

計畫編號：MOHW109-CDC-C-114-000103

衛生福利部疾病管制署 109 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

愛滋病毒暴露前預防性投藥之 TDF/FTC 藥物濃度監測與順從性評估  
治療中愛滋病毒感染者之抗藥性發生率追蹤研究  
暴露前預防性投藥(PrEP)之族群之多元整合性個案管理

年度/全程研究報告

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、楊家瑞、林冠吟、郭錦樺、陳亮妤、林亞葶、  
巫沛瑩、吳政信、張淑芳、劉玟君、蘇意青

執行期間：109 年 01 月 01 日至 109 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 680 萬元整

\*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先  
徵求本署同意

## 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) 愛滋病毒暴露前預防性投藥之 TDF/FTC 藥物濃度監測與順從性評估	12-36
(二) 治療中愛滋病毒感染者之抗藥性發生率追蹤研究	37-63
(三) 暴露前預防性投藥(PrEP)之族群之多元整合性個案管理	64-84

共 (84) 頁

## 壹、總體計畫成果中英文摘要

### 中文摘要

為評估高風險族群服用 HIV 暴露前預防性藥物的順從性，除測量藥物 (TFV、FTC) 的濃度外，也欲建立測量其活性代謝物的方法，特別是乾血點採樣的定量方式。全省 150 位受試者檢測結果顯示，僅 2 位血中 TFV 與 FTC 的濃度低於定量極限，均告知醫院個案管理師並加強個案準時服藥，另外也安排個案再次重新抽血，待下次藥物濃度檢測一併檢測。顯示藥物濃度檢測可提供受檢者服藥順從性的客觀資訊。對於 20 位領藥後第四個月接受藥物濃度檢測的受試者，雖然多數為有需要時才服用藥物，但測量的濃度皆未低於定量極限，表示病人的服藥順從度仍是良好的。此外，我們優化了過去文獻檢測活性代謝物 (TFV-DP 與 FTC-TP) 的採血卡分析方法，也評估了分析方法的準確性，目前開發之線性濃度範圍可涵蓋文獻建議的最低濃度。在線性濃度範圍之定量準確性也皆達到  $100\pm 15\%$  間，且相關係數皆達到 0.999。因此，未來此方法可有效被應用，並提供 PrEP 服藥順從性的參考，更客觀地與國際文獻比較，以評估服藥順從性。

針對未開始接受抗愛滋病毒藥物前已有抗藥基因型監測部分，自去年 1 月起至今年 12 月，我們持續收集自未接受過三合一雞尾酒療法的 HIV 感染者血液檢體達 250 件以上。2019 年收集的檢體中，對任一類藥物、蛋白酶抑制劑、核苷酸反轉錄酶抑制劑、非核苷酸反轉錄酶抑制劑、嵌合酶抑制劑藥物、對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型的盛行率分別為 13.2%、0%、1.8%、11.8%、3.0%、及 0.9%。2020 年因疫情關係，檢體數量略為減少，對任一類藥物、蛋白酶抑制劑、核苷酸反轉錄酶抑制劑、非核苷酸反轉錄酶抑制劑、嵌合酶抑制劑藥物、對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型的盛行率分別為 20.3%、0%、5.8%、17.4%、2.0%、及

2.9%。這些抗藥性盛行率變化皆沒達到統計學有意義的差異，主要的抗藥性基因在核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside or nucleotide reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, nNRTIs) 顯示仍較高比例有抗藥性。雖然突變點 T215D、V179D 分別對於 AZT、NVP 有抗藥性，其對於目前現行第一線藥物則無影響。另外，對初次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後的病患，在後續追蹤當中，其後續 6 及 12 月治療失敗(定義為血中愛滋病毒量無法達到或維持在 <200 copies/mL)的發生率，在 2018 年的 259 位患者分別為 5.3% (13/243)及 3.1% (6/196)。在 2019 年的 199 位患者分別為 6.25% (8/160)及 3.6% (2/55)。在 2018 及 2019 年治療失敗的病人當中，有送檢體進行抗藥性基因檢測的檢體分析得知，這些檢體都沒有抗藥性相關的基因突變。顯示服藥順從性可能是一個關鍵因素。

關於提供 PrEP 使用者多元之整合性服務及個案管理策略部分，內容包括個案管理系統以強化服藥順從性，服藥前後評估問卷以了解個案服藥順從性、性行為模式、娛樂性用藥使用狀況。定期性病檢驗(包括愛滋、梅毒、細菌性病病原體、C 型肝炎等)，並給予即時治療降低性病傳播。並與昆明防治中心合作，轉介有需要者至精神科門診。自 2020 年 1 月至 2020 年 12 月，共收納 89 位使用 PrEP 個案(包含 50 位公費 PrEP 個案，以及 39 位自費 PrEP 個案)，每位個案皆有專人負責管理。公費 PrEP 個案在服藥第一個月後主要(大於 80%)選擇 event-driven 方式使用，而選擇 daily 方式的使用者中，僅有 2 人遺漏劑量；在追蹤期間，並未明顯增加不安全性行為與娛樂性用藥使用。自費 PrEP 個案亦以選擇 event-driven 方式為主(大於 50%)，而選擇 daily 方式使用者中，僅有 1 人每週遺漏 2 次藥物；在追蹤期間，不

安全性行為與娛樂性用藥使用有些微增加趨勢。追蹤期間，未有個案感染愛滋病毒、梅毒或急性 C 型肝炎，部分個案感染細菌性傳染病(*C. trachomatis* 與 *M. genitalium*)及人類乳突病毒。協助戒癮部分，已與昆明防治中心精神科醫師與毒防個管組於建立轉診模式。

關鍵字：暴露前預防性投藥、藥物濃度、抗藥性分析、未服用抗愛滋病毒藥物前已有抗藥基因型、盛行率、治療失敗、發生率、蛋白酶、反轉錄酶、嵌合酶、性病、娛樂性用藥

## Abstract

To provide objective evaluation of drug compliance in PrEP users, the analysis of their TFV and FTC concentrations were done. According to the analysis of TFV and FTC concentrations in 150 subjects from different hospitals in Taiwan, only 2 subjects had the concentrations lower than the limit of quantification (LOQ). The analysis of drug concentration could provide objective information for PrEP adherence. Although event-driven PrEP was used in the majority (70%) of the subjects whose fourth month concentrations were determined, all their concentrations were not lower than LOQ. The results showed their adherence was good in event-driven PrEP subjects. To provide objective evaluation for PrEP adherence, we optimized the reported methods to quantify the TFV-DP and FTC-TP concentrations in dry blood spot (DBS) samples. The results showed the accuracy was in the range of  $100\pm 15\%$ , the correlation coefficient ( $R^2$ ) was all above 0.999. Our optimized method could provide accurate evaluation for PrEP adherence.

As for the prevalence of transmitted drug resistance from January, 2019 to December, 2020, the resistant rates to any drug, protease inhibitors, nucleoside or nucleotide reverse-transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, integrase inhibitors, and more than 2 drugs were 13.2%, 0%, 1.8%, 11.8%, 3.0%, 0.9% in 2019, and 20.3%, 0%, 5.8%, 17.4%, 2.0%, and 2.9% in 2020, respectively. There were no significant differences in rates of transmitted drug resistance between the two years. The HIV isolates had resistance mainly to nucleotide reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) and non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (nNRTIs). The points of mutation were T215D and V179D which caused resistance to AZT and NVP and had no impact on the current first-line agents. We accessed the 6-month and 12-month viral responses of treatment-

naïve patients, who did not have baseline drug resistance, started single-tablet regimens STRs, and achieved viral suppression at least once, to calculate the incidence of treatment failure, defined as the HIV RNA load of 200 copies/mL or more, after the initiation of cART. The treatment failure rates of 259 patients enrolled in 2018 were 5.3% (13/243) and 3.1% (6/190) after 6- and 12-month follow-ups, respectively. For 199 patients enrolled in 2019, their treatment failure rates were 6.25% (8/160) and 3.6% (2/55) after 6- and 12-month follow-up, respectively.

To provide the comprehensive care for PrEP users, the case manager system, questionnaires before and during PrEP use, regular screening for HIV infection, syphilis, bacterial sexually transmitted infections (STIs), and acute hepatitis C virus infection with timely treatment, and referrals to psychiatrists for evaluation, counseling and treatment of drug abuse were conducted. From January to December, 2020, 89 PrEP users were enrolled, including 50 subjects participating in the government-led PrEP program and 39 subjects receiving self-paid PrEP were enrolled in this pilot study. All the subjects were provided with counseling by the case managers. Among the subjects participating in the government-led PrEP program, more than 80% used event-driven PrEP and only 2 subjects received daily PrEP with missed doses. There was no increase in condomless sex, number of sexual partners, and recreational drug use during PrEP use. Among the subjects receiving self-paid PrEP, more than 50% of used event-driven PrEP and only 1 subject daily PrEP daily who missed 2 pills per week. There was mild increase in condomless sex, number of sexual partners, and recreational drug use during PrEP use. There was no case with incident HIV infection, syphilis, and acute hepatitis C infection. Some subjects acquired bacterial STIs and human papillomavirus. As for the management of drug abuse,

the referral system between infectious disease specialists and psychiatrists was established for individuals with recreational drug use.

Keywords: pre-exposure prophylaxis, drug concentration, genotypic resistance test, transmitted drug resistance, prevalence, treatment failure, incidence, protease, reverse transcriptase, integrase, sexually transmitted infection, recreational drug use

## 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

#### 109 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：MOHW109-CDC-C-114-00103

#### 1. 計畫之新發現或新發明

##### a. 愛滋病毒暴露前預防性投藥之 TDF/FTC 藥物濃度監測與順從性評估：

計劃的初步成果顯示 PrEP 的確有其成效，根據全省醫療院所受試者共 150 位的測試結果顯示 95% 以上的受試者，血中 TFV 與 FTC 的濃度未低於 LOQ，顯示本測量可提供受試者服藥順從性客觀資訊。對於領藥後第四個月追蹤的受試者，雖然多數為有需要時才服用藥物，但測量的濃度皆未低於 LOQ，表示病人的服藥順從度仍是良好的。

b. 未服用抗愛滋病毒藥物前已有抗藥基因型盛行率監測和治療中愛滋病毒感染者之治療失敗發生率追蹤研究：2019 和 2020 年未服用抗愛滋病毒藥物前已有抗藥基因型盛行率監測，並未發現明顯地變化。此外，共追蹤 458 位個案進行治療失敗發生率分析；其中 259 位於 2018 年開始服用藥物，199 位於 2019 年開始使用藥物治療。在追蹤 12 個月的治療效果，發現 2018 及 2019 的治療失敗比例分別在 3.1% 到 3.6% 之間，沒有顯著的變化。其中 2019 年開始使用的新藥 Biktarvy，在追蹤過程中，沒有治療失敗的案例出現 (0/19, 0%)。

##### c. 暴露前預防性投藥(PrEP)之族群之多元整合性個案管理：

(1). 建立多元之整合性服務及個案管理策略，能夠增進 PrEP 使用者服藥順從性，並協助減少不安全性行為以及娛樂性藥物使用。

(2).與昆明防治中心精神科醫師與毒防個管組建立的轉診模式，能更有效提供給有需要個案戒癮諮詢。

## 2.計畫對民眾具教育宣導之成果

a. 愛滋病毒暴露前預防性投藥之 TDF/FTC 藥物濃度監測與順從性評估：

可藉由公費提供 PrEP 計畫找到潛在的 HIV 感染高風險族群，血中 TFV 與 FTC 的濃度未低於 LOQ，顯示藥物濃度測量可提供受試者服藥順從性客觀資訊。

b. 治療中愛滋病毒感染者之抗藥性發生率追蹤研究：在 2018 及 2019 年治療失敗的病人當中，這些檢體都沒有測到抗藥性相關的基因突變，顯示服藥順從性可能是一個關鍵因素。

c. 暴露前預防性投藥(PrEP)之族群之多元整合性個案管理：

強化多元之整合性服務及個案管理策略，能使有意願使用 PrEP 之民眾獲得臨床諮詢與性健康追蹤的機會。

## 3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

a. 愛滋病毒暴露前預防性投藥之 TDF/FTC 藥物濃度監測與順從性評估：

目前公費提供 PrEP 配合抽血檢測可提高受試者在第一個月的每日服藥順從性，但以臺大醫院自收領藥後第四個月追蹤的受檢者的結果顯示，多數受試者採需要時服用的方法，實際服藥頻率與藥物濃度保護效果是未來值得更深入評估的問題。根據國外的臨床研究資料顯示活性代謝物的濃度可代表較長期的服藥順從率，並已提出藥物濃度、用藥頻率與保護能力等關係資訊。

考量需要時使用是較多 PrEP 使用者實際的用藥方式，但我國目前尚未建立本土代謝物濃度之相關資訊，以公衛考量與疾病防治角度，未來可利用本次大規模收案與給藥的機會，建立本土濃度資料。

b. 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，可改善病人的治療效果。

c. 暴露前預防性投藥(PrEP)之族群之多元整合性個案管理：

此多元之整合性服務及個案管理策略，能提供政府對於台灣 PrEP 使用政策參考，推動 PrEP 配套管理措施，以期有效消弭愛滋疫情。

參、經費支用情形

項 目	本年度核定金額	支 用 狀 況
人事費	3,716,544	支付助理 109.1-109.10 薪資、公提勞健保、勞退等
業務費	2,933,456	支付相關耗材等
管理費	150,000	支付補充保費等

