療機構名單中，73家愛滋指定醫院包含22家醫學中心、42家區域醫院、9家地區醫院；愛滋指定藥局則為17家，未來規劃持續增加中 [6]。但直至2018年12月，台灣仍未能於大型醫療機構以外設立愛滋診療診所，給予愛滋病毒感染病患更具親和與隱私的就醫環境，以及提供便利的夜診及假日診。

本計畫評估台大醫院與一般診所建立合作模式，與張必正家庭醫師診所合作設立愛滋診療門診。藉由此次經營辦理情形，評估適合愛滋診所的服務及運作模式。發展之愛滋診所業務，涵蓋愛滋相關疾病控制治療、愛滋病毒感染篩檢預防、衛教諮詢與心理支持。營運當中分析愛滋診所來診

個案特性、初次就醫及服藥追蹤之CD4值及病毒量、規則就醫率及滿意度等；另外也進行愛滋病毒接觸者追蹤以評估愛滋病毒篩檢陽性後就醫率及愛滋病毒感染預防性投藥使用等。希冀藉由建立愛滋診療診所，改善社會偏見及建立友善便利的就醫環境，進而達成防治愛滋目標。



## (二) 材料與方法

1. 台大醫院與新北市張必正家庭醫師診所持續合作，建立愛滋診療診所之模式。協助其完成「人類免疫缺乏病毒指定醫事機構指定及作業規範」所需條件，並送出申請。台大醫院支援醫療人員協助愛滋診療診所看診，並藉此教育診所醫療人員學習照顧愛滋病毒感染者。
2. 建立雙向轉介機制。由醫院端轉介診所端，除了包含穩定服藥之愛滋病毒感染者領取長期愛滋用藥處方箋之外，還包含愛滋病毒感染者其他疾病(如感冒、慢性病、其他性病等)之診療。由診所端轉介醫院端，則包含愛滋病毒篩檢陽性者以利其提早就醫，並包含愛滋病毒控制不佳與發生併發症者。
3. 分析診所來診個案特性、初次就醫及服藥追蹤之CD4值及病毒量、規則就醫率及滿意度。
4. 提供未感染愛滋病毒者使用預防性投藥，包含暴露前與暴露後預防性投藥，以利提升使用預防性投藥意願。並分析愛滋病毒感染預防性投藥個案特性及滿意度。

### (三) 結果

#### 1. 持續規劃台大醫院與新北市張必正家庭醫師診所合作，建立愛滋診療診所之模式

台大醫院於107年12月起與張必正家庭醫師診所合作建置愛滋診療診所，成為台灣第一家愛滋指定診所。由台大醫院體系既有之醫師與愛滋個管師進行支援，護理師與藥師則專任於張必正家庭醫師診所。愛滋看診時段為禮拜五夜診，採預約制，為台大醫師與個管師進駐看診；預防性用藥為禮拜一至六(含夜診)，為診所原營業診次，為家醫科醫師看診。診所因進藥經費考量，目前引進Genvoya作為愛滋治療用藥與暴露後預防性用藥，Truvada作為暴露前預防性用藥。

愛滋診療診所107年12月至108年10月相關就診如下：

(1)愛滋穩定用藥個案: 共由台大轉介12人次(9名個案)，提供服務項目為愛滋慢性處方箋領取，並有一名個案養成其他非愛滋病症於該診所就醫習慣。其皆為男性，年齡範圍為24-47歲(表一)。選擇診所之主要緣由為方便性、夜診、隱秘性、其他一般疾病照顧。認為診所可加強之處包含增加藥物的選擇性、醫療服務種類、以及門診時段。

(2)愛滋病毒篩檢陽性個案: 共由診所轉介3名個案，2位為自我篩檢，1位為外展篩檢。第一位由於地緣關係轉介至其他非台大醫院之醫療院所；第二位於2019/10/19轉介，2019/10/22於台大醫院門診就醫，已確診愛滋陽性，CD4與PVL基礎值分別為5 cells/mm<sup>3</sup>及247000 copies/μL，並合併有口腔念珠菌感染，於2019/10/24開始使用Genvoya；第三位2019/10/29轉介，將於2019/10/31於台大醫院就診。

