

計畫編號：MOHW111-CDC-C-114-000104

衛生福利部疾病管制署 111 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

高風險族群愛滋篩檢與衛教諮詢服務  
愛滋病毒感染者合併其他傳染病之共同照顧  
愛滋病毒感染者之慢性病整合型照護服務模式  
愛滋病毒感染者抗藥性之監測與追蹤研究  
建立使用暴露前預防性投藥個案監測與管理介入模式之研究

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、郭錦樺、林冠吟、劉旺達、  
吳宗祐、巫沛瑩、陳伶雅、陳怡婷、林亞葶、陳儒佑、  
吳政信、張淑芳、劉玟君、蘇意青

執行期間：111 年 01 月 01 日至 111 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 500 萬元整

## 目 錄

	頁 碼
壹、總體計畫成果中英文摘要	1-10
貳、總體計畫重要研究成果及具體建議	11-15
參、總體經費支用情形	16
肆、各子計畫成果報告	
(一)高風險族群愛滋篩檢與衛教諮詢服務	17-32
(二)愛滋病毒感染者合併其他傳染病之共同照顧	33-46
(三)愛滋病毒感染者之慢性病整合型照護服務模式	47-71
(四)愛滋病毒感染者抗藥性之監測與追蹤研究	72-93
(五)建立使用暴露前預防性投藥個案監測與管理介入模式之研究	94-123
	共 (123) 頁

## 壹、總體計畫成果中英文摘要

### 中文摘要

子計畫一旨在提供高風險族群愛滋篩檢與衛教諮詢服務，此前瞻性觀察性計畫，針對愛滋病毒感染之風險族群，發展特有的愛滋篩檢與衛教諮詢介入模式。以社交媒體公用帳號為愛滋篩檢的服務平台，提供多種篩檢與衛教的服務項目：愛滋相關衛教、線上索取自我愛滋篩檢試劑、線上篩檢教學、篩檢結果回報。並於於 COVID-19 疫情影響就醫或篩檢意願之下，發展線上遠距服務模式，包含線上課程與提供自我愛滋篩檢試劑的寄送活動。

台大醫院於 2021 年匿名篩檢共服務 1581 名個案，73.5% 為男男間性行為者。於 2022 年 7 月將台大醫院匿名篩檢 Line 舊有公用帳號，轉型為具有多功能互動之 Line 官方帳號平台(@ntuh\_icare)，提供匿名篩檢/PrEP 預約系統、線上申請愛滋自我篩檢試劑系統及回饋報告系統、衛教資訊網站等。截至 10 月底，此官方帳號已與 192 名個案互動，主要聯絡目的為申請愛滋自我篩檢試劑，其次為暴露前預防用藥。利用此帳號預約匿名篩檢或索取自我篩檢試劑者共 101 名個案，74.7% 為男男間性行為者；回饋自我篩檢報告者共有 30 名，皆為陰性。於 10 月並創立 facebook 粉絲專頁(台大 i 諮詢)，舉辦「我的篩檢初體驗」直播，現場互動式教學愛滋自我篩檢試劑使用方式，共 253 人觀看。與傳統匿名篩檢不同的介入模式，能擴展風險族群之愛滋篩檢率，更能有機會進一步邁向消弭愛滋疫情目標。

子計畫二旨在提供愛滋病毒感染者合併其他傳染病之共同照顧，截至 10 月底，共 197 位合併 B 型肝炎病毒感染的愛滋病毒感染者患者檢驗 B 型肝炎病毒量，五位(2.5%)病患可測到 B 型肝炎病毒量，其中三位(60%)服藥順從性都不佳。共 202 位高風險罹患 C 型肝炎病毒感染的愛滋病毒感染病

患加入三個月一次的 C 型肝炎病毒追蹤研究，87.6%因新發生性病加入，共九位(4.5%)在血液檢體中，偵測到 C 型肝炎病毒感染，九位全部都是因新發生性病加入研究，其中三位(33.3%)曾接受抗 C 型肝炎病毒口服藥物治療完治。除剛診斷者，都已接受口服藥物治療。對於新診斷罹患性病的愛滋病毒感染者和其性接觸者，我們邀請參加 pooled Allplex™ STI Essential Assay 檢測七種性病和用檢測 47-kDa 基因片段的即時 PCR 偵測梅毒。每位受試者提供直腸，尿道口和口腔三處的檢體，任何一處檢體偵測得到性病的比例可高達 46.9%，*Ureaplasma urealyticum* (UU) 感染最常見，以直腸陽性率最高。

子計畫三旨在提供愛滋病毒感染者之慢應並整合型照護服務模式，針對年紀大於或等於 45 歲的病患收集基本資料，並邀請填寫 REDCap 線上電子問卷-「未來 10 年內發生心血管疾病風險(ASCVD)、身體活動自我效能評估及長照需求及現況調查」，符合條件者再參加癌症篩檢，及填寫 FRAIL scale 及體能及活動力評估量表。總共有 1,144 人完成線上電子問卷調查，其中有 88 (7.8%)人完成 FRAIL scale 及體能及活動力評估量表。平均年齡為 54.2 歲，男性為 93.6%人，64.9%學歷是大學以上，68.7%是未婚者，36.1%與家人同住者，職業別以服務業居多為 32.6%，31.6%個案月收入達 5 萬(含)以上。47.5%從未抽菸，身體質量指數(BMI)的平均值為 24.6，血液中 CD4 淋巴球計數的平均數為 663 (cells/ $\mu$ l)，100%的個案都有服用抗病毒藥物，愛滋病病毒量的平均值為 1.34 log<sub>10</sub> (copies/ml)，其中有 51.1%有其他慢性病的共病，合併使用兩種慢性病藥物以上者為 23.4%，同時有看其他科別者為 16.9%，共病情形以高血脂佔最多數為 37.7%。日常生活自我效能的運動量表中，費勁或重度的活動及家務則有 45-51%的個案回答 10 分有自信完成。71.1%表示「知道知道政府有推廣長照 2.0 的

服務，但內容不清楚」。70.5%表示「不知道該如何獲知安置機構或長照的相關資訊」，詢問「如果您發生失能(如肢體偏癱，無法自理日常生活時)，您希望誰可以長期陪伴照顧您?」，回答「看護工」佔最多 50.3，詢問「如果您發生失能(如肢體偏癱，無法自理日常生活時)，需要長期被照顧，您會想要住哪裡?」，回答「自宅」佔最多 62.8%，57.6%的個案有規劃老年準備金，75%的個案從未有長期照顧失能者的經驗。個案未來 10 年內發生心血管疾病風險(ASCVD)≥10%的個案佔 24.5%，其同時有共病者的比例亦較高。受試者中符合癌症篩檢且轉介至癌症篩檢之個案為 40.7%

(355/872)，完成口腔，糞便潛血篩檢，子宮頸抹片檢查，乳房攝影檢查的比例分別為 19.6%，44.6%，6.0%，10.1%。完成以上篩檢者且檢查異常中，發現一位乳癌患者。共 88 人完成 FRAIL scale 來評估受試者是否有衰弱症 (frailty)，50%顯示正常，44.3% 為衰老前期，5.7%為衰老。隨著感染病患的逐漸老化，目前政府推行的長照政策需多宣導。針對共病和可能的癌症，照顧感染者的醫護人員亦需主動篩檢，並轉介至適當的專科進行治療。此外，也須加強自身的對其他慢性病及長照相關的知識。