#### **肆、各子計畫成果報告**

(一) 愛滋病毒暴露前預防性投藥之 TDF/FTC 藥物濃度監測與順從性評估

(二) 治療中愛滋病毒感染者之抗藥性發生率追蹤研究

(三) 暴露前預防性投藥(PrEP)之族群之多元整合性個案管理

衛生福利部疾病管制署 109 年委託科技研究計畫

計	畫	名	稱	:
愛滋病毒暴露前預防性投藥之 TDF/FTC 藥物濃度監測與順從性評估				

年度研究報告

子計畫主持人：楊家瑞

研究人員：郭錦樺、林亞葶、張淑芳、蘇意青、吳政信、劉玟君

執行期間：109 年 01 月 01 日至 109 年 12 月 31 日

共 25 頁

## 壹、中文摘要

全世界每一年大約有兩百七十萬人新診斷為愛滋病毒（Human immunodeficiency virus; HIV）感染；性行為是傳染愛滋病毒的主要途徑。根據衛生福利部疾病管制署（以下簡稱疾管署）的通報資料，自從注射藥物者（Persons who inject drugs; PWID）感染愛滋病毒的疫情在 2009 年以後獲得控制以後，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 人之間，而 2018 年的新感染者減少至 1992 人，主要原因應為接受治療的感染者增加，然而不安全性行為仍然是愛滋病毒感染最主要的傳染途徑，根據非洲以及舊金山推行愛滋病防治的經驗，除了以治療為預防的策略之外，仍須合併多種防治策略才是最有效的方法，其中很重要的一環就是暴露前預防性投藥(Pre-exposure prophylaxis, PrEP)。

2010 年起二個大型臨床試驗分別首度證實抗愛滋病毒藥物治療可有效降低異性戀正負相異伴侶（serodiscordant couples）感染愛滋病毒的機率達 92% 之多，也能降低男男性行為者（men who have sex with men; MSM）感染機率達 44%。2010 年之後，許多研究評估在接觸愛滋病毒前使用 PrEP，都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 年七月美國食品藥物管理局（Food and Drug Association; FDA）正式核准 tenofovir disoproxil fumarate + 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（US Centers for Disease Control and Prevention）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

PrEP 作為全球愛滋病毒感染防治的防治的重要措施之一，並於 2019 年將 On demand 的用法納入建議之中。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 2018 年中更新過的指引內，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。

過去的臨床試驗中均顯示 PrEP 的預防效果隨服藥順從性而增加，因此，如何以客觀的方式評估服藥順從性將會協助我們了解 PrEP 服用的成效，而在 iPrEX OLE 的研究中，更建立起了有效預防 HIV 的 TFV/FTC 代謝物藥物濃度數值以及以濃度估計檢測前一週內大約服用幾天藥物的模式。本計劃針對使用 PrEP 的對象，特別是加入疾病管制署公費 PrEP 之對象，收集不同區域的醫院的檢體並抽檢 150 位，在服用 PrEP 的藥物第一個月追蹤時檢測藥物濃度，以評估服藥順從性。並針對仍有服藥的個案檢測 20 位，在第四個月後的追蹤時，進行第二次藥物濃度監測以評估其順從性是否下降。

根據全省醫療院所受試者共 150 位的測試結果顯示僅 2 位受檢者血中 TFV 與 FTC 的濃度低於 LOQ，顯示藥物濃度檢測可提供醫療人員有關受檢者服藥順從性客觀資訊。對於領藥後第四個月追蹤的受試者，雖然多數為有需要時才服用藥物，但測量的濃度皆未低於 LOQ，表示病人的服藥順從度仍是良好的，但值得注意未來是否新增性傳染病的比例變高。

為了更客觀的評估服藥順從性，且有更多臨床資料作為每週服藥頻率的參考，因此我們優化了過去文獻檢測活性代謝物 (TFV-DP 與 FTC-TP) 的採血卡分析方法，也評估了分析方法的準確性，目前開發之線性濃度範圍可涵蓋文獻建議的最低濃度。在線性濃度範圍之定量準確性 (accuracy)

也皆達到  $100\pm 15\%$  間，且相關係數 (R2) 皆達到 0.999。因此未來此方法可有效被應用，並提供更客觀之數據於 PrEP 服藥順從性檢測的參考。

關鍵詞：愛滋病毒感染、暴露前預防性投藥、抗愛滋病毒藥物、藥物濃度

## 貳、英文摘要

There are almost 2,700,000 newly diagnosed HIV-infected patients while the main transmission route was via unprotected sex. According to the statistic reports of Taiwan CDC, newly diagnosed HIV infections in Taiwan are around 2000 to 2,500 cases between 2010 to 2017 after the outbreak of HIV infection via injection drugs was brought under control with the implementation of harm reduction program. The newly diagnosed cases decreased to 1,992 in 2018 and the achievement could be attributed to increasing percentage of people living with HIV receiving combination antiretroviral therapy. Nevertheless, according to the experience of HIV prevention of San Francisco and Africa, combination HIV prevention strategy is the most effective method. One important part of the prevention strategy is HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP).

After 2010, there were two clinical trials demonstrated that antiretroviral therapy could reduce the risk of HIV infection among serodiscordant couples by 92% and men who have sex with men (MSM) by 44 %. Many clinical studies were conducted thereafter, which showed significant efficacy to reduce the risk of HIV infection by PrEP in specific populations. In 2011, the World Health Organization (WHO) announced that treatment as prevention is the best policy. PrEP guidelines were announced and modified since 2011 by US CDC. Food and Drug Administration (FDA) of US also approved tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine (TDF/FTC, Truvada) as the first choice of PrEP. After that, WHO also published its guidelines of PrEP since 2015 and announced that PrEP is an important part of HIV prevention strategies. In addition, on demand PrEP is also suggested by WHO for MSM in 2019.

Among the published PrEP guidelines of US CDC and Taiwan AIDS Society, PrEP is suggested for high-risk groups including patients with sexually transmitted diseases (STDs) and individuals having chemsex.

The efficacy of prevention by PrEP had been proved to be associated with adherence from previous clinical trials. Therefore, how to evaluate PrEP adherence objectively could be helpful to evaluate the result of PrEP. In addition, the effective threshold of TFV/FTC concentration to prevent HIV infection and the drug concentration to predict taken pills per week had been known from iPrEX OLE study in 2014. We collected samples from multiple centers to check the concentration of TFV/FTC in order to evaluate the adherence of our subjects. The concentration was evaluated in the first month and after the fourth month for objectively PrEP adherence.

According to analysis of TFV and FTC concentrations in 150 subjects from different hospitals in Taiwan, only 2 subjects had the concentrations lower than the limit of quantification (LOQ). The analysis of drug concentration could provide objective information for PrEP adherence. Although on-demand PrEP was used in the majority (70%) of the subjects whose fourth month concentrations were determined, all their concentrations were not lower than LOQ. The results showed the adherence was good in on-demand PrEP subjects, but the emergence of sexually transmitted diseases due to more condomless sex after PrEP requires further monitor and intervention.

To provide objective evaluation for PrEP adherence, we optimized the reported methods to quantify the TFV-DP and FTC-TP concentrations in dry blood spot (DBS) samples. The results showed the accuracy was in the range of  $100\pm 15\%$ , the correlation coefficient ( $R^2$ ) was all above 0.999. Our optimized method could provide accurate evaluation for PrEP adherence.

Keywords : HIV infection; pre-exposure prophylaxis; PrEP; antiretroviral drug; drug concentration

## 參、本文

### (一) 前言

#### 一、研究目的:

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，過去的防治之法無他，即倡導安全性行為之重要性，以及教導高危險群定期檢驗追蹤；然而，儘管經過持續宣導，根據統計，2010 年到 2018 年臺灣每年新診斷的愛滋病毒感染者大約在 19,90 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及早治療是預防愛滋病毒傳播的重要的公共衛生的手段之一的臨床證據。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 年之後, 許多研究接連證實暴露前預防性投藥((Pre-exposure prophylaxis, PrEP))對於預防愛滋病毒感染有顯著的成效;<sup>1,2</sup> 然而, 暴露前預防性投藥的服藥順從性是現今臨床上最大的挑戰。由於這群高風險族群並未真正感染愛滋病, 因此對於維持定期預防性服藥的習慣有一定的困難度。若這些高風險族群並未按時服用預防性藥物, 將會大幅減低預防感染的成效, 故有必要藉由測量藥物濃度來持續追蹤服藥順從性。因此, 本研究主要目的為測量高風險族群服用暴露前預防性藥物者的 TFV/FTC 血中濃度, 配合問卷綜合進行 PrEP 效益評估以及了解影響順從性之因素。

近年來, 有部分研究開始開發利用乾血點採樣 (dried blood spot sampling) 定量此二代謝物濃度的測量方法。乾血點採樣有以下三大優點: 大幅降低愛滋病毒感染風險、免去病人定期回院抽血的困擾、並有助於檢測分布在血球細胞內的藥物, 因此不論對於病人、臨床、甚至分析端, 是一個較安全且便利的採樣方法。2013 年 Castillo-Mancilla 等人首次使用乾血點採樣測量 TFV-DP 的濃度。<sup>9</sup> 該研究同時建立了不同服藥頻率 (每周 1 次至 7 次) 和濃度的關係, 顯示每周服用 4 次, TFV-DP 濃度約為 900 fmol/punch。同團隊隔年進一步指出將乾血點採樣測得的 TFV-DP 濃度維持在 611 fmol/punch, 相較於未服藥的病人可以降低 90% 感染風險, 等同於每周服用 4 次預防性用藥以上即可達到該濃度, 此研究結果也和 2012 年測量 TFV-DP 在 PBMC 中濃度的建議一致。<sup>10</sup> 2016 年 Zheng 等人發表 TFV、FTC、以及各自活性代謝物在乾血點採樣的測量方式,<sup>11</sup> 並提供了一個同時定量 TFV-DP 和 FTC-TP 的良好方法。然而這個研究方法的檢體前處理較為繁複, 因此 2018 年 Schauer 等人利用離子對層析法 (ion-pair chromatography) 改善分析條件, 可以明顯簡化檢品前處理的步驟;<sup>12</sup> 近

期也開始有一些臨床文獻利用以上方式測量兩個代謝物濃度評估服藥順從性，<sup>13,14</sup>或是開始建立 FTC-TP 濃度跟短期服藥順從性的關係。<sup>15</sup>

由以上敘述可知，利用乾血點測量 TFV-DP 與 FTC-TP 是國際上用以評估暴露前預防性投藥服藥順從性的趨勢。乾血點由於血量少，分析靈敏度是一大挑戰。因此，本研究除了測量此高風險族群服用暴露前預防性藥物（TFV、FTC）的濃度，也希望可以逐步建立測量活性代謝物的方法，特別是乾血點採樣的定量方式，以期可以提供更精準的藥物濃度讓臨床端評估病人服藥的順從性。

## （二）材料與方法

### 定量 tenofovir disoproxil (TFV) and emtricitabine (FTC) plasma concentration

本研究將使用 UHPLC-ESI-MS/MS System 檢測 TFV 及 FTC 血中濃度。方法詳述如下：

#### 1. 病人檢體收集 (samples)

協助疾病管制署辦理參與政府免費 PrEP 計畫之個案藥物濃度檢測，個案開始天天服用 TFV 及 FTC 滿 1 個月後，收檢個案檢體進行前置處理後，由疾病管制署進行檢測抽樣，預計抽樣 150 位進行藥物濃度檢測。另外我們亦針對台大及亞東醫院兩院每日服用 PrEP 計之個案 20 名，於第 4 個月追蹤時，再次評估藥物濃度。每位病人需每天服用，待開始治療後的約一個月內，抽取 5-7 c.c. 的血液測定血中濃度。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 50  $\mu\text{L}$  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  $-80^{\circ}\text{C}$  下保存。

## 2. 標準品之製備

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  $-20^{\circ}\text{C}$ ；之後再以 methanol 稀釋成 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  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- $^{13}\text{C}^{15}\text{N}_2$  分別溶於 100% methanol 中，製成 1 mg/mL 的標準品貯液，存放於  $-20^{\circ}\text{C}$ ；之後再以 50% methanol 稀釋成 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

## 3. 血漿檢品前處理

50  $\mu\text{L}$  血漿檢體加入 50  $\mu\text{L}$  內標準品後，再加入 490  $\mu\text{L}$  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  $\mu\text{L}$  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  $\mu\text{L}$  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 0.22 $\mu\text{m}$  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。

## 4. UHPLC 系統

a. 儀器：包含自動注射器 (autosampler, 設定於  $4^{\circ}\text{C}$ )、梯度幫浦 (gradient pump)、恆溫箱 (設定於  $40^{\circ}\text{C}$ )、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) :  
 A 相 : 0.1% FA in de-ionized water (DI)  
 B 相 : ACN (含 0.1% FA)
- d. 線性梯度: 線性梯度變化如下表，結束後有額外 1 分鐘的管柱平衡時間。

Minutes	% mobile phase B
0 – 2	0.5
2 – 4	0.5 – 50
4 – 5.5	50 – 95
5.5 – 6.5	95 – 0.5

- e. 流速 : 0.25 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。
- h. 多重反應監測轉移訊號 (MRM transition) :

Compound name	Precursor ion m/z	Product ion m/z (quantification)
TFV	288.0	175.9
TFV-d6	294.1	182.0
FTC	248.1	129.8
FTC- <sup>13</sup> C <sup>15</sup> N <sub>2</sub>	251.1	133.0

## 5. 分析方法之確效

### a. 準確度 (accuracy) 及線性 (linearity)

分析不同濃度之 TFV 以及 FTC 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 TFV 以及 FTC 血漿標準檢品以分析精確度。

### c. 回收率 (recovery)

將 TFV 以及 FTC 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 TFV 和 FTC 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, dauronavir；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。

## **開發 Tenofovir-diphosphate (TFV-DP) and Emtricitabine-triphosphate (FTC-TP) dried blood spot (DBS) concentration 定量方法**

本研究將使用 solid phase extraction (SPE) 萃取出帶磷酸根的兩個代謝物 (TFV-DP/ FTC-TP)，再使用 acid phosphatase 溶劑進一步去除磷酸根，使之變回前驅藥 (TFV/ FTC)，因此最終仍是測量前驅藥。故標準品的製備、UHPLC 系統條件及分析確效方法同上。以下將簡述 DBS 樣品前處理之方法。