(3)暴露後預防投藥個案: 共18人次(17名)，來源皆為網路自行查詢，選擇診所之緣由為方便性、夜診與隱秘性。其中17位為男性，13為

heterosexual，年齡範圍為23-46歲。服藥前與服藥後追蹤HIV、HBV、HCV皆為陰性(表二)。

(4)暴露前預防投藥個案：共1名，為35歲男性，來源為由頻繁暴露後預防投藥個案，經衛教轉為暴露前預防投藥。

愛滋診療診所執行上仍有困難點如下：(1)健保將愛滋用藥納入重複用藥核扣項目，使診所易面臨昂貴藥費核扣壓力，執行意願降低；(2)愛滋用藥藥費成本偏高，進藥有費用上壓力，且藥物未處方將無法退藥，因此目前進藥項目較集中，對愛滋病毒感染者來說，藥物選擇相對較少；(3)目前台灣僅有一家愛滋診療診所，僅有居住臨近及使用特定藥物之愛滋病毒感染者能享受其便利性，因此於病人端方面宣傳效果有限；(4)愛滋常規之CD4/PVL需另外洽談特定檢驗所進行外檢，檢驗費用成本較高，且健保規定僅限感染科醫師於診所開立檢查，才得予申報健保，因此抽血檢驗於診所普遍執行不易，每半年常規抽血仍需回歸醫院檢驗，無法持續於診所就醫。

## 2. 持續與其他基層醫療進行聯絡，拓展合作診所之可能性

台大醫院以與張必正家庭醫師診所合作與營運經驗為出發點，進一步拓展社區中可能合作愛滋診所之對象。因此利用愛滋相關教育課程與基層聯絡，其包含2019/01/08 08:00-09:00邀請張必正醫師於台大醫院演講“由友善性病門診計畫到愛滋診所”，2019/05/26 11:20-12:10家醫科與泌尿科友善門診基礎授證課程邀請林冠吟醫師演講“常見性傳染病的診斷、治療與預防”，2019/05/07 20:00-21:00露德知音邀請林冠吟醫師分享“愛滋醫療社區化”。

## 3. 分析來診個案特性、初次就醫及服藥追蹤之CD4值及病毒量、規則就醫

率及滿意度

台大醫院於愛滋診療診所營運後，持續實際觀察比較來診個案特性、以及初次就醫CD4值及病毒量；並追蹤病患規則就醫率以及服藥後之CD4值與病毒量，另以問卷進行滿意度調查。目前共由台大轉介12人次(9名)愛滋病毒感染者，提供服務項目為愛滋慢性處方箋領取，並有一名個案養成其他非愛滋病症於該診所就醫習慣。其皆為男性，年齡範圍為24-47歲。轉介前CD4與PVL範圍分別為370-1177 cells/mm<sup>3</sup>及undetectable，轉介後追蹤CD4與PVL範圍分別為354-913 cells/mm<sup>3</sup>及undetectable，藥物順從性穩定且追蹤數值穩定(表一)。

根據滿意度問卷調查，可見其選擇診所之主要緣由為方便性、夜診、隱秘性、其他一般疾病照顧；認為診所可加強之處包含增加藥物的選擇性、增加醫療服務種類、增加門診時段。

#### 4. 評估其他合作模式之效果

於愛滋診療診所治療愛滋病毒感染同時，也將建立雙向轉介機制。由醫院端轉介診所端，除了包含穩定服藥之愛滋病毒感染者領取長期愛滋用藥處方箋之外，還包含愛滋病毒感染者其他疾病(如感冒、慢性病、其他性病等)之診療，上表中第一名個案有養成其他非愛滋病症於該診所就醫習慣，且不定時會詢問家醫科醫師對於伴侶預防性投藥之疑問。