子計畫四為愛滋病毒感染者抗藥性之監測與追蹤研究。本計畫首先分析 2021 年及 2022 年原生性抗藥性的盛行率。相較於 2020 年的原生性抗藥性盛行率，2022 年已明顯下降，包括任一類藥物 (22.06% vs. 12.17%； $P=0.04$ )及 nNRTI 類藥物(19.11% vs. 8.70%； $P=0.019$ )。接下來，根據抗藥性基因突變的分析結果，針對有三種成分的單一劑型藥物，我們計算檢體對於三合一複方藥品抗病毒藥物的感受性[genotypic sensitivity score (GSS)]。3 分表示這個藥物仍十分有效，可抑制病毒；2.5 分以下，對於 genetic barrier 比較低的藥物可能會有治療失敗的疑慮。依據目前規範建議使用的五種單一劑型藥物感受性分析，對於含 nNRTI 的 Atripla

(TDF/FTC/EFV)、Odefsey (TAF/FTC/RPV)及 Delstrigo (TDF/FTC/DOR)具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 90.4%、95.7%及、99.7%。而對於含 INSTI 的 Triumeq (3TC/ABC/DTG)及 Biktarvy (TAF/FTC/BIC) 具有 2.5 分以上感受性的比例都是 97.2%。本研究結果證明，現行藥物，除了 Atripla 可能需要先進行抗藥性檢測之外，其它藥物在第一線使用時仍屬安全。

子計畫五旨在建立使用暴露前預防性投藥個案監測與管理介入模式和藥物濃度監測。本計畫收案對象 20 歲以上，經 HIV combo test 篩檢陰性後加入 PrEP，銜接匿名篩檢服務，提供個案一站式服務，比照 HIV 感染者醫療照護模式，鼓勵 PrEP 使用者篩檢 ABC 型肝炎，提供預防保健及疫苗接種（A 型及 B 型肝炎、HPV 疫苗等）。依個案風險定期檢驗梅毒、肝炎等其他性病並提供治療及伴侶服務。收案後每三個月進行愛滋以及其他性病篩檢。PrEP 使用者回診時，以電子問卷詢問 PrEP 服藥狀況以評估服藥順從性以及 PrEP 使用狀況。如使用者同意，針對回診前一周有使用過 PrEP 藥物者進行藥物濃度監測。此外，針對新使用 BIC/TAF/FTC 的新診斷 HIV 感染者或是當作暴露後預防投藥的成年個案，分別於服藥後 7±2 以及 14±2 天時抽血，監測體內 TFV-DP 與 FTC-TP 濃度。

在個案管理模式分析中，本次資料納入 2022/5/16 - 2022/10/31 收案之 92 人。使用 PrEP 者服用方式以有需要再吃佔多數（85.4%）。61.2%個案在回診前 7 天內有使用過 PrEP。過去 3 個月曾發生性行為 94.1%，肛交未完全每次皆正確使用保險套者為 73.0%。42 人過去有任何性病者，以梅毒、淋病、披衣菌為大宗。本年度收案 45 位 PrEP 使用進行藥物濃度監測。每週服用劑量和採血卡 TFV-DP 與 FTC-TP 濃度呈現正相關性，隨著每週服用藥物顆數增加，採血卡中兩個代謝物的濃度亦增加。根據服藥至抽血間隔在不同時間點之採血卡 TFV-DP 與 FTC-TP 濃度與劑量相關性之分布結

果得知，在未達到可能的藥物穩定期前，TFV-DP 和 FTC-TP 於服藥至抽血間隔 12 與 24 小時可呈現最佳之中度相關性。針對新使用 Biktarvy(BIC/TAF/FTC) 的個案，有 12 位進行藥物濃度監測，總共收集到 19 人次的檢體。其中 11 隻檢體為服藥開始第 7 天抽血，其餘為服藥開始第 14 天抽血檢體。將個案開始服藥第 7 天的血液檢體，與穩定使用 7 天 PrEP 藥物的個案進行採血卡藥物濃度比較，會發現使用含 TAF 處方的個案，服藥七天後檢測之 TFV-DP 濃度明顯比使用含 TDF 處方的個案低，至於 FTC-TP 則無差異。PrEP 使用者搭配個管師制度進行，顯示對服藥順從性有幫助，不過不安全的性行為和性病仍是值得注意的問題，針對短期內使用 PrEP 的個案使用採血卡進行藥物濃度監測是個方便的方法。然而，若針對使用含 TAF 處方的藥物，採血卡進行濃度監測，測到的 TFV-DP 濃度普遍偏低，恐無法確實表現服藥順從性。

關鍵字：愛滋病毒、社交媒體、肝炎病毒、性病、共病症及老年、抗藥性分析、暴露前預防性投藥、藥物濃度

## Abstract

**Sub-study 1** aimed to offer the high-risk populations the service of HIV counselling and testing. Due to COVID-19, online HIV self-testing service was offered. This prospective study used social media, such as Line and Facebook, to offer various service of HIV counselling and testing, including HIV-related education, a platform to order HIV self-test kits, show how to perform HIV self-test kits, and report the results of HIV self-testing. A total of 1,581 clients used the service of anonymous HIV voluntary counselling and testing (VCT) at National Taiwan University Hospital (NTUH) in 2021, and 73.5% were men who have sex with men (MSM). The public Line account (@ntuh\_icare) of NTUH was created to arrange appointments for on-site VCT and PrEP services, distribute HIV self-testing kits, and provide the information on HIV infection and other sexually transmitted diseases (STDs). As of October 2022, 192 people followed and interacted with the public LINE account. There were 101 followers who ordered free HIV self-test kits with men in 82.8% and MSM in 74.7%. Thirty followers who ordered free HIV self-test kits reported their negative results. A facebook live session, named “My first HIV testing experience”, demonstrated how to use and interpret results of an HIV self-test kit was hosted in October 2022 and got 253 views.

**Sub-study 2** aimed to offer integrated care for people living with HIV (PLWH) and other infectious diseases. As of October 2022, only 5 (2.5%) had detected HBV DNA viral loads among 197 HIV/HBV-coinfected patients who had determinations of HIV DNA viral loads. All the 5 patients took Biktarvy (BIC/FTC/TAF), and 3 (60%) had poor drug compliance with Biktarvy. A total of 202 PLWH at high-risk for new HCV viremia participated pooled-plasm HCV RNA testing every 3 months, and their main risk factors for HCV viremia were newly-developed STDs, and 9 (4.5%) was diagnosed with new HCV viremia. All the 9 patients were enrolled due to their newly-developed STDs and

3 (33.3%) of them had been treated with anti-HCV agents before. Except for the one PLWH with newly-diagnosed HCV viremia, the remaining PLWH received direct antiviral agents against HCV. We invited PLWH with newly-diagnosed STDs and their sex contacts to undergo screening for 8 other STDs via pooled Allplex™ STI Essential Assay and real-time PCR. Specimens from their rectum, urethra orifice, and oral cavity were all obtained for STD testing. The positive rate from any sites was high up to 46.9%, and infection by *Ureaplasma urealyticum* was most common, and the positive rate of the rectum was highest than that of the specimens from other sites.