### **DBS 檢品處理方式**

將 25  $\mu$ L 全血點在採血卡並陰乾 2 小時以上，之後使用 3 mm 手動打孔機切下整個 DBS 並放進乾淨的 Eppendorf 管中。之後加入 500  $\mu$ L 70% methanol 萃取，將此溶液注入 solid phase extraction (SPE)，萃取出 2 mL TFV-DP 和 FTC-TP；接著加入 100  $\mu$ L acid phosphatase 在 37 度下的水浴均勻震盪 1 小時以去除磷酸根，變回前驅藥(TFV/FTC)。取 20  $\mu$ L 去除磷酸根的溶液加入 20  $\mu$ L 內標準品，再以另一個 SPE 去除其他雜質，並使用氮氣吹乾，之後乾燥的樣品加入 100  $\mu$ L 的純水回溶。將溶液通過 0.22 $\mu$ m 過濾膜過濾，並注入 UHPLC-ESI-MS/MS 系統進行樣品分析。(圖一)

### (三) 結果

本計畫收案於全省醫療院所，且受檢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，其他醫療院所總共收案 517 位，最後實際檢測人數為 150 位，同時我們也針對臺大醫院已領藥之個案，於第四個月後追蹤時，再次評估藥物濃度，人數共 20 位，因此藥物濃度監測一共完成 170 位。

目前已完成全省醫療院所受檢者共 150 位藥物濃度，受檢者均自述為每日服藥，藥物採檢的時間點為服藥滿 4 週後，平均身體質量指數 (Body Mass Index, BMI) 為  $23.2 \text{ kg/m}^2$ ，其中僅 2 位受檢者藥物濃度低於定量偵測極限，均告知醫院個案管理師並加強個案準時服藥，另外也安排個案再次重新抽血，目前均已送檢完畢，但因本次計畫藥物濃度檢測已達疾管署指定檢驗數量，已先將檢體分離冰存，待下次藥物濃度檢測一併檢測。另外 148 位受檢者血中 Tenofovir 藥物濃度中位數為  $70.9 \text{ ng mL}^{-1}$ ，最高濃度為  $515.3 \text{ ng mL}^{-1}$ ，低於參考文獻 C24( $80 \text{ ng mL}^{-1}$ )有 87 位 (58%)；Emtricitabine 藥物濃度中位數為  $189.0 \text{ ng mL}^{-1}$ ，最高濃度為  $2895.8 \text{ ng mL}^{-1}$ ，低於參考文獻 C24 ( $90 \text{ ng mL}^{-1}$ )有 38 位 (25.3%) (如圖二)，Tenofovir 和 Emtricitabine 大部分的濃度範圍都落在過往文獻的濃度範圍內，但整體而言，受試者檢測到的藥物濃度偏低，尤其是 Emtricitabine，其中，橫線為平均值，兩種藥物檢測到的平均濃度在文獻報告的 C24 之上；其受檢者檢測藥物濃度與服藥時間分布(如圖三)。顯而易見地，檢測到的藥物濃度和服藥至採血檢驗的時間點呈現負相關，有兩個離群值，可見有兩個個案距離最後一次服藥已經超過三天以上，然而，仍測得到低量的藥物濃度。

另外有關兩院自收服藥公費 PrEP 後第四個月追蹤的受檢者，收案 20 位均為男性，平均身體質量指數為  $23.2 \text{ kg/m}^2$ ，多數受檢者(70%)自述服

藥頻率為需要時使用，有 5 位(25%)曾未規則服藥，原因為忘記服藥及沒有帶在身邊。服藥中 2 位(10%)自述有服藥副作用，為噁心及頭暈。這 20 位受檢者血中 Tenofovir 藥物濃度中位數為 59.9 ng mL<sup>-1</sup>，最低濃度為 14.3 ng mL<sup>-1</sup>，最高濃度為 405.38 ng mL<sup>-1</sup>；Emtricitabine 藥物濃度中位數為 120.0 ng mL<sup>-1</sup>，最低濃度為 21.63 ng mL<sup>-1</sup>，最高濃度為 1181.9 ng mL<sup>-1</sup> (如圖四)，而平均藥物濃度不論是 Tenofovir 或是 Emtricitabine 則均低於文獻中 C24 的濃度，所有受檢者皆未低於定量偵測極限。

本研究中建立 DBS 中的活性代謝物濃度檢測，也評估不同溶劑之萃取率，並建立標準曲線用以評估未知濃度之檢體。由圖五可以得知，採血卡的萃取條件以 M2 的 500 uL 70% 甲醇 (超音波震盪) 和 M3 的 500uL 70% 甲醇 (渦旋震盪) 方式為佳，最終採取的萃取方式則為 M3。根據這樣的條件建立起藥物濃度的標準曲線，能夠得到幾近於線性關係的藥物濃度標準曲線。(請見圖五、圖六)

#### (四) 討論

在全國公費 PrEP 第一個月藥物濃度檢測中，2 位受檢者藥物濃度低於定量偵測極限，經與抽檢醫院詢問後，其中一位因抽血時間距離服藥後約 35 個小時，已於 2020/6/19 聯絡重新抽血檢驗。另一位受檢者自稱每日皆有服用藥物，且其抽驗時間確實為 24 小時內，因為藥物濃度確實低於偵測值，於 2020/6/29 安排重新抽血檢驗，以上 2 位受檢濃度尚未排入檢測，尚無更新資料。另有 3 位抽血時間距離上次服藥時間大於 24 小時以上：一位服藥後 36.6 小時受檢者，測到其藥物濃度(Tenofovir 藥物濃度為 31.58 ng mL<sup>-1</sup>，Emtricitabine 藥物濃度為 54.71 ng mL<sup>-1</sup>);一位服藥後 74.5 小時受檢者自述因身體不適停用 1 天，其藥物濃度(Tenofovir 藥物濃度為 34.39 ng mL<sup>-1</sup>，Emtricitabine 藥物濃度為 35.63 ng mL<sup>-1</sup>);另一位受檢者因藥物不足，抽血時距離上次服藥達 109.5 小時，其藥物濃度(Tenofovir 藥物濃度為 12.34 ng mL<sup>-1</sup>，Emtricitabine 藥物濃度為 32.33 ng mL<sup>-1</sup>)。除這幾位外，上述結果顯示檢測可反應受檢者是否真正每日服藥的藥物濃度，可提供醫療人員有關受檢者服藥順從性客觀資訊。根據研究的結果，雖然有一定比例的個案測到的藥物濃度低於文獻中的 C24，然而，是否這樣的濃度就不具有保護效力則仍然未知;此外，本次計劃的結果呈現出在每日服藥持續一個月左右，絕大部分的個案都能夠測得到藥物濃度，但是否在進行較長時間的 PrEP 後還能夠維持不錯的服藥順從性，則無法在本計畫得出結果。另外目前原型藥的濃度尚未有文獻建立 PrEP 的服用頻率與血中濃度範圍，因此僅能提供是否有無服藥之參考。未來建議檢測血球中的代謝物濃度，可以更客觀地與國際文獻比較，以評估服藥順從性。

臺大醫院自收領藥後第四個月追蹤的受檢者，受試者間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、以及 70%的受試者均在第一個月之後改用需要時服用的方式有關。由於在當前的 PrEP 使用者群之中，超過一半會改用需要時服用的方式，會導致以目前的隨機藥物濃度檢測難以適當評估其是否具有保護力，未來如何修正針對需要時服用的 PrEP 使用者的採血時間點，將也會是重要的課題。我們在追蹤藥物濃度時請受試者填寫問卷，多數受檢者會於性行為前規則服藥，個管師也會於受檢者返診時提醒隨身攜帶藥物的重要性。然而在問卷中也顯示有一半的受檢者會進行無套的性行為，且有近 4 成的受檢者在肛交或陰道交的性行為使用保險套頻率小於 25%。這與我們去年研究發現相同，顯示在 PrEP 使用者慢慢增加的情況下，無套肛交的比例也上升，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。

本研究中建立 DBS 中的活性代謝物濃度檢測，也評估不同溶劑之萃取率，並建立標準曲線用以評估未知濃度之檢體。採血卡中活性代謝物 (tenofovir-diphosphate, TFV-DP 以及 emtricitabine-triphosphate, FTC-TP) 檢測方法開發部分，首先測試以不同溶劑萃取採血卡評估萃取回收率，結果顯示直接以 70% 甲醇萃取的效果最佳，並額外評估使用渦漩震盪與超音波震盪萃取的差別，結果顯示兩種震盪方法未有明顯差異，考量自動化模式，因此最後條件採用渦漩震盪方法。我們也優化了過去文獻的方法，成功開發採血卡中藥物代謝物之前處理純化方法，可有效提升靈敏度，並降低偵測極限，結果顯示 TFV-DP 的線性濃度範圍為 5-45 ng mL<sup>-1</sup>；FTC-TP 的線性濃度範圍則為 4-4500 ng mL<sup>-1</sup>，根據過去文獻顯示，每週服用的劑量若小於 2-3 次/顆藥物，活性代謝物 TFV-DP 濃度會小於 6 ng mL<sup>-1</sup> (約 350 fmol/punch)，會使預防效果降低，目前開發之線性濃度範圍可涵蓋文獻建議的最低濃度。在線性濃度範圍之定量準確性 (accuracy) 也皆達到

100±15%間，且相關係數 (R2) 皆達到 0.999。因此未來此方法可有效被應用，並提供更客觀之數據於 PrEP 服藥順從性檢測的參考。

## (五) 結論

根據全省醫療院所受試者共 150 位的測試結果顯示僅 2 位受檢者血中 TFV 與 FTC 的濃度低於 LOQ，顯示藥物濃度檢測可提供醫療人員有關受檢者服藥順從性客觀資訊。對於領藥後第四個月追蹤的受試者，雖然多數為有需要時才服用藥物，但測量的濃度皆未低於 LOQ，表示病人的服藥順從度仍是良好的，但值得注意未來是否新增性傳染病的比例變高。

為了更客觀的評估服藥順從性，且有更多臨床資料作為每週服藥頻率的參考，因此我們優化了過去文獻檢測活性代謝物 (TFV-DP 與 FTC-TP) 的分析方法，也評估了分析方法的準確性，目前開發之線性濃度範圍可涵蓋文獻建議的最低濃度。在線性濃度範圍之定量準確性 (accuracy) 也皆達到 100±15%間，且相關係數 (R2) 皆達到 0.999。因此未來此方法可有效被應用，並提供更客觀之數據於 PrEP 服藥順從性檢測的參考，更可以與國際文獻比較，以評估服藥順從性。

## （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，根據全省醫療院所受試者共 150 位的測試結果顯示 95% 以上的受試者，血中 TFV 與 FTC 的濃度未低於 LOQ，顯示本測量可提供受試者服藥順從性客觀資訊。對於領藥後第四個月追蹤的受試者，雖然多數為有需要時才服用藥物，但測量的濃度皆未低於 LOQ，表示病人的服藥順從度仍是良好的。

### 2.計畫對民眾具教育宣導之成果

可藉由公費提供 PrEP 計畫找到潛在的 HIV 感染高風險族群，血中 TFV 與 FTC 的濃度未低於 LOQ，顯示藥物濃度測量可提供受試者服藥順從性客觀資訊。。

### 3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

目前公費提供 PrEP 配合抽血檢測可提高受試者在第一個月的每日服藥順從性，但以臺大醫院自收領藥後第四個月追蹤的受檢者的結果顯示，多數受試者採需要時服用的方法，實際服藥頻率與藥物濃度保護效果是未來值得更深入評估的問題。根據國外的臨床研究資料顯示活性代謝物的濃度可代表較長期的服藥順從率，並已提出藥物濃度、用藥頻率與保護能力等關係資訊。

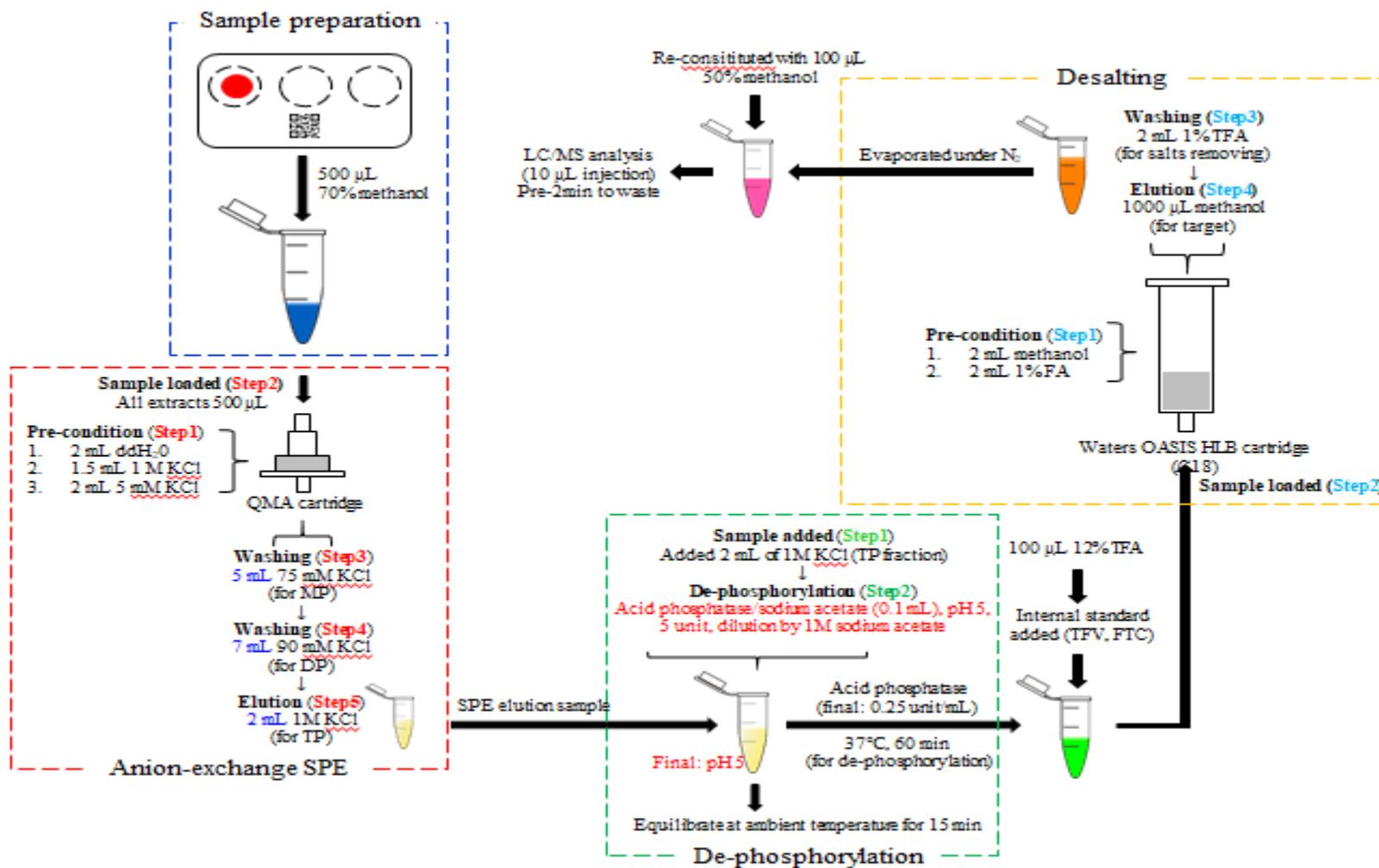
考量需要時使用是較多 PrEP 使用者實際的用藥方式，但我國目前尚未建立本土代謝物濃度之相關資訊，以公衛考量與疾病防治角度，未來可利用本次大規模收案與給藥的機會，建立本土濃度資料，可以更客觀地與國際文獻比較，以評估服藥順從性。