由診所端轉介醫院端，則包含愛滋病毒篩檢陽性者以利其提早就醫，並包含愛滋病毒控制不佳與發生併發症者。共由診所轉介至台大3名個案，2位為自我篩檢，1位為外展篩檢。第一位由於地緣關係轉介至其他非台大醫院之醫療院所；第二位於2019/10/19轉介，2019/10/22於台大醫院門診就醫，已確診愛滋陽性，CD4與PVL基礎值分別為5 cells/mm<sup>3</sup>及247000 copies/ $\mu$ L，並合併有口腔念珠菌感染，於2019/10/24開始使用

Genvoya；第三位2019/10/29轉介，將於2019/10/31於台大醫院就診。

#### (四) 討論

台大醫院已與張必正家庭醫師診所合作建置愛滋診療診所，成為台灣第一家愛滋指定診所。合作過程中發現，愛滋診療診所對於愛滋病毒感染者或是愛滋病毒預防，具有重要之角色；診所相較於大醫院可以提供良好的親和性，因此就診滿意度調查皆顯現其具有方便性、夜診、隱秘性等優點。愛滋診療診所建置後，目前因僅接受台大醫院轉介，因此愛滋病毒感染者就診人次僅維持穩定；但在愛滋預防性投藥與篩檢陽性個案之就診人數，皆有逐漸增加的傾向。足見愛滋診療診所之持續經營是具有可行的潛力。然而現行了來說，愛滋診療診所執行上仍有來自於成本昂貴與健保措施之困難點。若能更進一步保障診所之經營收入，方有機會持續經營及吸引其他診所加入。

醫院與診所建立雙向轉介機制，於愛滋診療上也具有可行性。此計畫顯示，由醫院端轉介服藥穩定之愛滋病毒感染者於診所端，其仍能維持良好之服藥順從性與免疫力；同時，愛滋病毒感染者也能於診所尋求其他疾病之診療資源。此計畫也發現能使愛滋病毒篩檢陽性者多一管道，至具親和性之診所端就醫詢問，再進一步轉介至醫院端，協助無論早診斷或晚診斷之病患接受治療。

## **(五) 計畫重要研究成果及具體建議**

### **1. 計畫之新發現或新發明**

台大醫院與張必正家庭醫師診所的合作過程與成果，未來將能提供有意願合作診所參考。

### **2. 計畫對民眾具教育宣導之成果**

我們計畫在愛滋診療門診，結合既有廣受歡迎的民眾衛教模式，進一步提供相關愛滋病毒感染與性病等的衛教資訊。對於基層醫療人員，我們也計畫持續提供繼續教育課程，加強相關愛滋病毒感染防治知識的灌輸，以期能降低醫療場所的愛滋歧視與排斥。

### **3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議**

於基層醫療當中，若能於行政部分更進一步保障診所之愛滋診療相關收入，可有機會持續經營及吸引其他診所加入。另一方面，於診所推廣預防性投藥與篩檢轉介，是可行且有助益之愛滋防治策略。