**Sub-study 3** aimed to offer the integrated care for PLWH with comorbidities. PLWH aged 45 years or more were invited to participate this study to complete an online questionnaire regarding their knowledge of the current long-term care service, the 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), and the physical activities self-efficacy scale. Those who met criteria were invited to participate cancer screening offered by Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare (HPA, MHW), and assessed for their frailty by FRAIL scale and Short Physical Performance Battery (SPPB). A total of 1144 PLWH completed the online questionnaire. The mean age was 54.2 years old, 93.6% were men, 64.9% were graduated from the college, 68.7% were single, 36.1% living with their family, and 32.6% worked in the service industry, 31.6% had monthly income of more than NTD 50,000, 47.5% were never-smokers, the mean body-mass-index (BMI) was 24.6, CD4 counts 663 cells/ $\mu$ l, plasma HIV RNA loads 1.34  $\log_{10}$  copies/ml, and all received antiretroviral therapy. Among them, 51.5% had chronic diseases, 23.4% used two or more drugs for their chronic diseases, 16.9% also had follow-up for other chronic diseases in addition to infectious diseases, hyperlipidemia was most common chronic disease (37.7%). Only 45-41% had confidence to complete laborious activities assessed by the physical activities self-efficacy scale. As for

long-term care service, only 71.1% were aware of it but were not sure about its contents, 70.5% did not know how to acquire relevant information regarding institutions or long-term care. 57.6% had budget as old age reserve, and 75% had no experience to care for the disabled for a long time. If PLWH were disabled, hired caregivers were the most popular choice (50.3%) to offer daily care, and their own house is the most desirable location to stay if disabled. The 10-year risk of ASCAD of 10 or more was seen in 24.5%, and they were more likely to have other comorbidities. The percentages of the qualified PLWH for cancer screening by HPA, MHW who completed the screening of oral cancer, colon cancer, cervical cancer, and breast cancer were 19.6%, 44.6%, 6.0%, and 10.1%., respectively. One PLWH was diagnosed with breast cancer after the screening. A total of 88 PLWH completed FRAIL scale; 5.7% were scored as being frail and 44.3% pre-frail. The information regarding long-term care service should be widely disseminated, and healthcare givers who take care of aging PLWH should do active screening for their comorbidities and refer them to specialists if the diagnosis was made, and encourage PLWH at risk of cancers to undergo cancer screening.

**Sub-study 4** aimed to monitor the drug resistance of HIV isolates from PLWH. Blood specimens were collected to determine the prevalence of transmitted drug resistance in 2021 and 2022. As compared with the resistant rates to any drug (22.06% vs. 12.17%,  $P=0.04$ ) and non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (19.11% vs. 8.70%,  $P=0.019$ ) in 2020, the resistant prevalence to any drug and to non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in 2022 has significantly reduced. Next, the genotypic sensitivity score (GSS) of specimens for every drug was determined and analyzed. Based on the single-tablet regimens (STR), which contain three active antiretroviral drugs, 3 points mean that virus is still very susceptible to the drug. 2.5 points and below mean that there is a risk for treatment failure for those drugs with

lower genetic barrier. Among the guideline recommended nNRTI-containing STRs, the percentages of samples with  $GSS \geq 2.5$  for Atripla (TDF/FTC/EFV), Odefsey (TAF/FTC/RPV), and Delstrigo (TDF/FTC/DOR) are 90.4%、95.7%及、99.7%, respectively. The percentages of samples with  $GSS \geq 2.5$ , for INSTI-containing Triumeq (3TC/ABC/DTG) and Biktarvy (TAF/FTC/BIC) are 97.2%. The study results suggested that it is still safe to these drugs, except for Atripla, as the first-line regimens for antiretroviral therapy.

**Sub-study 5** aimed to build the model of care manager for HIV pre-exposure prophylaxis users (PrEP) and drug concentration monitoring. The study enrolled VCT clients negative for HIV combo test to participate government-sponsored PrEP program. The care managers will offer complete STD-related care, such as screening for hepatitis A, B, and C virus infection, offer HAV, HBV, HPV vaccination. According to their risk, offer the PrEP and their sex partners regular screening for syphilis, viral hepatitis, and treatment for hepatitis and other STDs. The drug compliance of the PrEP users was accessed via online questionnaire and the concentrations of TFV-DP and FTC-TP were determined if they took Truvada within one week before the clinic visits. A total of 92 VCT clients participate PrEP program; 85.4% used event-driven PrEP, 61.2% had drug level monitoring of TFV-DP and FTC-TP, 94.1% had sex in the past 3 months, and 73.0% had inappropriate use of condom for anal sex. STDs were diagnosed in 42 PrEP users, and syphilis, gonorrhea, and chlamydia infection were most common. Concentrations of TFV-DP and FTC-TP were determined in 45 PrEP users. The dose taken and TFV-DP and FTC-TP concentrations in the dried blood spot sampling had positive correlation, especially the concentrations determined 12 and 24 after the drug dosing. The TFV-DP and FTC-TP concentrations after PLWH or PEP users taking Biktarvy

(BIC/TAF/FTC) were determined in 12 study participants. The TFV-DP concentrations in the TAF receivers were lower than those in the TDF receivers, but such differences were not observed in FTC-TP concentrations. With the help of case managers, the compliance of PrEP users improved, but they also acquired STDs. The TFV-DP and FTC-TP concentrations in the dried blood spot sampling correlated the doses taken by PrEP users, but this is not a suitable method for TAF receivers.

Keyword: HIV screening, social network, hepatitis B virus, hepatitis C virus, sexually transmitted infections, comorbidities, aging, frailty, genotypic resistance test, protease, reverse transcriptase, integrase, pre-exposure prophylaxis; PrEP, drug concentration

## 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

#### 111 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：MOHW111-CDC-C-114-000104

#### 1. 計畫之新發現或新發明

##### a. 高風險族群愛滋篩檢與衛教諮詢服務：

(1) 使用社群媒體，發送愛滋相關衛教資訊與自我篩檢試劑，並以此社群媒體作為線上篩檢與篩檢結果回報的平台，能夠有機會更深入有別以往的女性及跨性別族群。

(2) 於 COVID-19 疫情之下，規劃系列線上衛教課程直播，能夠以較符合風險族群的方式，拓展衛教與愛滋篩檢服務。

##### b. 愛滋病毒感染者合併其他傳染病之共同照顧：

(1). 目前包含 TDF 或 TAF 成分的抗愛滋藥物處方，可有效控制愛滋病毒和 B 型肝炎病毒，除非服藥順從性不佳。B 型肝炎病毒控制不佳者，大部分為服藥順從性不佳者。

(2). 目前愛滋病毒感染者，其新發生的 C 型肝炎病毒感染，主要危險因子仍為有新感染性病。C 型肝炎病毒再感染者亦有一定的比例。

(3). 性病篩檢需同時合併直腸，尿道口，和口腔三處檢體，否則會漏掉陽性個案。

c. 愛滋病毒感染者之慢性病整合型照護服務模式：個案對於長照的相關資訊，所知有限，且個案也自覺自己可能可以活到 65 歲以上，75% 的個案從未有長期照顧失能者的經驗，隨著個案年紀漸長，健康年老的知識及態度(養成老年健康生活型態、健康促進生活型態、經濟維持概念、親友關係

的修復及維持、保持正向思考等)也逐漸的重要。

d. 愛滋病毒感染者抗藥性之監測與追蹤研究：發現對 NRTI 類藥物，具高抗藥性的基因突變仍以對 FTC 具抗性的 M184V 突變為主，低度抗藥性的基因突變則是以對 AZT 具抗性的 T215 突變為主。對 nNRTI 類藥物，具高抗藥性的基因突變仍以對 EFV 具抗性的 K103N 突變為主。但是值得注意的是，相較於之前常出現的中度抗藥性基因突變組合(K103R+V179D)，最近幾年以(V106I+V179D)的組合出現比例變多，需要後續追蹤注意。對 INSTI 類藥物，主要是低度抗藥性的基因突變 E157Q 及 G163K/R 為主，其它基因突變出現的盛行率仍低於 1%。

e. 建立使用暴露前預防性投藥個案監測與管理介入模式之研究：

PrEP 的使用在計畫補助和個管師的介入之下，已是一般收入的風險個案也願意投資的項目之一。不論是 daily use 或是 on-demand use，在個管師的協助衛教下，服藥順從性均良好。不過值得一提的是，PrEP 的服藥高順從性伴隨著是全程使用保險套的比例偏低。本研究個案已看出 PrEP 使用者相當比例的個案有感染性病或是有疑似性病症狀，這必然是未來必須加強教育，也是臨床工作者的一大挑戰。