## (七) 參考文獻

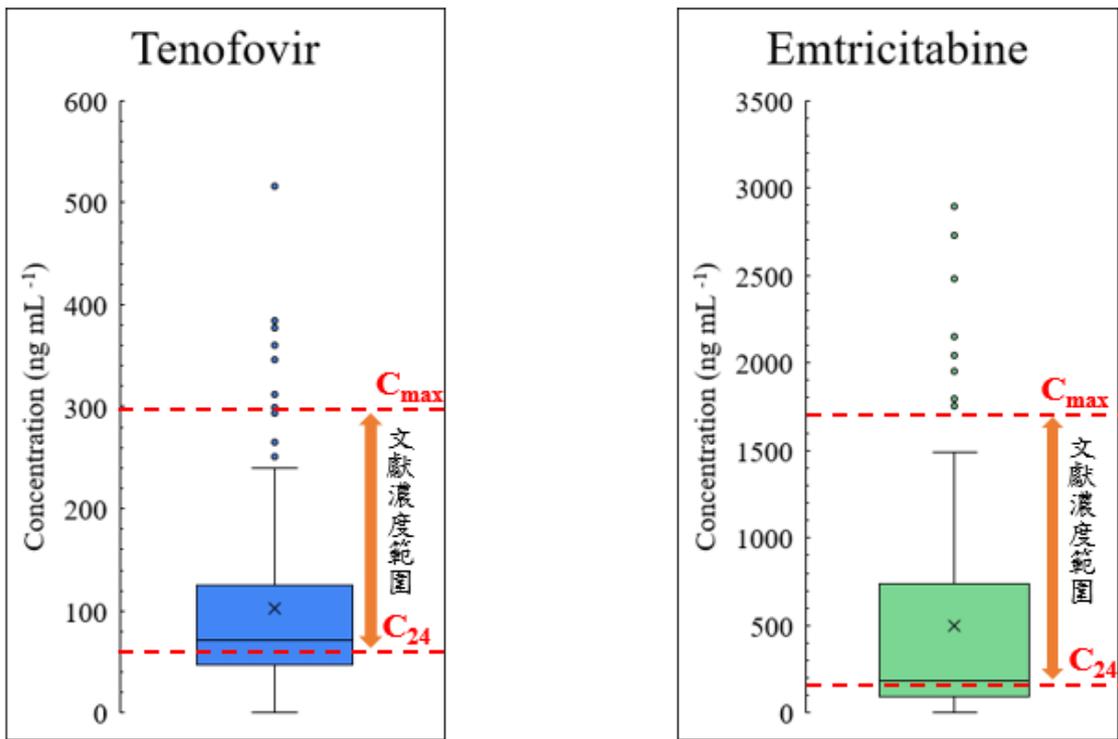
1. Chou R, Evans C, Hoverman A et al. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2019; 321: 2214-30.
2. Owens DK, Davidson KW, Krist AH et al. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2019; 321: 2203-13.
3. D'Avolio A, Sciandra M, Siccardi M et al. A new assay based on solid-phase extraction procedure with LC-MS to measure plasmatic concentrations of tenofovir and emtricitabine in HIV infected patients. *J Chromatogr Sci* 2008; 46: 524-8.
4. Delahunty T, Bushman L, Robbins B et al. The simultaneous assay of tenofovir and emtricitabine in plasma using LC/MS/MS and isotopically labeled internal standards. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 877: 1907-14.
5. Valluru RK, B PB, S KS et al. High throughput LC-MS/MS method for simultaneous determination of tenofovir, lamivudine and nevirapine in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013; 931: 117-26.
6. Anderson PL, Kiser JJ, Gardner EM et al. Pharmacological considerations for tenofovir and emtricitabine to prevent HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 66: 240-50.
7. Adams JL, Sykes C, Menezes P et al. Tenofovir diphosphate and emtricitabine triphosphate concentrations in blood cells compared with isolated peripheral blood mononuclear cells: a new measure of antiretroviral adherence? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62: 260-6.
8. Anderson PL, Glidden DV, Liu A et al. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med* 2012; 4: 151ra25.
9. Castillo-Mancilla JR, Zheng JH, Rower JE et al. Tenofovir, emtricitabine, and tenofovir diphosphate in dried blood spots for determining recent and cumulative drug exposure. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 384-90.
10. Grant RM, Anderson PL, McMahan V et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 820-9.
11. Zheng JH, Rower C, McAllister K et al. Application of an intracellular assay for determination of tenofovir-diphosphate and emtricitabine-triphosphate from erythrocytes using dried blood spots. *J Pharm Biomed Anal* 2016; 122: 16-20.
12. Schauer AP, Sykes C, Cottrell ML et al. Validation of an LC-MS/MS assay to simultaneously monitor the intracellular active metabolites of tenofovir, emtricitabine, and lamivudine in dried blood spots. *J Pharm Biomed Anal* 2018; 149: 40-5.
13. Wong TC, Lan A, Kiser JJ et al. Novel quantification of tenofovir disoproxil fumarate adherence in human immunodeficiency virus/hepatitis B coinfecting patients with incomplete hepatitis B virus viral suppression. *Hepatology* 2016; 64: 999-1000.
14. Grinsztejn B, Hoagland B, Moreira RI et al. Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEP Brasil: 48 week results of a demonstration study. *Lancet HIV* 2018; 5: e136-e45.
15. Frasca K, Morrow M, Coyle RP et al. Emtricitabine triphosphate in dried blood spots is a predictor of viral suppression in HIV infection and reflects short-term adherence to antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 1395-401.

(八) 圖表

圖一: 採血卡中活性代謝物之最終檢測流程

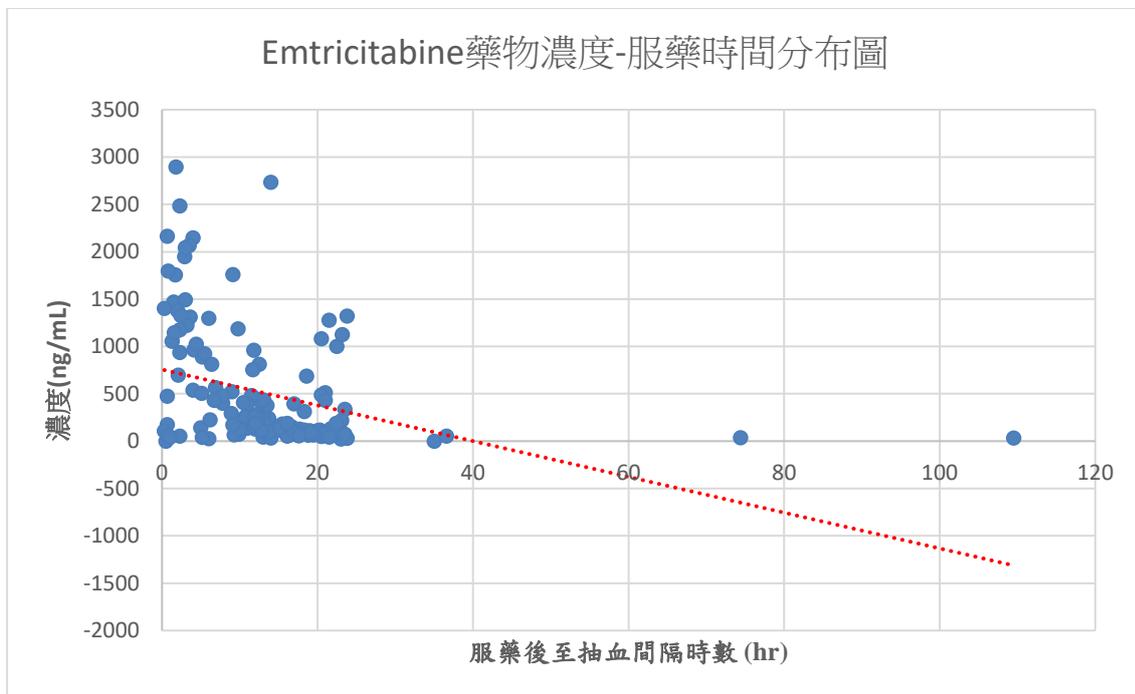
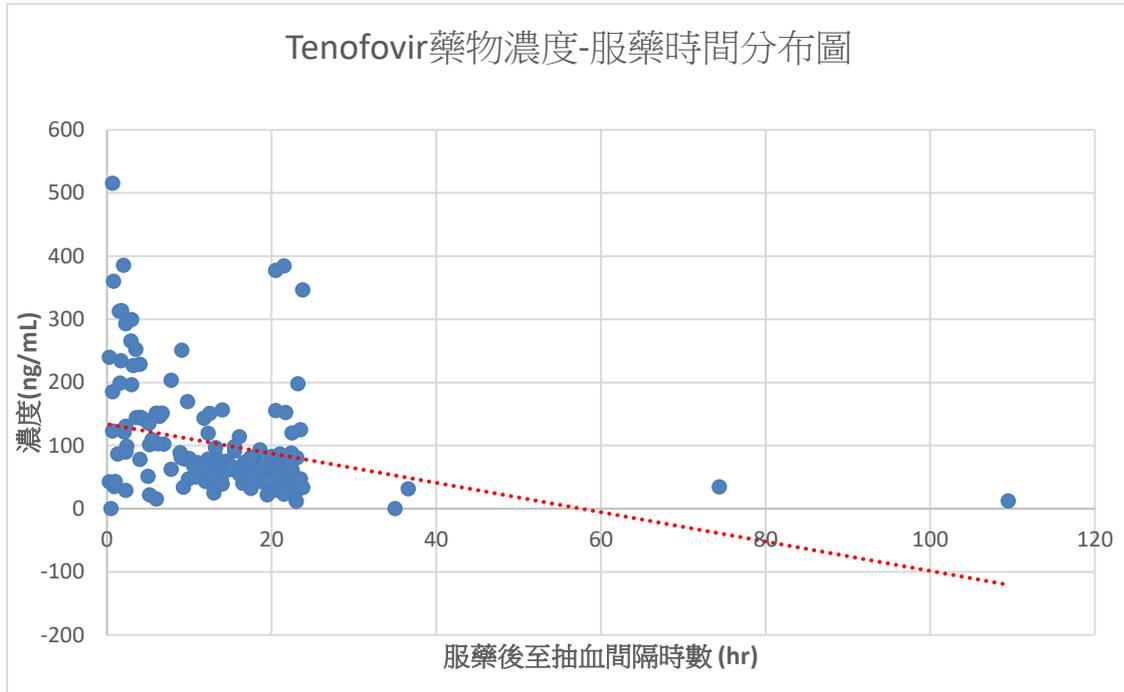


圖二:全省醫療院所 PrEP 計畫之血中 Tenofovir 與 Emtricitabine 濃度分布範圍 (n=150)

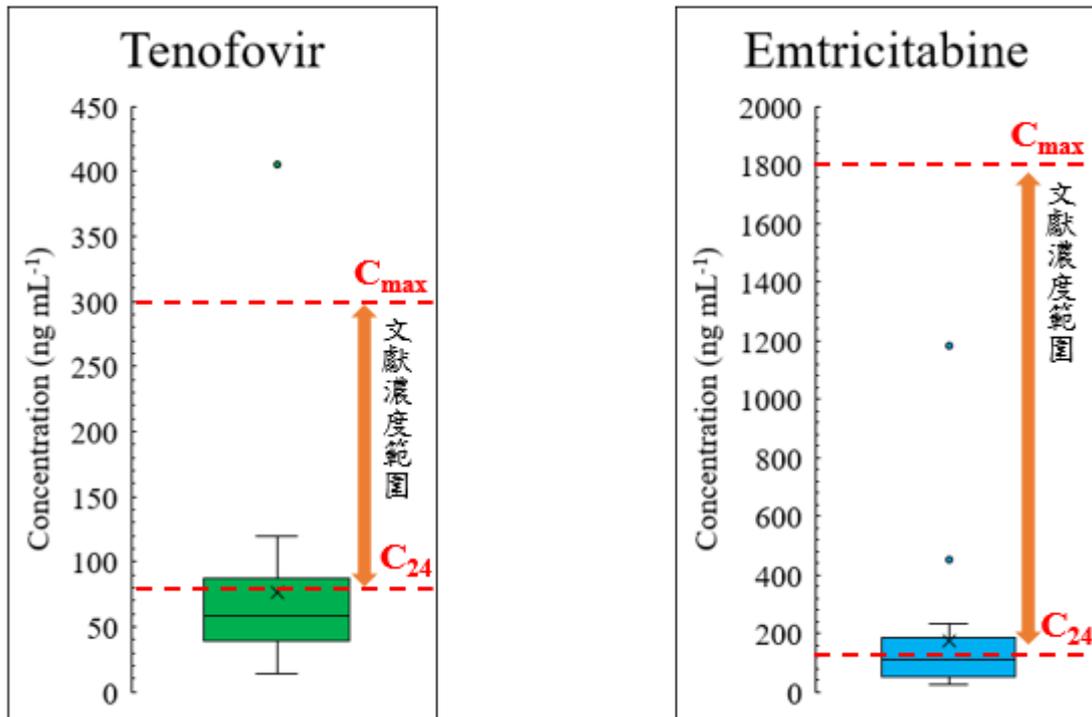


Antimicrob Agents Chemother. 2001 Oct;45(10):2733-9.  
AIDS Res Hum Retroviruses. 2004 Nov;20(11):1173-82.  
Antimicrob Agents Chemother. 2008 Feb;52(2):631-7.