## (六) 參考文獻

1. UNAIDS/WHO. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014. Available at:  
[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/90-90-90\\_en\\_0.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf).
2. 衛生福利部疾病管制署. 新聞稿: 響應12月1日世界愛滋日活動, 疾管署明(2018)年新增13家愛滋指定藥局及4家指定醫院, 並試辦由診所提供愛滋照護. 2018. Available at:  
<https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=7b56e6f932b49b90&nowtreeid=BF8212C8B091475E&tid=DA78A57D73D4DA1A>.
3. Lourenço L, Samji H, Nohpal A, et al. Declines in highly active antiretroviral therapy initiation at CD4 cell counts  $\leq 200$  cells/ $\mu$ L and the contribution of diagnosis of HIV at CD4 cell counts  $\leq 200$  cells/ $\mu$ L in British Columbia, Canada. *HIV Med.* 2015;16(6):337-345.
4. Reif LK, Bertrand R, Benedict C, et al. Impact of a youth-friendly HIV clinic: 10 years of adolescent outcomes in Port-au-Prince, Haiti. *Journal of the International AIDS Society.* 2016;19:20859.
5. 衛生福利部疾病管制署. 人類免疫缺乏病毒指定醫事機構指定及作業規範. 2018. Available at:  
[https://www.cdc.gov.tw/File/Get/sqrAKrJg\\_Uq8Ki5B0HtO3g?path=VF3xeRHZBc1pWRhYI2hfeka9D1XJgG7s4FYbmqIChhEDJViIuX47JUCfxvWei3hGi01rrU6sLsEvENizJZGvoUOj3HHB5Psx3Md3mWxnHYw&name=FIF19WkydUIEAKQLPHTdnw511OoZmnudh3DaNL52GCz4QqnPWaKM6v2frBFdHAbokJ6UsgMvCOMJ\\_V4FiKk-ziaT3XBjM625tf\\_aBfnc6Fo](https://www.cdc.gov.tw/File/Get/sqrAKrJg_Uq8Ki5B0HtO3g?path=VF3xeRHZBc1pWRhYI2hfeka9D1XJgG7s4FYbmqIChhEDJViIuX47JUCfxvWei3hGi01rrU6sLsEvENizJZGvoUOj3HHB5Psx3Md3mWxnHYw&name=FIF19WkydUIEAKQLPHTdnw511OoZmnudh3DaNL52GCz4QqnPWaKM6v2frBFdHAbokJ6UsgMvCOMJ_V4FiKk-ziaT3XBjM625tf_aBfnc6Fo)
6. 衛生福利部疾病管制署. 108年愛滋病指定醫事機構名單. 2019. Available at:  
[https://www.cdc.gov.tw/File/Get/YfPP\\_3oYaEw7Wz-Yq-Z4-Q](https://www.cdc.gov.tw/File/Get/YfPP_3oYaEw7Wz-Yq-Z4-Q)



(七) 圖表

表一、於愛滋診療診所 107 年 12 月至 108 年 10 月就診之愛滋病毒感染者

個案	年齡	性別	就診日期	轉介前	轉介後追蹤
				CD4/PVL	CD4/PVL
1	33	Male	2018/12/21	808/UD	630/UD
2	47	Male	2019/1/18	704/UD	881/UD
3	35	Male	2019/2/22	1177/UD	881/UD
4	24	Male	2019/3/29	468/UD	659/UD
5	33	Male	2019/4/19	713/UD	666/UD
6	33	Male	2019/5/24	598/UD	532/UD
7	41	Male	2019/5/24	682/UD	626/UD
8	39	Male	2019/6/14	370/UD	354/UD
6	33	Male	2019/7/26	598/UD	532/UD
1	33	Male	2019/8/16	630/UD	913/UD
9	38	Male	2019/9/6	507/UD	尚未
7	41	Male	2019/10/18	626/UD	尚未

表二、於愛滋診療診所 108 年 1-10 月就診之接受愛滋預防性投藥者

個案	年齡 性別	就診日期	預防用藥	追蹤結果
1	26 Male	2019/1/14	PEP	No HIV/HBV/HCV
2	34 Male	2019/1/31	PEP	No HIV/HBV/HCV
3	24 Male	2019/2/9	PEP	No HIV/HBV/HCV
4	23 Female	2019/2/13	PEP	No HIV/HBV/HCV
5	32 Male	2019/2/26	PEP	No HIV/HBV/HCV
6	25 Male	2019/3/4	PEP	No HIV/HBV/HCV
7	44 Male	2019/3/8	PEP	No HIV/HBV/HCV
8	30 Male	2019/3/18	PEP	No HIV/HBV/HCV
9	38 Male	2019/3/27	PEP	No HIV/HBV/HCV
10	27 Male	2019/4/22	PEP	No HIV/HBV/HCV
2	34 Male	2019/5/4	PEP	No HIV/HBV/HCV
11	46 Male	2019/5/20	PEP	No HIV/HBV/HCV
12	27 Male	2019/5/29	PEP	No HIV/HBV/HCV
2	34 Male	2019/6/14	PrEP	No HIV/HBV/HCV
13	29 Male	2019/6/14	PEP	No HIV/HBV/HCV
14	34 Male	2019/7/1	PEP	No HIV/HBV/HCV
15	35 Male	2019/8/27	PEP	No HIV/HBV/HCV
16	30 Male	2019/10/1	PEP	No HIV/HBV/HCV
17	35 Male	2019/10/11	PEP	No HIV/HBV/HCV