## 2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

a. 高風險族群愛滋篩檢與衛教諮詢服務：利用線上的愛滋篩檢與衛教諮詢介入模式，能夠較有效率地增加篩檢人次與進行教育宣導。

b. 愛滋病毒感染者合併其他傳染病之共同照顧：

- 1) 合併愛滋病毒和 B 型肝炎病毒感染者，目前包含 TDF 或 TAF 成分的抗愛滋藥物處方，可獲得良好控制。
- 2) 在愛滋病毒感染者，C 型肝炎病毒感染仍持續為一新興的性傳染病。性病篩檢在男同志族群，直腸是一個重要部位，陽姓篩檢率高。另外，尿

道口和口腔的檢體亦可篩檢出性病。

c. 愛滋病毒感染者之慢性病整合型照護服務模式：長照政策 — 民眾不清楚內容，要多加宣導。未來對於愛滋年長者，臨床醫療人員，應該更加積極的為個案篩檢慢性病（糖尿病、高血脂、腎臟病、各項肝炎血清指標）及鼓勵個案癌症篩檢並留意各項癌症的發生；篩檢後，發現各項異常狀況，要積極的為個案衛教、處置、轉介。

d. 愛滋病毒感染者抗藥性之監測與追蹤研究：依據目前規範建議使用的五種單一劑型藥物進行基因型易感性(GSS)分析，發現目前現行一線用藥均在 90%以上；建議在使用現行 Atripla 藥物時，可以先做抗藥性檢測。而對於含 INSTI 的類處方具有 2.5 分以上感受性的比例都是 97.2%，所以目前使用相對安全。含有兩種藥物的處方具有 1.5 分以上感受性的比例分別為 96%以上，所以目前藥物使用相對安全。

e. 建立使用暴露前預防性投藥個案監測與管理介入模式之研究：暴露前預防性投藥在這幾年政府推動下，已是一般收入的風險個案也願意投資加入的項目之一。無論是 daily use 或是 on-demand use，在個管師的協助衛教下，服藥順從性均良好。

### **3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議**

a. 高風險族群愛滋篩檢與衛教諮詢服務：發展特有的線上愛滋篩檢與衛教諮詢介入模式，能夠提升對於愛滋感染風險認知以及接受愛滋篩檢之意願。另外也於 COVID-19 疫情影響篩檢意願之下，發展線上遠距服務與直播教學模式，以期更有效率地傳播相關知識，持續提升愛滋篩檢與減少感染發生率。此研究結果能擴展風險族群之愛滋篩檢率，更能進一步邁向消弭愛滋疫情目標。

b. 愛滋病毒感染者合併其他傳染病之共同照顧：

1) 合併愛滋病毒和 B 型肝炎病毒感染者，包含 TDF 或 TAF 成分的抗愛滋藥物處方，是一個重要的介入措施，以減少未來 B 型肝炎病毒感染的病發症。

2) 推廣對愛滋病毒感染者且罹患性病患者給予規則追蹤 C 型肝炎病毒，以早期診斷新發生的 C 型肝炎病毒感染，並給予治療。採用 pooled-plasma HCV RNA 檢測，可減少檢驗成本。

3) 不限制 C 型肝炎病毒口服藥物治療次數，期以積極診斷和治療達到根除 C 型肝炎病毒感染的目標。因有性行為是人性，行為不易改變，過往曾罹患 C 型肝炎病毒感染者，亦可能再次重複感染 C 型肝炎病毒，若不予以治療，隨其性行為的進行，將成為 C 型肝炎病毒的超級傳播者。

4) 性病篩檢在男同志族群，直腸是一個重要部位，陽性篩檢率高。另外，尿道口和口腔的檢體亦可篩檢出性病。如果可行，應該三處同時篩檢，可增加診斷率。

c. 愛滋病毒感染者之慢性病整合型照護服務模式：除了仰賴政府長照的政策上的改革外，身為臨床照護者，要更積極的為個案的老年健康做把關，要定期為個案做各項慢性病的篩檢，當個案的各項數值在疾病前期時，要給個案正確的知識衛教，並給予個案參與自己健康計畫的機會，讓他可以看到真實數據的改變，給予個案正向的鼓勵及思考。在個案確診各項慢性病時，要積極給予相關藥物、注意事項的衛教並訂定短期目標，讓個案可以有依循的目標。給予個案相關的健康年老的知識(養成老年健康生活型態、健康促進生活型態、經濟維持概念、親友關係的修復及維持、保持正向樂觀思考等)。與個案一起健康邁向年長的生活。

d. 愛滋病毒感染者抗藥性之監測與追蹤研究：依據目前規範建議使用的五種單一劑型藥物及含有兩種藥物的處方經由基因型易感性分析感受性均有

95%以上，藥物使用上相對安全；建議在使用現行 Atripla 藥物時，可以先做抗藥性檢測。但是值得注意的是，針對 CAB，在 2022 年出現一個高度抗藥的個案。所以後續還是要小心監測是否在大量使用 INSTI 類藥物後，其對於藥物的抗藥性比例是否會上升。

e. 建立使用暴露前預防性投藥個案監測與管理介入模式之研究：

露前預防性投藥的使用在政府公費計畫補助和個管師的介入之下，已是一般收入的風險個案也願意投資的項目之一。不論是 daily use 或是 on-demand use，在個管師的協助衛教下，服藥順從性均良好。研究發現，PrEP 的服藥高順從性伴隨著是全程使用保險套的比例偏低。本研究個案已看出 PrEP 使用者相當比例的個案有感染性病或是有疑似性病症狀，這必然是未來必須加強教育，也是臨床工作者的一大挑戰。

### 參、經費支用情形

項目	本年度核定金額	支用狀況
人事費	3,745,814	支付助理 111.1-111.10 薪資、公提勞健保、勞退等
業務費	1,104,186	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) 高風險族群愛滋篩檢與衛教諮詢服務

(二) 愛滋病毒感染者合併其他傳染病之共同照顧

(三) 愛滋病毒感染者之慢性病整合型照護服務模式

(四) 愛滋病毒感染者抗藥性之監測與追蹤研究

(五) 建立使用暴露前預防性投藥個案監測與管理介入模式之研究

衛生福利部疾病管制署 111 年委託科技研究計畫

計畫名稱：

高風險族群愛滋篩檢與衛教諮詢服務

年度研究報告

子計畫主持人：林冠吟

研究人員：洪健清、孫幸筠、張淑芳、蘇意青、吳政信、劉玟君

執行期間：111 年 01 月 01 日至 111 年 12 月 31 日

## 中文摘要

**研究目的：**根據台灣於 2020 年估計，仍有 10% 愛滋病毒感染者尚未得知自身感染狀態，未來如何鼓勵潛在愛滋病毒感染者進行篩檢為重要議題。除了次文化族群在追蹤轉介愛滋篩檢相對更不容易，自 2020 年起新冠肺炎全球疫情也進一步降低了愛滋篩檢的比例。本計畫希望能發展多種別於以往的匿名篩檢管道，以期能發展針對不同的風險族群，設置愛滋篩檢與衛教諮詢的介入模式。