圖三：全省醫療院所預防性投藥 PrEP 計畫之 Tenofovir 與 Emtricitabine 濃度分布 (n=150)



圖四：臺大醫院追蹤領藥後第 4 個月之血中 Tenofovir 與 Emtricitabine 濃度分布範圍(n=20)



Antimicrob Agents Chemother. 2001 Oct;45(10):2733-9.  
AIDS Res Hum Retroviruses. 2004 Nov;20(11):1173-82.  
Antimicrob Agents Chemother. 2008 Feb;52(2):631-7.

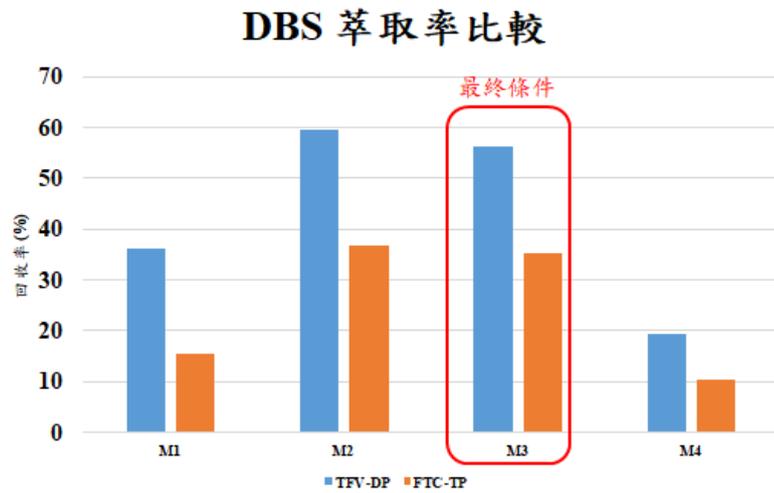
圖五：採血卡之萃取率比較

萃取液 (M1): 300  $\mu\text{L}$  水 + 700  $\mu\text{L}$  甲醇 (渦旋震盪)

萃取液 (M2): 500  $\mu\text{L}$  70% 甲醇 (超音波震盪)

萃取液 (M3): 500  $\mu\text{L}$  70% 甲醇 (渦旋震盪)

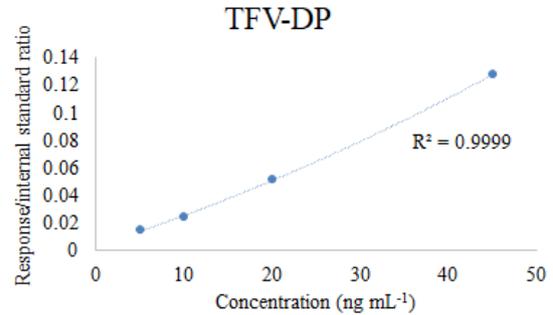
萃取液 (M4): 500  $\mu\text{L}$  70% 乙晴 (渦旋震盪)



圖六：標準曲線與準確性之評估

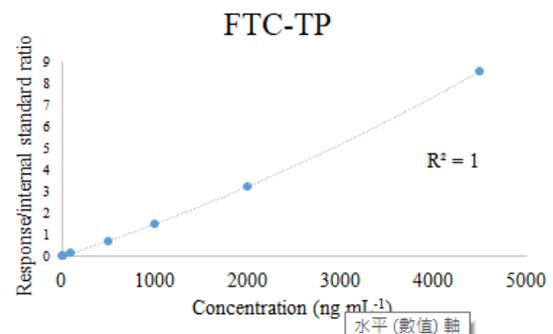
TFV-DP 線性範圍: 5-45  $\text{ng mL}^{-1}$

TFV-DP	
conc.	accuracy
5	100.91
10	97.13
20	102.29
45	99.59



FTC-TP 線性範圍: 4-4500  $\text{ng mL}^{-1}$

FTC-TP	
conc.	accuracy
4	102.94
20	86.30
100	92.72
500	106.21
1000	108.37
2000	103.76
4500	97.52



衛生福利部疾病管制署 109 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：孫幸筠

研究人員：洪健清、張淑媛、張淑芳、蘇意青、吳政信、劉玟君

執行期間：109 年 01 月 01 日至 109 年 12 月 31 日

共 28 頁

## 壹、 中文摘要

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。所以本計畫監測未開始接受抗愛滋病毒藥物前已有抗藥基因型的流行狀況。自去年 1 月起至今年 12 月，我們持續收集自未接受過三合一雞尾酒療法的 HIV 感染者血液檢體達 250 件以上。2019 年收集的檢體中，對任一類藥物、蛋白酶抑制劑、核苷酸反轉錄酶抑制劑、非核苷酸反轉錄酶抑制劑、嵌合酶抑制劑藥物、對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型的盛行率分別為 13.2%、0%、1.8%、11.8%、3.0%、及 0.9%。2020 年因疫情關係，檢體數量為 104 件，對任一類藥物、蛋白酶抑制劑、核苷酸反轉錄酶抑制劑、非核苷酸反轉錄酶抑制劑、嵌合酶抑制劑藥物、對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型的盛行率分別為 20.3%、0%、5.8%、17.4%、2.0%、及 2.9%。

此外，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後的病患，在後續追蹤當中，其後續 6 及 12 月治療失敗(定義為血中愛滋病毒量無法達到或維持在<200 copies/mL)和抗藥性發生率及原因分析。第一，我們追蹤 2018 年一月到 2018 年十二月間，259 位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 259 位。這些病人主要服用的藥物依序為 Triumeq (N=121)、Genvoya (N=98)、Complera (N=24)、Atripla (N=11)、及其他處方 (N=5)。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 5.3% (13/243)及 3.1% (6/196)。第二，我們追

從 2019 年一月到 2019 年十二月間，199 位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 199 位。這些病人主要服用的藥物依序為 Genvoya (N=94)、Triumeq (N=72)、Biktarvy (N=19)、Atripla (N=8)、Complera (N=11)、及其他處方 (N=5)。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 6.25% (8/160)及 3.6% (2/55)。

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

In Taiwan, based on the regulation of the prescription of combination antiretroviral therapy (cART) to treatment-naïve HIV-1-infected patients who received their first cART, HIV-infected patients could receive the once-daily, single-tablet regimens (STR) to improve the treatment efficiency. Most patients could achieve viral suppression and their disease could be well-controlled. However, there are still patients who failed the treatment regimen. As for the prevalence of transmitted drug resistance from January, 2019 to December, 2020, the resistant rates to any drug, protease inhibitors, nucleoside or nucleotide reverse-transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, integrase inhibitors, and more than 2 drugs were 13.2%, 0%, 1.8%, 11.8%, 3.0%, 0.9% in 2019, and 20.3%, 0%, 5.8%, 17.4%, 2.0%, and 2.9% in 2020, respectively. There were no significant differences in rates of transmitted drug resistance between the two years.

In this study, we also aimed to follow the 6-month and 12-month viral responses of treatment-naïve patients, who did not have baseline drug resistance, started STRs, and achieved viral suppression at least once, to calculate the incidence of treatment failure, defined as the HIV RNA load of 200 copies/mL or more, after the initiation of cART. First, a total of 259 patients fulfilling the inclusion criteria and starting STRs at National Taiwan University Hospital (NTUH) between January and November in 2018 were recruited in this prospective study to determine the 6- and 12-month treatment failure rates. Their STRs included Triumeq (N=121), Genvoya (N=98), Complera (N=24), Atripla (N=11), and others (N=5). The treatment failure rates were 5.3% (13/243) and 3.1% (6/190) after 6- and 12-month follow-ups, respectively. Second, 199 patients fulfilling the criteria and starting STRs at NTUH between January and November in 2019 were recruited to determine their 6- and 12-month treatment failure rates. Their

STRs included Genvoya (N=94), Triumeq (N=72), Biktarvy (N=19), Atripla (N=8), Complera (N=11), and others (N=5). The treatment failure rates were 6.25% (8/160) and 3.6% (2/55) after 6- and 12-month follow-up, respectively.

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 6 及 12 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。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 6 及 12 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治療失敗率

1. 針對 2018 年 1 月到 12 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 2019 年 1 月到 12 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。

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。

### 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

自去年 1 月起至今年 12 月，我們持續收集自未接受過三合一雞尾酒療法的 HIV 感染者血液檢體達 250 件以上，進行基因型抗藥性檢測，並已完成 HIV-1 病毒基因型抗藥性分析。2019 年收集的患者檢體中，對於任一類藥物具有抗藥性的比例為 13.2%；其中針對蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs)、核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside or nucleotide reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, nNRTIs) 藥物的抗藥性基因型盛行率分別為 0%、1.8%、及 11.8%；對於嵌合酶抑制劑(Integrase inhibitors, INSTIs)的抗藥性基因型盛行率為 3.0% (8/270)。對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型盛行率是 0.9% (圖一)。今年因為疫情關係，檢體數量略為減少(圖一)，對於任一類藥物具有抗藥性的比例為 20.3%；其中針對蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs)、核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside or nucleotide reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, nNRTIs) 藥物的抗藥性基因型盛行率分別為 0%、5.8%、及 17.4%；對於嵌合酶抑制劑(Integrase inhibitors, INSTIs)的抗藥性基因型盛行率為 2.0% (2/101)。對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型盛行率是 2.9% (圖一)。不過，這些抗藥性盛行率的上升與下降是沒達到統計學有意義的差異。

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 及 12 月治療失敗和抗藥性發生率及原因分析。

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 259 位(表一)。這些病人使用的一線藥物依次為 Triumeq (N=121)、Genvoya (N=98)、Complera (N=24)、Atripla (N=11)、及其他處方 (N=5)。這些病人在治療後第六個月，其中 94.7% (230/243) 的病人病毒量小於 200 copies/mL(表一)。在 13 位治療失敗(病毒量大於 200 copies/mL)的病人，其使用 Triumeq (N=7)、Genvoya (N=5)及 Atripla (N=1)為第一線藥物(表二)。有 6 位病毒量大於 1,000 copies/mL，其中只有 3 個檢體送抗藥性基因檢測試驗，但並沒有在這三個檢體發現抗藥性位點突變。治療成功(病毒量小於 200 copies/mL)的病人中，180 位病人的病毒量為小於 20 copies/mL 或是無法偵測(undetectable) (78.3%，180/230)。在治療後第 12 個月的病人，其中有 190 位病人的病毒量都小於 200 copies/mL，而 6 位病人的病毒量大於 200 copies/mL (表三)。不過這六位病人只有三位病毒量大於 1000copies/mL，其中一個檢體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。

在臺大醫院 2019 年新診斷且無抗藥性之愛滋病毒感染者一共有 199 位納入追蹤研究(表一)。這些病人使用的一線藥物依次為 Genvoya (N=94)、Triumeq (N=72)、Biktarvy (N=19)、Atripla (N=8)、Complera (N=11)、及其他處方 (N=5)。這些病人在治療後第六個月，其中 95% (152/160)的病人病毒量小於 200 copies/mL (表一)。八位治療失敗的病人(病毒量大於 200 copies/mL)的病毒量，有五位病毒量大於 1,000 copies/mL。這五位病人主要使用 Triumeq 為第一線藥物(表四)。治療成功的病人中，120 位病人的病

毒量為小於 20 copies/mL 或是無法偵測(undetectable)(78.9% , 120/152)。在治療後第 12 個月的病人，其中 96.4% (53/55)的病人病毒量小於 200 copies/mL(表五)。兩位治療失敗病人的病毒量為 11,580 及 250,000 copies/mL。治療成功的病人中，48 位病人的病毒量為小於 20 copies/mL 或是無法偵測(undetectable) (92.6% , 48/53)。

#### (四) 討論

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。雖然在追蹤的服藥病人個案，治癒率都高於 93.75%以上，但是，原本我們以為原生性抗藥性比例會因為治癒率比例升高而下降，可是在目前的實驗結果還沒有看到這樣的現象，需要進一步的追蹤與分析。

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 及 12 個月治療失敗和抗藥性發生率及原因分析。我們一共收集 458 個個案進行分析；其中 259 位於 2018 年開始服用藥物，199 位於 2019 年開始使用藥物治療。在 2018 年開始治療的患者主要是使用 Triumeq (121/259, 46.7%)及 Genviya (98/259, 37.8%)為第一線用藥。在 2019 年開始治療的患者主要是使用 Genviya (94/199, 47.2%)及 Triumeq (72/199, 36.2%)為第一線用藥。如果單比較追蹤第 6 及第 12 個月的治療效果，2018 年及 2019 年在第 6 個月的治療失敗比例分別為 5.3%及 6.25%；在第 12 個月的治療失敗比例分別為 3.1%及 3.6%。看起來趨於平緩，沒有太大變化。不過，值得注意的是，2019 年開始使用的新藥 Biktarvy，在追蹤過程中，沒有治療失敗的案例出現(0/19, 0%)。

從我們的研究成果發現，在 2018 及 2019 年治療失敗的病人當中，有送檢體進行抗藥性基因檢測的檢體分析得知，這些檢體都沒有抗藥性相關的基因突變。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，但是也無法測得抗藥性基因突變。顯示服藥順從性可能是一個關鍵因素。針對 107 年及 108 年治療

失敗之 HIV 個案皆未檢測到抗藥性基因突變之案例，在未來執行抗藥性監測計畫，除了客觀提供醫師抗藥性檢測報告外，也會與個案師討論對於個案可能治療失敗的原因及其服藥行為模式等。

此外，相較於 2019 年，2020 年整體抗藥性的比例有些微上升的趨勢(圖一)，主要的抗藥性基因在核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside or nucleotide reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, nNRTIs) 顯示仍較高比例有抗藥性。雖然突變點 T215D、V179D 分別對於 AZT、NVP 有抗藥性，其對於目前現行第一線藥物則無影響。但是因為今年檢體量比較少，可能需要再多收集一些檢體進行後續分析。不過，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，大多數檢體對於嵌合酶抑制劑(INSTIs) 的抗藥性盛行率仍偏低(1.8%)，所以在使用上應該會比較安全。

## (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 2019 和 2020 年未服用抗愛滋病毒藥物前已有抗藥基因型盛行率監測，並未發現明顯地變化。此外，共追蹤 458 位個案進行治療失敗發生率分析；其中 259 位於 2018 年開始服用藥物，199 位於 2019 年開始使用藥物治療。在追蹤 12 個月的治療效果，發現 2018 及 2019 的治療失敗比例分別在 3.1%到 3.6% 之間，沒有顯著的變化。其中 2019 年開始使用的新藥 Biktarvy，在追蹤過程中，沒有治療失敗的案例出現(0/19，0%)。

### 2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

在 2018 及 2019 年治療失敗的病人當中，這些檢體都沒有測到抗藥性相關的基因突變，顯示服藥順從性可能是一個關鍵因素。

### 3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

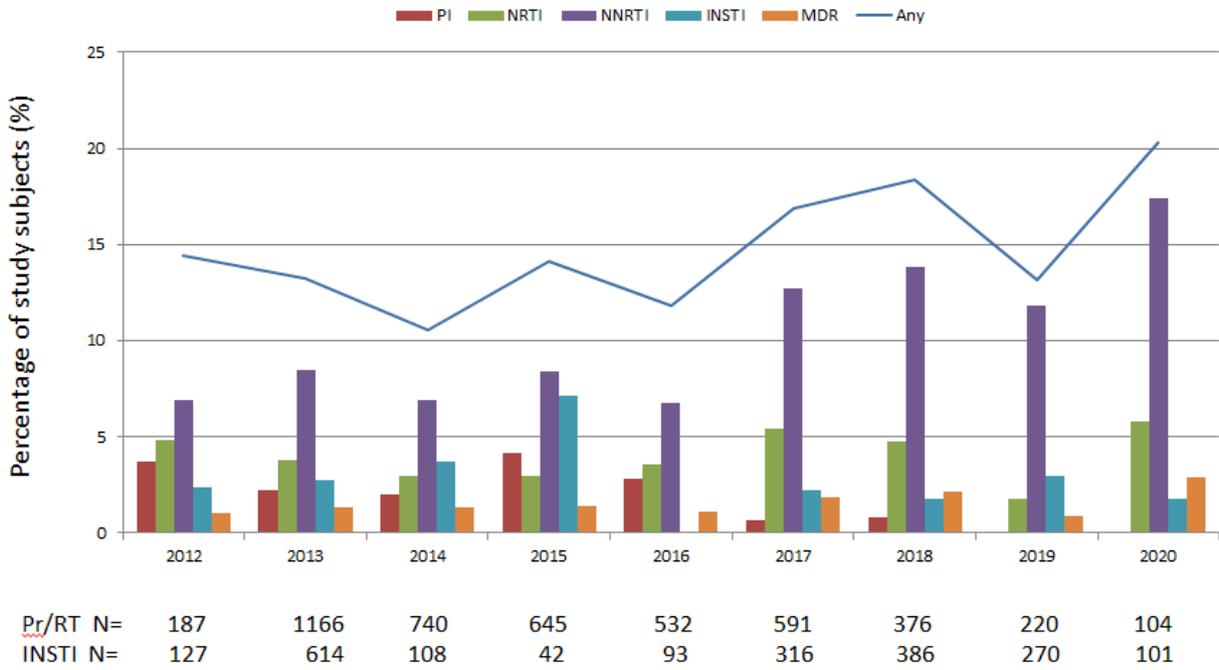
三合一的單一錠劑的治療效能及服用的方便性，可改善病人的治療效果。

## (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



表一 Characteristics of Study Cases

		2018	2019
Case number, N		259	199
Male, N (%)		250 (96.5)	194 (99.0)
Age, mean (range)		35 (17-66)	35 (18-72)
Risk behaviors, N (%)	MSM	233 (90.0)	176 (88.4)
	Hetero	14 (5.4)	13 (6.5)
	IDU	12 (4.6)	10 (5)
First-line regimen, N (%)	Atripla	11 (4.24)	8 (4.0)
	Complera	24 (9.3)	1 (0.5)*
	Triumeq	121(46.7)	72 (36.2)
	Genvoya	98 (37.8)	94 (47.2)
	Biktarvy	0 (0)	19 (9.5)*
	Others	5 (1.9)	5 (2.5)
Baseline HIV viral load (Log copies/mL) , mean (range)		3.89 (2.16-7.0)	4.69 (3.42-7.0)
Baseline CD4 counts/uL, mean (range)		383.1 (18-1418)	325.8 (1-1244)
HIV viral load <200 copies/mL at 6 <sup>th</sup> month after HAART, n/N(%)		230/243 (94.7)	152/160 (93.75)
HIV viral load <200 copies/mL at 12 <sup>th</sup> month after HAART, n/N(%)		190/196 (96.9)	53/55 (96.4)

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 ADDIN EN.REFLISTX

**表二 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>		13	230
<b>Male, N (%)</b>		3 (100)	221 (97.2)
<b>Age, mean (range)</b>		28 (25-29)	33 (21-56)
<b>Risk behaviors, N (%)</b>	<b>MSM</b>	3 (100)	208 (95.3)
	<b>Hetero</b>	0 (0)	13 (3.8)
	<b>IDU</b>	0 (0)	9 (0.9)
<b>First-line regimen, N (%)</b>	<b>Atripla</b>	1 (7.7)	9 (3.9)
	<b>Complera</b>	0 (0)	24 (10.4)*
	<b>Triumeq</b>	7 (53.8)	105 (45.7)
	<b>Genvoya</b>	5 (38.5)	88 (38.3)
	<b>Others</b>	0 (0)	4 (1.7)
<b>Baseline HIV viral load (Log copies/mL) , mean (range)</b>		5.24 (4.94-5.50)	4.95 (2.16-7.0)
<b>Baseline CD4 counts/uL, mean (range)</b>		514 (18-1321)	368 (23-1418)
<b>6<sup>th</sup> Month HIV viral load (Log copies/mL) , mean (range)</b>		3.4 (2.59-3.90)*	0.96 (0-2.25)
<b>6<sup>th</sup> Month CD4 counts/uL, mean (range)</b>		661 (225-1201)	560 (21-1448)

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 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>		6	190
<b>Male, N (%)</b>		6 (100)	182 (95.8)
<b>Age, mean (range)</b>		32 (18-48)	35 (18-66)
<b>Risk behaviors, N (%)</b>	<b>MSM</b>	6 (100)	171 (90.0)
	<b>Hetero</b>	0 (0)	11 (5.8)
	<b>IDU</b>	0 (0)	8 (4.2)
<b>First-line regimen, N (%)</b>	<b>Atripla</b>	0 (0)	7 (3.7)
	<b>Complera</b>	0 (0)	21 (11.1)
	<b>Triumeq</b>	0 (0)	84 (44.2)
	<b>Genvoya</b>	6 (100)*	75 (39.5)
	<b>Truvada/DTG</b>	0 (0)	3 (1.6)
<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>12<sup>th</sup> Month HIV viral load (Log copies/mL) , mean (range)</b>		2.94 (2.88-2.99)*	0.8 (0-2.21)
<b>12<sup>th</sup> Month CD4 counts/uL, mean (range)</b>		197 (87-307)*	524 (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

**表四 Comparison of Study Cases Whose HIV Viral Loads were higher than 200 Copies/mL at the 6th Months after HAART (2019)**

		<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>		8	152
<b>Male, N (%)</b>		8 (100)	148 (97.2)
<b>Age, mean (range)</b>		28 (25-29)	33 (21-72)
<b>Risk behaviors, N (%)</b>	<b>MSM</b>	6 (75)	135 (88.8)
	<b>Hetero</b>	1 (12.5)	11 (7.2)
	<b>IDU</b>	1 (12.5)	6 (3.9)
<b>First-line regimen, N (%)</b>	<b>Atripla</b>	1 (12.5)	4 (2.6)
	<b>Complera</b>	0 (0)	0 (0)
	<b>Triumeq</b>	5 (62.5)	54 (35.5)
	<b>Biktarvy</b>	0 (0)	11 (7.2)
	<b>Genvoya</b>	2 (25)	80 (52.6)
	<b>Others</b>	0 (0)	3 (2.0)
<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

**表五 Comparison of Study Cases Whose HIV Viral Loads were higher than 200 Copies/mL at the 12th Months after HAART (2019)**

		<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	53
<b>Male, N (%)</b>		2 (100)	51 (98.7)
<b>Age, mean (range)</b>		30 (22-38)	33 (18-58)
<b>Risk behaviors, N (%)</b>	<b>MSM</b>	1 (50)	47 (88.7)
	<b>Hetero</b>	0 (0)	5 (9.4)
	<b>IDU</b>	1 (50)	1 (1.9)
<b>First-line regimen, N (%)</b>	<b>Atripla</b>	0 (0)	2 (3.8)
	<b>Complera</b>	0 (0)	0 (0)
	<b>Triumeq</b>	2 (100)	16 (30.2)
	<b>Genvoya</b>	0 (0)	34 (64.2)*
	<b>Others</b>	0 (0)	1 (1.9)
<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 109 年委託科技研究計畫

計 畫 名 稱 :

暴露前預防性投藥(PrEP)之族群之多元整合性個案管理

年度研究報告

子計畫主持人：林冠吟

研究人員：洪健清、陳亮好、楊家瑞、巫沛瑩、  
張淑芳、蘇意青、吳政信、劉玟君

執行期間：109 年 01 月 01 日至 109 年 12 月 31 日

共 21 頁

## 壹、中文摘要

**研究目的：**台灣因多項愛滋篩檢、預防與全面治療的計畫推展，於 2018 年新增愛滋病毒感染人數首度降為 1,990 人，更於 2019 年降為 1,754 人。使用含有 tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (Truvada) 的藥物作為愛滋病毒暴露前預防(pre-exposure prophylaxis, PrEP)，能有效地減少新感染個案的發生。本計劃針對 PrEP 使用者提供多元之整合性服務及個案管理策略。

**研究方法：**透過個案管理系統提供 PrEP 相關諮詢，以強化服藥順從性。透過服藥前後評估問卷，了解個案服藥順從性、性行為模式、娛樂性用藥使用狀況。性病防治方面，定期檢驗愛滋、梅毒、細菌性病病原體、C 型肝炎等，並給予即時治療降低傳播。藥癮方面，與昆明防治中心合作，將使用娛樂性用藥者轉介至精神科門診。

**主要發現：**自 2020/1/1 至 2020/12，共收納 89 位使用 PrEP 個案，含 50 位使用公費 PrEP 個案，以及 39 位使用自費 PrEP 個案，每位個案皆有專人負責管理。公費 PrEP 中在服藥第一個月後大於 80% 的個案選擇 on-demand 方式，而選擇 daily 方式使用者僅有 2 人遺漏劑量；在追蹤期間，並未明顯增加不安全性行為與娛樂性用藥使用。自費 PrEP 中大於 50% 的個案選擇 on-demand 方式，而選擇 daily 方式使用者僅有 1 人每週遺漏 2 次藥物；在追蹤期間，不安全性行為與娛樂性用藥使用有些微增加趨勢。追蹤期間，未有個案感染愛滋病毒、梅毒或急性 C 型肝炎，部分個案感染細菌性傳染病(*C. trachomatis* 與 *M. genitalium*)及人類乳突病毒。協助戒癮部分，已與昆明防治中心精神科醫師與毒防個管組於建立轉診模式。

**結論：**多元之整合性服務及個案管理策略可增進 PrEP 使用者服藥順從性，並協助減少不安全性行為以及娛樂性藥物使用。

**建議事項：**此模式能提供給其他 PrEP 單位參考，建立其整合服務模式；也能提供政府參考，強化台灣 PrEP 使用政策。

**關鍵詞：**愛滋病毒感染；暴露前預防性投藥；服藥順從性；性傳染病；C 型肝炎；娛樂性用藥。

## 貳、英文摘要

**Background:** Due to the implementation of HIV testing and prevention programs and effective antiretroviral therapy, the annual case number of newly diagnosed HIV infection has declined from 1,990 in 2018 to 1,754 in 2019. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) has shown significant efficacy to reduce the risk of HIV infection in clinical trials and settings. The current study aimed to provide the comprehensive care for PrEP users.

**Methods:** The case manager system was conducted to enhance the drug adherence of PrEP users. The information collected from questionnaires before and during PrEP use, including drug adherence, sexual behaviors, and recreational drug use. Regular screening for HIV infection, syphilis, bacterial sexually transmitted infections (STIs), and acute hepatitis C virus infection was performed to diagnose these infections early and offer timely treatment to prevent onward transmission. Referrals to psychiatrists for evaluation, counseling and treatment of drug abuse were provided to those with recreational drug use.

**Results:** From 1 January to December, 2020, 89 PrEP users were included; 50 subjects participated in the government-led PrEP program and 39 subjects received self-paid PrEP. All the subjects were provided with counseling by the case managers. Among the subjects participating in the government-led PrEP program, more than 80% used event-driven PrEP and only 2 subjects received daily PrEP with missed doses. There was no increase in condomless sex, number of sexual partners, and recreational drug use during PrEP use. Among the subjects receiving self-paid PrEP, more than 50% of used event-driven PrEP and only 1 subject daily PrEP daily who missed 2 pills per week. There was mild increase in condomless sex, number of sexual partners, and recreational drug use during PrEP use. There was no case with incident HIV infection, syphilis, and acute hepatitis C infection. Some subjects acquired bacterial STIs and human

papillomavirus. As for the management of drug abuse, the referral system between infectious disease specialists and psychiatrists was established for individuals with recreational drug use.

**Conclusion:** Offering comprehensive care for PrEP users could enhance drug adherence, reduce transmission of STIs by timely diagnosis and treatment, and link to the referral system of recreational drug use.