**研究方法：**此前瞻性觀察性計畫，針對愛滋病毒感染之風險族群，發展特有的愛滋篩檢與衛教諮詢介入模式。以社交媒體公用帳號為愛滋篩檢的服務平台，提供多種篩檢與衛教的服務項目：愛滋相關衛教、線上索取自我愛滋篩檢試劑、線上篩檢教學、篩檢結果回報。並於於 COVID-19 疫情影響就醫或篩檢意願之下，發展線上遠距服務模式，包含線上課程與提供自我愛滋篩檢試劑的寄送活動。

**主要發現：**台大醫院於 2021 年匿名篩檢共服務 1581 名個案，其中 91.0% 為男性，73.5% 為男男間性行為者。於 2022 年 7 月將台大醫院匿名篩檢 Line 舊有公用帳號，轉型為具有多功能互動之 Line 官方帳號平台 (@ntuh\_icare)；其服務包含匿名篩檢/PrEP 預約系統、線上申請愛滋自我篩檢試劑系統及回饋報告系統、衛教資訊網站等。截至 10 月底，此官方帳號已與 192 名個案互動，主要聯絡目的為申請愛滋自我篩檢試劑，其次為暴露前預防用藥。利用此帳號預約匿名篩檢或索取自我篩檢試劑者共 101 名個案，其中 82.8% 為男性，74.7% 為男男間性行為者；回饋自我篩檢報告者共有 30 名個案，皆為陰性。於 10 月並創立 facebook 粉絲專頁(台大 i 諮詢)，舉辦「我的篩檢初體驗」直播，現場互動式教學愛滋自我篩檢試劑使用方式，共觸及 253 人觀看。

**結論：**利用特有的愛滋篩檢與衛教諮詢介入模式，於 COVID-19 疫情下，能夠有機會提升高風險族群對於愛滋感染風險認知以及接受愛滋篩檢之意願。

**建議事項：**與傳統匿名篩檢不同的介入模式，能擴展風險族群之愛滋篩檢率，更能有機會進一步邁向消弭愛滋疫情目標。

**關鍵詞：**愛滋篩檢、風險族群、社群管道、社交媒體、線上服務。

## 前言

為了消弭愛滋病毒疫情，聯合國愛滋病規劃署(UNAIDS)訂定 90-90-90 目標，即 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%服用藥物者病毒量成功抑制。台灣疾病管制署之估計，2020 年的達成率為 90-93-95，推估仍有 10%愛滋病毒感染者尚未得知自身感染狀態；因此，如何鼓勵潛在愛滋病毒感染者進行篩檢為重要議題。

台灣愛滋病毒感染曾在 2003-2008 年間發生於靜脈毒癮者的大流行，因政府積極推展減害計畫使得疫情獲得有效的控制；新增感染人數自 2009 年起則透過不安全性行為傳播再度逐年上升，因此政府積極推廣全面篩檢、及早診斷治療、全面治療、診斷立即治療、暴露前使用藥物預防愛滋病毒感染等政策，自 2018 年起國內愛滋疫情開始出現持續反轉情形。以新增愛滋感染人數來說，2018 年為 1,983 人，至 2020 年更持續降低到 1,389 人。目前台灣的愛滋病毒感染主要透過不安全性行為傳播(尤其是男同性間不安全性行為)，且有年輕化趨勢；以 2021 年的資料為例，當年新增感染者 90%透過性行為感染，年齡介於 25-34 歲為最多(佔 46%)，其次為 15-24 歲(佔 18%) [1]。然而，愛滋病毒感染之風險族群還包含性交易服務者、以藥助性、跨性別等次文化族群，這些族群在追蹤轉介愛滋篩檢相對更不容易 [2]。

目前台灣對於具有愛滋病毒感染風險者，已能藉由多種管道進行篩檢，如醫療院所篩檢、匿名篩檢、在家自我篩檢等。自 2016 年疾管署已開始推行在家愛滋自我篩檢計畫，其兼顧隱私與便利的性質，已受到廣大迴響；據 2019 年資料顯示，在家愛滋自我篩檢計畫共提供 5 萬多人次篩檢服務，民眾上網登錄檢驗結果陽性率為 0.7% [3]。然而，針對尚未有足夠愛滋篩檢意識之次文化族群，則需要進一步使用其他管道接觸。過去針

對這些關鍵族群(key population)的愛滋篩檢策略，包含藉由伴侶管道(partner-delivered)、社群管道(social network strategy)、社群媒體(social media)、民間團體(community-based organizations)等招募篩檢對象，使用獎勵機制(financial incentives)，以及建立長期信任感等。其中，藉由社群管道為最有效之方式；相對於藉由伴侶管道發送篩檢試劑，更能顯著提升篩檢數量 [4]。

另外，自 2020 年起新冠肺炎造成全球嚴重疫情，因此醫療的可近性大幅減少。全球重要的感染性疾病，包含愛滋感染、結核病、瘧疾等，都因疫情影響或甚至中斷照顧，進一步造成死亡率上升 [5]。新冠肺炎疫情影響愛滋感染照顧部分，不僅是會造成抗愛滋藥物中斷，也會將降低愛滋篩檢的意願 [6]。根據台大醫院匿篩資料顯示，2020 年接受匿名篩檢者為 2161 人次，相較於 2019 年的 2794 人次大幅減少。因此，在新冠肺炎疫情期，需要研擬不同的因應策略以提升愛滋篩檢的意願與比例 [7]。

本計畫希望能發展多種別於以往的匿名篩檢管道，以期能發展針對次文化族群，設置愛滋篩檢與衛教諮詢的介入模式：(1)使用社群媒體建立公用帳號，發送愛滋相關衛教資訊與自我篩檢試劑，並以此社交媒體作為線上篩檢與篩檢結果回報的平台；(2)於新冠肺炎疫情之下，規劃系列線上衛教課程。以此較符合風險族群的介入模式，拓展愛滋篩檢服務。

## 材料與方法

此研究計畫為一前瞻性觀察性研究，於台大醫院針對愛滋病毒感染之風險族群，發展特有的愛滋篩檢與衛教諮詢介入模式，包含以下：

### 1. 發展愛滋篩檢與衛教諮詢介入模式 (預計約提供 200 人次之服務)：

- (1) 先根據台大醫院愛滋匿名篩檢資料，了解過去篩檢對象風險族群的分佈情形。
- (2) 使用社交媒體公用帳號為愛滋篩檢的服務平台，提供多種篩檢與衛教的服務項目，包含愛滋相關衛教、線上索取自我愛滋篩檢試劑、線上篩檢教學、篩檢結果回報、線上活動資訊、回饋與互動。
- (3) 預約自我愛滋篩檢試劑以及篩檢結果回報：藉由上述社交媒體公用帳號，作為與篩檢試劑發送對象之互動平台，包含提供線上篩檢教學、篩檢報告回報、獲取回報篩檢結果獎勵金(200 元)等。針對經篩檢後呈現陽性者，將主動協助轉介至指定醫院就醫，以利及早確診、及時銜接治療；經篩檢後呈現陰性之高風險族群，將提供 PrEP 等預防資訊及轉介，以降低未來愛滋病毒感染風險。
- (4) 分析此計畫篩檢策略下，服務對象之風險行為模式是否與過去台大醫院匿名篩檢的風險族群有所差異，以了解此策略是否能更深入其他次文化族群。