Keywords : HIV infection; pre-exposure prophylaxis; adherence; sexually transmitted infection; hepatitis C; recreational drug use.

## 參、本文

### (一) 前言

後天免疫缺乏症候群(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)，自從 1981 年在美國發現以來，已成為全世界 21 世紀最重要的公共衛生問題，其是藉由血液或體液接觸感染人類免疫缺乏病毒(human immunodeficiency virus, HIV)所造成。國內自 1984 年首例迄今，已逾三萬九千名以上個案被診斷感染愛滋病毒，同時根據統計，2007 年到 2017 年臺灣每年新診斷的愛滋病毒感染者大約從 1,900 逐年增加到 2,500 人，因此愛滋病毒感染一直是傳染病防治工作的重要課題之一 [1]。

隨著抗愛滋病毒藥物的發展，感染愛滋病毒的病患已能藉之而獲得病情的控制，台灣並因多項愛滋篩檢、預防和全面治療的計畫推展，於 2018 年新增愛滋感染人數首度降為 1,990 人，更於 2019 年進一步降為 1,754 人 [1]。除了積極倡導安全性行為，於高風險族群推廣愛滋病毒篩檢，以及提供清潔針具予靜脈藥物注射者等措施，還需使用含有 tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (Truvada)的藥物作為暴露前預防性投藥(pre-exposure prophylaxis, PrEP)，才能更進一步減少新感染個案的發生 [2]。

暴露前預防性投藥於臨床正式使用之後，目前已證實為安全而且有效的預防愛滋病毒感染方式 [3]。但隨之而來的，則是風險代償行為(risk compensation)的增加。近期一項澳洲大型研究顯示，高達 48%的 PrEP 男同志使用者，於服用 PrEP 期間被診斷有性傳染病，尤其是披衣菌、淋病、梅毒；性傳染病在服用 PrEP 期間，也相較於服用前有明顯增加 [4]。這些愛滋治療與預防藥物的持續發展與進步，使得危險性行為增加以及型態改變，包含無套性行為與以藥助性等，而進一步促使世界各地性傳播感染症有增加的趨勢 [5]。台灣疾病管制署資料顯示，2013 年起淋病、梅毒、急

性 C 型肝炎逐年增加 [1]。台灣也在 2015-2017 年經歷了在愛滋病毒感染男同志間的抗藥性志賀氏菌群突發以及急性 A 型肝炎大流行，相關因子為口肛交與以藥助性(chemsex) [6, 7]。以藥助性的方式，亦和不安全性行為頻率之顯著上升高度相關 [8]。

本計劃針對 PrEP 使用者提供多元之整合性服務及個案管理策略。透過個案管理系統，我們提供 PrEP 之相關諮詢與資訊，並進行服藥提醒及管理，以強化服藥順從性。我們也透過問卷調查，了解個案服藥順從性、性行為模式、娛樂性藥物使用狀況；並進一步檢測性傳染病及儘早治療以達成性病防治，與精神科醫師合作改善娛樂性用藥使用問題。這些成果將可提升臨床服務，同時提供政府制定公共衛生政策參考。

## (二) 材料與方法

此研究計畫為一前瞻性觀察性研究，納入對象為於台大醫院與亞東醫院就診之年齡 20 歲以上，排除急性愛滋病毒感染與懷孕之可能，且具備以下之風險者：(1) 男男間性行為者且曾發生無套性行為；(2) 過去 6 個月曾經感染過性病或新感染性病需接受治療者；(3) 伴侶為愛滋病毒感染者；(4) 發生性行為時合併使用娛樂性用藥；(5) 過去一年內使用兩次以上的非職業性暴露後預防性投藥等以上個案 [2]。根據過去收案經驗，此計畫期間預計納入公費 PrEP 與自費約 60 人。此研究計畫期間自 2020 年 1 月 1 日開始，其步驟與資料收集如下說明：

(1) 個案於門診或匿名篩檢站主動諮詢，轉介感染科後臨床醫師依進行評估，建議服用 PrEP 及告知副作用，個案確定採取每日服用或是需要時服用服用預防性投藥後，臨床醫師將協助詢問個案是否同意於投藥前加入本研究，並配合投藥後追蹤。若個案同意將由臨床醫師轉介本研究人員進行收案。

(2) 使用 PrEP 前初次評估：利用問卷方式來收集性別、年紀、危險因子、教育經濟程度、性行為狀況、娛樂性用藥使用情形、加入此計畫之同意程度。此研究問卷未進行信效度評估，為此研究之限制，未來相關研究將進行改善。抽血檢驗愛滋病毒感染與梅毒，並以 pooled HIV RNA testing 即時診斷 HIV、以 multiplex PCR 同時檢測多項性病病原(含披衣菌 [*Chlamydia trachomatis*]、淋病 [*Neisseria gonorrhoeae*]、生殖道黴漿菌 [*Mycoplasma genitalium*]、人型黴漿菌 [*Mycoplasma hominis*]、陰道毛滴蟲 [*Trichomonas vaginalis*]、溶尿尿漿菌 [*Ureaplasma urealyticum*]、微小脛原體 [*Ureaplasma parvum*])、以 pooled HCV RNA testing 即時診斷 C 型肝炎，上述檢驗將送檢至實驗室操作。

- (3) 每位個案將由個案管理師或篩檢諮詢員協助服務，提供相關照護及衛教。依個案服藥的狀況而給予個別性的衛教，對於未每天服藥的個案，我們在每次發藥時會再次確認個案對於服藥的時間是否有正確的認知；對於每天服藥的個案，詢問服藥時間以及副作用。同時也提醒個案，若有任何生理上的不適，要隨時提出，雖未滿三個月若強烈懷疑個案有被感染的風險，仍然建議做愛滋篩檢。
- (4) 使用 PrEP 後持續評估：第一個月與每三個月利用問卷來了解個案之服藥順從性情形、性行為狀況、藥癮行為評估，並根據個案個別情形，進行衛教諮詢。此研究問卷未進行信效度評估，為此研究之限制，未來相關研究將進行改善。個案經問卷定期評估性行為狀況(含性行為模式、性伴侶對象、保險套使用與否、性病相關症狀有無)，並結合個管衛教以持續強化個案對於性病預防與症狀的認知，以期減少使用 PrEP 後可能增加的高風險性行為及性病。此外每三個月一次抽血檢驗愛滋病毒感染與梅毒、以 pooled HIV RNA testing 即時診斷愛滋病毒感染、以 multiplex PCR 同時檢測多項性病病原、以 pooled HCV RNA testing 即時診斷 C 型肝炎，上述檢驗將送檢至實驗室操作。
- (5) 當發現個案愛滋病毒檢測為陽性時，將由個案管理師或篩檢諮詢員轉介至感染科門診，於確定診斷後 7 日內立即給予抗愛滋病毒藥物治療，並評估愛滋病毒量降至 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教授實驗室進行愛滋病毒抗藥性檢測，以作為處方抗愛滋病毒藥物時之重要參考。
- (6) 當發現個案性病檢測為陽性時，將協助個案轉介感染科門診治療，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。
- (7) 利用定期問卷評估與個管照護主動發掘個案是否有藥癮。當發現個案

有藥癮問題時，則鼓勵其至本院精神科或昆明防治中心專精藥物成癮之精神科陳亮好醫師進行藥癮諮詢，初次轉介並提供個案車馬費以提升就診動機。感染科轉介精神科醫師之成效評估，以發現具有藥癮問題之個案率、轉介成功率、持續就醫率等作為評估指標。

(8) 計畫時程為 12 個月，首次開方後，研究人員依研究流程進行檢驗及填寫問卷，檢驗項目依時程如下：

項 目	Baseline	第 1 個月	第 3 個月	第 6 個月	第 9 個月	第 12 個月
HIV Ag/Ab combo test	√	√	√	√	√	√
Pooled-serum HIV PCR	√		√	√	√	√
RPR	√		√	√	√	√
Pooled-serum HCV RNA testing	√		√	√	√	√
Multiplex PCR for bacterial sexually transmitted pathogens	√		√	√	√	√
服藥前評估問卷	√					
服藥後評估問卷		√	√	√	√	√

### (三) 結果

#### 一、收納 PrEP 使用個案概況

自 2020 年 1 月至 2020 年 12 月，共收納 89 位使用 PrEP 個案，含 50 位使用公費 PrEP 個案 (台大醫院 35 位，亞東醫院 15 位)，以及 39 位於台大醫院使用自費 PrEP 個案。其於開始使用 PrEP 時的基本資料如下表：

	公費 PrEP 個案 (N=50)	自費 PrEP 個案 (N=39)
Age, median (range), years	28 (21-40)	32 (24-60)
Male sex, n (%)	50 (100)	39 (100)
MSM, n (%)	50 (100)	34 (87.2)
HIV Ag/Ab positivity, n (%)	0 (0)	0 (0)
Detectable PVL, n (%)	0 (0)	NA
HBsAg positivity, n (%)	0 (0)	4 (10.3)
Anti-HCV positivity, n (%)	0 (0)	1 (2.6)
Detectable HCV RNA, n (%)	0 (0)	NA
Previous syphilis within 1 year, n (%)	4 (8.0)	5 (12.8)
Previous other STIs within 1 year, n (%)	5 (10.0)	1 (2.6)

#### 二、進行多元整合性服務

每位個案皆利用多元整合性服務，其分項描述如下：

(1) 每位個案皆有專人負責管理，目前共有 8 位個案管師負責使用公費 PrEP 個案，1 位篩檢諮詢員負責使用自費 PrEP 個案。於服藥前評估與服藥後，皆進行就診提醒、提供相關衛教、建議施打疫苗、了解服藥狀況，以強化

個案個人健康與服藥順從性。

(2) 所有個案皆已完成服藥前評估問卷。公費 PrEP 部分由於未達預定一年之追蹤時程，因此部分個案尚未完成所有問卷。截至今年 12 月，公費 PrEP 部分有 33 位個案完成服藥一個月後追蹤問卷(33/50, 66.0%)，45 位個案完成服藥三個月後追蹤問卷(45/50, 90.0%)，28 位個案完成服藥六個月後追蹤問卷(28/50, 56.0%)，5 位個案完成服藥九個月後追蹤問卷(5/50, 10.0%)。自費服藥 PrEP 部分，有 16 位個案完成服藥三個月後追蹤問卷(16/39, 41.0%)，15 位個案完成服藥六個月後追蹤問卷(15/39, 38.5%)，13 位個案完成服藥九個月後追蹤問卷(13/39, 33.3%)，由於有些個案為 2020 年前即開始使用 PrEP，因此有 16 位以上個案完成服藥至少十二個月後追蹤問卷(16/39, 41.0%)。

公費 PrEP 部分服藥前後問卷調查結果如下表。問卷也讓個案勾選加入計畫使用 PrEP 的同意程度，其中關於”您使用預防性用藥，可以讓您嘗試不使用保險套”一題，有 38.3% (18/47)同意或非常同意；而關於”使用預防性用藥的花費，對您來說是一筆負擔”一題，有 57.8% (26/45)同意或非常同意。在服藥後追蹤部分，第一個月規定為 daily 方式使用，共有 9 人 (18%)漏吃劑量；約有 5 人因忘記吃藥而遺漏 1-3 劑，4 人因未發生不安全性行為而遺漏劑量。一個月後，大於 80%的個案選擇 on-demand 方式使用；選擇 daily 方式使用者，僅有 2 人因忘記吃藥而遺漏劑量。藥物副作用約 15%，包含 nausea, diarrhea, dizziness 等。在追蹤期間，並未明顯增加無套性行為、性行為對象、娛樂性用藥使用。

	服藥前 (N=50)	服藥後一個月 (N=33)	服藥後三個月 (N=45)	服藥後六個月 (N=28)	服藥後九個月 (N=5)
<b>Socioeconomic status</b>					
Education, university or higher, n (%)	39/48 (81.3)	-	-	-	
Employed, n (%)	41/46 (89.1)	-	-	-	
Current monthly income >1,000 USD, n (%)	32/46 (70.0)	-	-	-	
<b>PrEP use</b>					
PrEP modality, n (%)					
Daily use	-	-	9 (20.0)	3 (10.7)	0 (0.0)
Event-driven	-	-	36 (80.0)	25 (89.3)	5 (100)
Adverse event	-	5 (15.2)	7 (15.6)	2 (7.1)	0 (0.0)
<b>Sexual behavior</b>					
Condomless anal sex within 3 months, n (%)	35/48 (72.9)	19 (57.6)	27 (60.0)	13 (46.4)	3 (60.0)
Number of sex partners >5 within 3 months, n (%)	7/48 (14.6)	-	-	-	-
Fixed partner >3, n (%)	2/37 (5.4)	-	1 (2.2)	1 (3.6)	0 (0.0)
Casual partner >3, n (%)	5/36 (13.9)	-	10 (22.2)	6 (21.4)	0 (0.0)
Partner infected with STI within 1 year, n (%)	21/47 (44.7)	-		-	-
Partner infected with HIV, n (%)	15/37 (40.5)	-		-	-
Receiving cART	8/8 (100)	-		-	-
HIV viral suppression	10/11 (90.9)	-		-	-
Using mobile dating application within 1 year, n (%)	29/45 (64.4)	-		-	-
Chemsex within 1 year, n (%)	3/45 (6.7)	-		-	-
Sexual transaction within 1 year, n (%)	2/45 (4.4)	-		-	-
<b>Recreational drug use</b>					
Recreational drug use within 6 months, n (%)	4/47 (8.5)	-	2 (4.8)	0 (0)	0 (0.0)
Friends using recreational drugs, n (%)	15/47 (31.9)	-		-	-

自費 PrEP 部分服藥前後問卷調查結果如下表，由於問卷完成人數較少，因此在解讀結果尚須留意。大於 50%的個案選擇 on-demand 方式使用；選擇 daily 方式使用者，每週遺漏 2 次藥物僅有 1 人，無人遺漏大於 2 次藥物。藥物副作用約 10-15%，包含 nausea, diarrhea, headache 等。在追蹤期間，無套性行為、性行為對象、娛樂性用藥使用有些微增加趨勢。

	服藥前 (N=39)	服藥後三個 月 (N=16)	服藥後六個 月 (N=15)	服藥後九個 月 (N=13)	服藥後十二 個月 (N=16)
<b>Socioeconomic status</b>					
Education, university or higher, n (%)	34 (87.2)	-	-	-	-
Employed, n (%)	33 (84.6)	-	-	-	-
Current monthly income >1,000 USD, n (%)	34 (87.2)	-	-	-	-
<b>PrEP use</b>					
PrEP modality, n (%)					
Daily use	14 (35.9)*	7 (43.8)	7 (46.7)	6 (46.2)	6 (37.5)
Event-driven	25 (64.1)*	9 (56.3)	8 (53.3)	7 (53.8)	10 (62.5)
Adverse event	-	2 (12.5)	2 (13.3)	3 (23.1)	2 (12.5)
<b>Sexual behavior</b>					
Condomless anal/vaginal sex within 3 months, n (%)	20/32 (62.5)	11/15 (73.3)	11/14 (78.6)	9 (69.2)	12 (75.0)
Number of sex partners >5 within 3 months, n (%)	8 (20.5)	5 (31.3)	-	5 (38.5)	8 (50.0)
Having fixed partner, n (%)	19 (48.7)	6 (37.5)	0 (0)	2 (15.4)	7 (43.8)
Partner infected with STI within 1 year, n (%)	3 (7.7)	2 (12.5)	2 (13.3)	2 (15.4)	2 (12.5)
Partner infected with HIV, n (%)	6 (15.4)	0 (0)	2 (13.3)	1 (7.7)	2 (12.5)
Using mobile dating application within 1 year, n (%)	22 (56.4)	10 (62.5)	12 (80)	9 (69.2)	8 (50.0)
Sexual transaction within 1 year, n (%)	5 (12.8)	2 (12.5)	1 (6.7)	3 (23.1)	2 (12.5)
<b>Recreational drug use</b>					
Recreational drug use within 6 months, n (%)	7 (17.9)	2 (12.5)	0 (0)	3 (23.1)	4 (25.0)

\*The PrEP modality proposed to use.