### 2. 於 COVID-19 疫情影響就醫或篩檢意願之下，發展線上遠距服務模式 (預計約提供 100 人次之服務)：

- (1) 舉辦線上課程：由於 COVID-19 疫情下許多人已熟悉線上教學之模式，我們將固定邀請講師舉辦愛滋相關衛教課程，並以上述社交媒體公用帳號，

作為活動公告之平台。相關衛教課程暫時規劃方向包含：愛滋篩檢、愛滋感染預防性投藥、保險套使用、急性 C 型肝炎、梅毒介紹、披衣菌與淋病、人類乳突病毒感染、疫苗施打等。課程內容將包含講課時間與互動時間，期能充分與參與者互動並解答疑惑，並根據參與者需求規劃後續衛教課程。

(2) 於進行線上衛教課程中，舉辦提供自我愛滋篩檢試劑的寄送活動：線上衛教課程中，針對參與者需求寄送自我愛滋篩檢試劑，後續以上述社交媒體公用帳號，作為與發送對象之互動平台，包含線上篩檢教學、篩檢結果回報、獲取回報篩檢結果之獎勵金等。

## 結果

### 一、發展愛滋篩檢與衛教諮詢介入模式：

1. 根據台大醫院愛滋匿名篩檢資料，2021 年現場匿名篩檢共服務 1581 名個案，篩檢對象以男性居多(91.0%)，女性(8.9%)與跨性別(0.1%)較少。性傾向部分為男男間性行為者佔 73.5%，異性間性行為者佔 26.3%，女女間性行為者佔 0.3%。
2. 台大醫院匿名篩檢原先已建置有 Line 公用帳號，並藉此與需要現場匿名篩檢及暴露前預防用藥之個案互動。今年截至 5 月底，此帳號已與 50 位個案互動，主要族群為男同志；主要聯絡目的為預約現場匿名篩檢，其次為暴露前預防用藥。
3. 自 2022 年 4 月起與好棒棒資訊公司合作，將舊有 Line 公用帳號轉型為具有多功能互動之 Line 官方帳號平台(台大 i 諮詢，Line ID: @ntuh\_icare)。分別於 4/15、5/4、5/18 會議討論，其功能於 2022 年 6 月設置完成，7 月正式開始使用(Figure 1)；其功能包含匿名篩檢/PrEP 預約系統、線上申請愛滋自我篩檢試劑系統及回饋報告系統、衛教資訊網站等(Figure 2A)。此官方帳號已與 192 名個案互動，主要聯絡目的為申請愛滋自我篩檢試劑，其次為暴露前預防用藥。
4. 建置台大醫院衛教資訊網站，已含有愛滋病毒感染、淋病、披衣菌、梅毒、C 型肝炎、猴痘等衛教內容。可由 Line 官方帳號平台連結，進入衛教資訊網站(Figure 2B)。
5. 利用此 Line 官方帳號平台索取自我篩檢試劑者共 101 名個案，其臨床資料如 Table 1 所示。其中仍以男性居多(80.5%)，女性(14.9%)與跨性別(4.6%)較少。相較於 2021 年現場篩檢對象，可觀察到索取自我篩檢試劑者的男性比例降低，女性與跨性別者比例增加。學歷為高中及專科佔

19.5%，大學佔 69.0%，碩博士佔 11.5%。所有索取自我篩檢試劑者過去 1 年內都有性行為；6 個月內有性行為者佔 72.4%，6-12 個月之間有性行為者佔 27.6%。性行為部分口交佔 57.5%，肛交佔 62.1%，陰道交佔 27.6%；所有個案皆沒有全程戴保險套。性伴侶 1-3 位佔 87.4%，4-6 位佔 9.2%，7-9 位佔 1.1%，10 位以上佔 2.3%；有一半以上性伴侶為愛滋陽性(54.2%)。會透過網站或交友軟體認識朋友並發生性關係者佔 52.9%，進行性交易者佔 9.2%，使用娛樂性用藥者佔 4.6%，不便回答者佔 39.1%。回饋自我篩檢報告者共有 30 名個案，皆為陰性。

6. 比較使用社交媒體與傳統現場篩檢的風險族群，比例增加的族群包含女性(14.9% vs. 8.9%)、跨性別者(4.6% vs. 0.1%)、異性戀(23% vs. 21%)、女同性戀/雙性戀(4.6% vs. 0.1%)、進行性交易者(9.2% vs. 6.6%)、以藥助性者(4.6% vs. 3.6%) (Figure 3)。此結果顯示以社交媒體為平台進行篩檢，有機會增加相較以往不同風險族群的篩檢比例。然而此線上篩檢平台於 2022 年 6 月設置完成，於年底達成線上索取篩檢試劑與回饋系統之順暢進行；雖有藉由接觸性交易服務者、以藥助性、跨性別等次文化族群之人士進行宣傳，但還未能成功將此公用帳號大幅推播於次文化族群常用之社群媒體，因此收納的個案數還未足夠。未來此線上篩檢平台仍會持續經營，若穩定發展後有機會能深入風險族群，分析次文化族群之風險行為與愛滋篩檢意識是否提升。