(3) 服藥前後追蹤愛滋病毒感染與性傳染病的狀況，公費部分由於未達預定一年之追蹤時程，因此部分個案尚未完成追蹤。未有個案感染愛滋病毒，追蹤期間未有梅毒或急性 C 型肝炎發生；部分個案感染細菌性傳染病，最常見 *C. trachomatis*、*M. genitalium* 與 *U. urealyticum*。

	服藥前 (N=50)	服藥後 一個月 (N=50)	服藥後 三個月 (N=46)	服藥後 六個月 (N=22)	服藥後九 個月 (N=5)
HIV Ag/Ab positivity, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Detectable PVL, n (%)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Incident syphilis, n (%)	2 (4.0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Detectable HCV RNA, n (%)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>C. trachomatis</i> infection, n (%)	4 (8.0)	-	4 (8.7)	4 (18.2)	-
<i>N. gonorrhoeae</i> infection, n (%)	0 (0)	-	2 (4.3)	1 (4.5)	-
<i>T. vaginalis</i> infection, n (%)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
<i>M. genitalium</i> infection, n (%)	4 (8.0)	-	5 (10.9)	3 (13.6)	-
<i>M. hominis</i> infection, n (%)	2 (4.0)	-	4 (8.7)	1 (4.5)	-
<i>U. urealyticum</i> infection, n (%)	11 (22.0)	-	10 (21.7)	3 (13.6)	-
<i>U. parvum</i> infection, n (%)	0 (0)	-	1 (2.2)	0 (0)	-

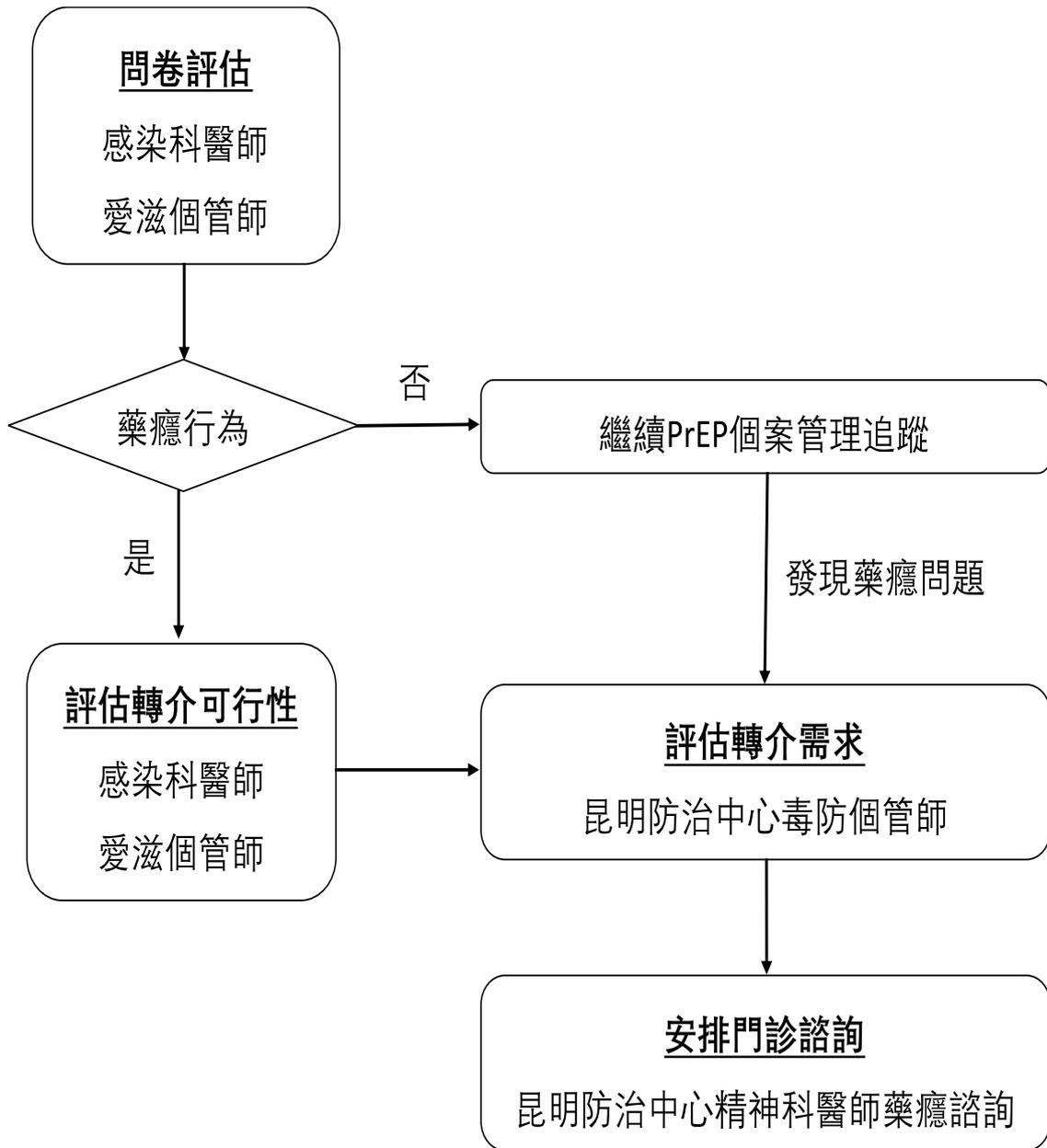
自費 PrEP 部分，由於完成追蹤人數較少，另外檢驗部分係使用 pooled pharyngeal, rectal and urine samples 檢測 *C. trachomatis* 與 *N. gonorrhoeae*，且並非使用 HCV RNA testing 檢測，因此在解讀結果尚須留意。未有個案感染愛滋病毒，追蹤期間未有梅毒或 C 型肝炎發生；1 位個案感染淋病，6 位個案發生新的 HPV 感染。

	服藥前 (N=39)	服藥後 三個月 (N=16)	服藥後 六個月 (N=15)	服藥後 九個月 (N=13)	服藥後 十二個月 (N=16)
HIV Ag/Ab positivity, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anti-HCV positivity, n (%)	1 (2.6)	-	0 (0)	-	0 (0)
Syphilis, n (%)	5 (12.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>C. trachomatis</i> infection*, n (%)	3 (7.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>N. gonorrhoeae</i> infection*, n (%)	2 (5.1)	0 (0)	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)
HPV infection, n (%)	7 (17.9)	-	2 (13.3) <sup>#</sup>	-	4 (25.0) <sup>#</sup>

\*Pooled pharyngeal, rectal and urine samples for the detection of *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae*.

<sup>#</sup>Incident HPV infection.

(4) 問卷評估顯示公費 PrEP 部分有 4 人於一年內有娛樂性藥物使用，2 人使用 RUSH，1 人使用 MDMA, intranasal amphetamine，1 人使用 ketamine, RUSH, MDMA, intranasal amphetamine, marijuana, K5 (RUSH 不屬於列管之管制性藥物)；目前有 2 人仍持續使用。已與昆明防治中心精神科醫師與毒防個管組於建立轉診模式，利用昆明防治中心之藥愛計劃服務(PrEP 服務方案、Line@服務)與台北市毒品危害防制中心個案管理服務及戒癮醫療補助方案，並建立台大醫院感染科及昆明防治中心之雙向聯繫管道以保持轉介溝通(流程如下圖)。目前已轉介至少 3 位愛滋感染者接受昆明防治中心之戒癮照顧，但 PrEP 使用者仍待評估後續轉介。目前僅有一位個案詢問管理師相關資訊，但當知曉需轉到外院，便打消念頭。



#### （四）討論：

藉由執行此多元之整合性服務及個案管理策略，可見能增進 PrEP 使用者對於服藥的順從性，並給予個案性行為模式、成癮性藥物使用等諮詢。本計畫於 109 年度共收納 89 位使用 PrEP 個案，利用專人照顧之個案管理系統，提供公費與自費 PrEP 使用者服務。大多數個案傾向 on-demand 方式；而選擇 daily 方式使用者，也僅有極少數一周會遺漏 2 次以上的藥物。公費 daily 使用者僅有 2 人因忘記吃藥而遺漏劑量，而自費 daily 使用者每週遺漏 2 次藥物僅有 1 人。

透過服藥前後之問卷調查，不但能使臨床照顧人員能更了解個案服藥順從性、性行為模式變化、成癮性藥物使用狀況，也能達成衛教提醒個案的效果。由此問卷得知無套肛交/陰道交的比例佔有一半以上，常見風險性行為是以透過網站或交友軟體認識朋友，並與其發生性行為；部分個案使用娛樂性用藥，但身邊朋友使用娛樂性用藥之比例高達 30% 以上。為減少不安全性行為與娛樂性用藥使用，需藉由整合性服務及個案管理策略來加以協助。而針對問卷設計部分，日後可進一步評估問卷信效度，作為各醫院評估個案使用。

在追蹤期間，無套性行為、性行為對象、以及娛樂性用藥使用，於公費 PrEP 使用者無明顯增加；但在自費 PrEP 使用者，服藥前性行為對象以及娛樂性用藥使用的比例較公費 PrEP 使用者高，且在追蹤期間有些微的增加趨勢。監測愛滋病毒感染以及性傳染病，發現無人發生愛滋病毒感染、梅毒以及 C 型肝炎；但利用敏感性較佳的 multiplex PCR，可發現部分的使用者感染 *C. trachomatis*、*M. genitalium*、HPV infection。由於收案人數仍較少，因此風險代償行為與性傳染病發生比率，仍需進一步追蹤，以了解台灣 PrEP 使用的影響。此外，與昆明防治中心精神科醫師與毒防個管組

建立的轉診模式，已能提供給臨床有需要的愛滋病毒感染個案接受戒癮；未來也應能進而提供給有需要的 PrEP 使用者，減少藥癮所造成的影響。

## **結論與建議**

此多元之整合性服務及個案管理策略可增進 PrEP 使用者服藥順從性，並協助減少不安全性行為以及娛樂性藥物使用。此模式能提供給其他 PrEP 單位參考，建立其整合服務模式。此模式也能提供政府參考，強化台灣 PrEP 使用政策。

## （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

1. 建立多元之整合性服務及個案管理策略，能夠增進 PrEP 使用者服藥順從性，並協助減少不安全性行為以及娛樂性藥物使用。
2. 與昆明防治中心精神科醫師與毒防個管組建立的轉診模式，能更有效提供給有需要個案戒癮諮詢。

### 2.計畫對民眾具教育宣導之成果

強化多元之整合性服務及個案管理策略，能使有意願使用 PrEP 之民眾獲得臨床諮詢與性健康追蹤的機會。

### 3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

此多元之整合性服務及個案管理策略，能提供政府對於台灣 PrEP 使用政策參考，推動 PrEP 配套管理措施，以期有效消弭愛滋疫情。

## (六) 參考文獻

1. Taiwan CDC. Notifiable disease surveillance systems. Available at: <https://nidss.cdc.gov.tw/en/>. Accessed 30 October 2020.
2. Chu YH, Ku WW, Li CW, et al. Taiwan guideline on oral pre-exposure prophylaxis for HIV prevention - 2018 update. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53:1-10.
3. Nadia Hanum, Valentina Cambiano, Janey Sewell, et al. Use of HIV pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men in England: data from the AURAH2 prospective study. *Lancet Public Health* 2020; 5:e501-e511.
4. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, et al. Association of HIV preexposure prophylaxis with incidence of sexually transmitted infections among individuals at high risk of HIV infection. *JAMA* 2019; 321:1380-1390.
5. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:e235-e279.
6. Wu HH, Shen YT, Chiou CS, et al. Shigellosis outbreak among MSM living with HIV: a case-control study in Taiwan, 2015-2016. *Sex Transm Infect* 2019; 95:67-70.
7. Lin KY, Hsieh SM, Sun HY, et al. Serologic responses and effectiveness of hepatitis A vaccination among human immunodeficiency virus-positive individuals during the outbreak of acute hepatitis A. *Hepatology* 2018; 68:22-31.
8. Fernandez MI, Bowen GS, Warren JC, et al. Crystal methamphetamine: a source of added sexual risk for Hispanic men who have sex with men? *Drug and alcohol dependence* 2007; 86:245-252.