Figure 1. 與好棒棒資訊公司規劃之製作時程

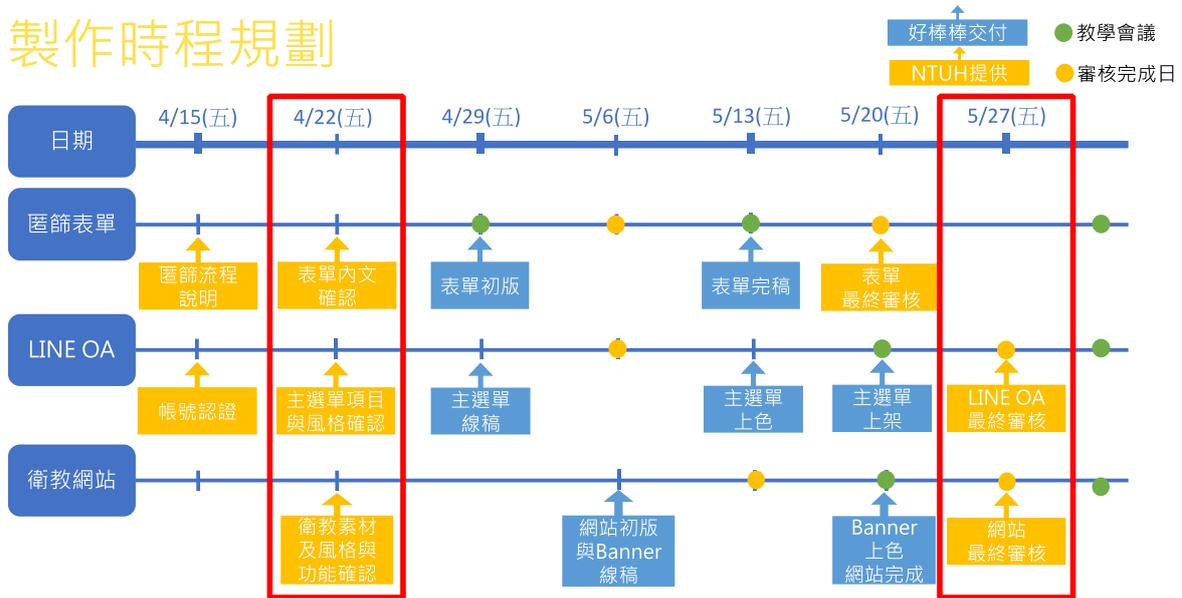


Figure 2. 台大 i 諮詢 Line 官方帳號平台

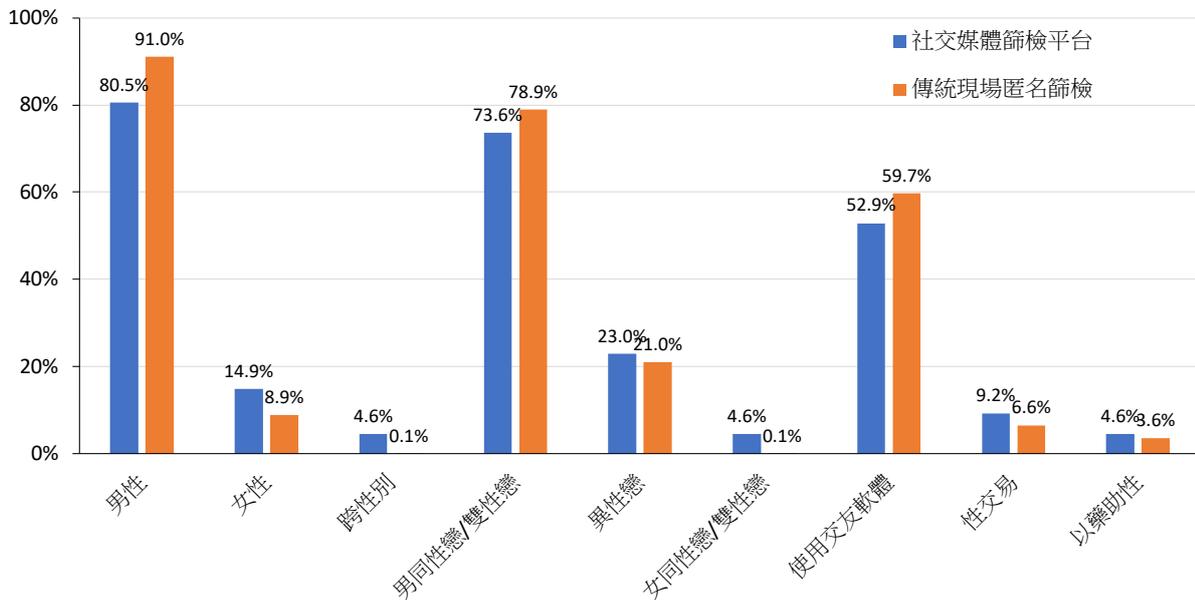
(A)圖文選單顯示相關服務功能； (B)衛教資訊網站



**Table 1. 使用社交媒體為平台進行篩檢之個案臨床資料**

項目	人次 (N=101) *試行階段有 14 位因系統問題未完全填妥問卷
<b>性別</b>	
男性	70/87 (80.5%)
女性	13/87 (14.9%)
跨性別	4/87 (4.6%)
<b>性傾向</b>	
男同性戀/雙性戀	64/87 (73.6%)
異性戀	20/87 (23.0%)
女同性戀/雙性戀	4/87 (4.6%)
<b>學歷</b>	
高中及專科	17/87 (19.5%)
大學	60/87 (69.0%)
碩博士	10/87 (11.5%)
<b>性行為經驗</b>	
一年內有性行為	101/101 (100%)
6 個月內	63/87 (72.4%)
6-12 個月	24/87 (27.6%)
<b>性行為模式</b>	
口交	50/87 (57.5%)
肛交	54/87 (62.1%)
陰道交	24/87 (27.6%)
<b>三個月保險套使用狀況</b>	
全程戴保險套	0/87 (0%)
肛交/陰道交時全程使用保險套	18/87 (20.7%)
口交時全程使用保險套	1/87 (1.1%)
<b>性伴侶數目</b>	
1-3 位	76/87 (87.4%)
4-6 位	8/87 (9.2%)
7-9 位	1/87 (1.1%)
10 位以上	2/87 (2.3%)
<b>具風險之性行為</b>	
性伴侶為愛滋感染者	47/87 (54.2%)
透過網站或交友軟體發生性關係	46/87 (52.9%)
性交易	8/87 (9.2%)
娛樂性用藥者	4/87 (4.6%)
不便回答者	34/87 (39.1%)

**Figure 3. 比較使用社交媒體與傳統現場篩檢的風險族群差異**



## 二、於 COVID-19 疫情影響就醫或篩檢意願之下，發展線上遠距服務模式：

近期台大醫院研究分析 COVID-19 疫情之下對於愛滋篩檢與照護的影響，比較 COVID-19 疫情前(2018-2019 年)與疫情後(2020-2021 年)的變化。研究發現 COVID-19 疫情雖尚未造成明顯愛滋照護的影響，但的確明顯降低現場匿名篩檢愛滋的人次，從 2018 及 2019 年分別為 2507 與 2794 人次，降到 2020 及 2021 年分別為 2161 與 1737 人次 [7]。

台大醫院匿名篩檢於 2022 年 10 月並創立 facebook 粉絲專頁(台大 i 諮詢)，目前貼文觸及人數達 344 人，互動次數達 1034 次(Figure 4)。於 10/25 舉辦「我的篩檢初體驗」直播，現場互動式教學愛滋自我篩檢試劑使用方式。直播共約 30 分鐘，涵蓋取得自我篩檢試劑流程、介紹試劑盒、流程步驟介紹及實際操作、判讀方式解說、問題與回饋(Figure 5)。共觸及 253 人觀看，互動達 571 次。預定後續會繼續規劃愛滋感染預防性投藥、保險套使用、急性 C 型肝炎、梅毒介紹、披衣菌與淋病、人類乳突病毒、

疫苗施打等課程。

Figure 4. 台大 i 諮詢 facebook 粉絲專頁



Figure 5. 「我的篩檢初體驗」線上直播: (A)取得自我篩檢試劑流程、(B)介紹試劑盒、(C)流程步驟介紹及實際操作、(D)判讀方式解說、(E)問題與回饋

(A)取得自我篩檢試劑流程



(B)介紹試劑盒



(C)流程步驟介紹及實際操作



(D)判讀方式解說



(E)問題與回饋



## 討論

於此計畫中，我們針對愛滋病毒感染之風險族群，將原先現場的匿名篩檢服務，拓展為線上的愛滋篩檢與衛教諮詢介入模式。這種更兼顧隱私且符合該族群的篩檢諮詢方式，更有機會更深入次文化族群。我們可以觀察到此計畫自今年 7 月開始執行至今，雖時數尚不到半年，但已可注意到相較於上半年以傳統 Line 公用帳號的服務個案，新設置的 Line 官方帳號更能快速且有效率地增加服務人次，從 50 名增加到 192 名個案。另外，相較於 2021 年現場愛滋匿名篩檢對象，利用此線上模式索取自我篩檢試劑者的男性比例降低，女性、跨性別者、進行性交易者、以藥助性者比例增加。而即便男性比例減少，利用此線上模式索取自我篩檢試劑者仍為具有風險性行為的個案。雖然此計畫觀察期間不長，但此結果顯示線上自我篩檢試劑索取可能更適用女性、跨性別者、進行性交易者、以藥助性者，值得進一步推播於次文化族群常用之社群媒體。

我們也觀察到 COVID-19 疫情的確影響現場匿名愛滋篩檢意願，在近兩年來匿名篩檢的人次逐年下降。因此藉由發展線上篩檢服務與衛教，應能夠額外地提升篩檢人次。而我們藉由創立 facebook 粉絲專頁與辦理線上直播教學，也能以親近年輕族群且較為輕鬆的方式，將相關知識傳遞給更多需要的高風險族群。

## 結論與建議

本計畫針對愛滋病毒感染之風險族群，發展特有的線上愛滋篩檢與衛教諮詢介入模式，能夠提升對於愛滋感染風險認知以及接受愛滋篩檢之意願。另外也於 COVID-19 疫情影響篩檢意願之下，發展線上遠距服務與直播教學模式，以期更有效率地傳播相關知識，持續提升愛滋篩檢與減少感染發生率。此研究結果能擴展風險族群之愛滋篩檢率，更能進一步邁向消弭愛滋疫情目標。

## 參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署。愛滋病統計資料, 2021。Available at: <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/rCV9N1rGUz9wNr8lggsh2Q>.
2. Day S, Smith J, Perera S, Jones S, et al. Beyond the binary: sexual health outcomes of transgender and non-binary service users of an online sexual health service. *Int J STD AIDS*. 2021;32(10):896-902.
3. 衛生福利部疾病管制署。「109 年在家愛滋自我篩檢計畫」開跑！定期篩檢好安心。Available at: <https://www.mohw.gov.tw/cp-4632-53021-1.html>.
4. Stojanovski K, Naja-Riese G, King EJ, et al. A Systematic Review of the Social Network Strategy to Optimize HIV Testing in Key Populations to End the Epidemic in the United States. *AIDS Behav*. 2021;25(9):2680-2698.
5. Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(9):e1132-e1141.
6. Stephenson R, Walsh AR, Chavanduka TMD, et al. Widespread closure of HIV prevention and care services places youth at higher risk during the COVID-19 pandemic. *PLoS One*. 2021;16(9):e0249740.
7. Wu PY, Sun HY, Sheng WH, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on the HIV testing and health care delivery at a university hospital in Taiwan, 2020–2021. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022 Oct. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.10.001>.

計畫編號：MOHW111-CDC-C-114-000104

衛生福利部疾病管制署 111 年委託科技研究計畫

計畫名稱：

愛滋病毒感染者合併其他傳染病之共同照顧

年度/全程研究報告

子計畫主持人：孫幸筠

研究人員：洪健清、吳政信、張淑芳、劉玟君、蘇意青

執行期間：111 年 01 月 01 日至 111 年 12 月 31 日

## 中文摘要

研究目的：B、C 型肝炎病毒感染和各種性傳染病，傳染途徑和 HIV 相同，故愛滋病毒感染者可能成為 B 型肝炎病毒的慢性帶原者，也可能繼續感染 B 和 C 型肝炎病毒，和其他各種性傳染病。本研究主旨在如何照顧同時感染愛滋病毒和 B 型肝炎病毒的病患，了解目前愛滋病毒感染者新發生 C 型肝炎病毒，和其他各種性傳染病的現況，期能即時偵測這些傳染病，給予治療，以減少進一步的傳播，和其慢性感染後對愛滋病毒感染者造成的健康傷害。

研究方法：對於合併 B 型肝炎病毒感染的愛滋病毒感染者患者，檢驗 B 型肝炎病毒量，評估無法控制 B 型肝炎病毒的原因。調查使用 pooled-plasma HCV RNA 和對於新診斷性病的愛滋病毒感染者和其性接觸者，我們邀請參加 pooled Allplex™ STI Essential Assay 檢測七種性病和以檢測 47-kDa 基因片段的即時 PCR 偵測梅毒。

主要發現：截至十月底，共 197 位合併 B 型肝炎病毒感染的愛滋病毒感染者患者檢驗 B 型肝炎病毒量，五位(2.5%)病患可測到 B 型肝炎病毒量，其中三位(60%)服藥順從性都不佳。共 202 位高風險罹患 C 型肝炎病毒感染的愛滋病毒感染病患加入三個月一次的 C 型肝炎病毒追蹤研究，87.6%因新發生性病加入，共九位(4.5%)在血液檢體中，偵測到 C 型肝炎病毒感染，九位全部都是因新發生性病加入研究，同時有三位(33.3%)曾接受抗 C 型肝炎病毒口服藥物治療完治。除剛診斷者，都已接受口服藥物治療。任何一處偵測得到性病的比例可高達 46.9%，以直腸陽性率最高，*Ureaplasma urealyticum*(UU)感染最常見。

結論及建議事項：對同時感染愛滋病毒和 B 型肝炎病毒的病患，使用包含 TDF 或 TAF 成分的抗愛滋病毒藥物處方，可有效控制愛滋病毒和 B 型肝炎

病毒。B 型肝炎病毒控制不佳者，大部分為服藥順從性不佳者。目前持續有新的 C 型肝炎病毒感染發生，其發生的危險因子為性行為亦有 C 型肝炎病毒再感染者。故針對高危險族群，早期偵測新感染者，並給予及時的治療，不限制治療次數，是在愛滋病毒感染者，可行根治 C 型肝炎病毒的方式。愛滋病毒感染者發生性病後，建議同時接受直腸、尿道口和口腔三處的檢查，以避免漏掉其他性病感染陽性個案。

**前言：包括研究問題之背景與現況、研究目的等。**

B、C 型肝炎病毒的傳染，主要是經由血液，體液交換傳染和性行為，和 HIV 相同。過往合併 B 型肝炎病毒和愛滋病毒感染有較高的愛滋病毒治療失敗率和死亡率[1]。台灣自西元 1986 年開始，新生兒一律接受 B 型肝炎病毒疫苗，目前一般民眾的 B 型肝炎表面抗原的帶原的盛行率已降至 0.5%，但本院過去的研究中，出生在全面新生兒接種疫苗的世代 B 型肝炎病毒抗體消失的 HIV 患者，仍可以見到 B 型肝炎感染持續發生[2]。在抗愛滋病毒藥物中包含適當的抗 B 型肝炎病毒藥物處方，可有效控制合併 B 型肝炎病毒和愛滋病毒患感染者的 B 型肝炎病毒感染[3]。

C 型肝炎病毒主要是由血液透過皮膚或粘膜進入體內而傳染。但近十多年來歐美有不少 C 型肝炎病毒經由性行為在感染與未感染 HIV 的男同志間傳播[4]，在本院的研究中亦看到相同的現象，感染 HIV 男同志的近期 C 型肝炎感染的發生率從 1994-2000 年的 0 每 1000 人年追蹤，增加到 2006-2010 的 10.13 每 1000 人年追蹤，2018 年更增加到 28.10/1000 每 1000 人年追蹤[5, 6]。近期 C 型肝炎感染的發生和近期梅毒感染相關，且有群聚現象。急性 C 型肝炎病毒感染之危險因子為性病，高危險性性行為，經由黏膜或靜脈注射使用娛樂性用藥，及藥愛(chemsex)[7]。雖然當今小分子 C 型肝炎治療可治癒 C 型肝炎感染，但國外已觀察到不少治療後或自行清除 C 型肝炎病毒後再感染 C 型肝炎病毒的病患，約 24.6%[8]。台大醫院亦觀察到 C 型肝炎病毒再感染率為 17.4%[9]。

目前小分子 C 型肝炎病毒藥物可治癒 C 型肝炎病毒感染，世界衛生組織呼籲在 2030 年消滅 C 型肝炎病毒感染[10]，台灣亦希望在 2025 年根除 C 型肝炎病毒感染[11, 12]。廣泛地使用小分子 C 型肝炎病毒藥物治療可降低 C 型肝炎病毒感染的發生率[13-16]，但如何早期診斷急性 C 型肝炎感染

有其困難處。急性 C 型肝炎感染後，HIV 感染病患產生 C 型肝炎病毒抗體較晚[17]，且治癒或自行清除 C 型肝炎病毒的病患仍持續帶有陽性的 C 型肝炎病毒抗體，故 HCV RNA 的檢測為早期診斷急性 C 型肝炎感染較佳的診斷工具。因近期/急性 C 型肝炎病毒感染後，HIV 感染病患不一定有明顯的肝功能異常，或病人罹患梅毒時不一定來本院就診，檢測 HCV RNA 的時機最好是常規檢測，而不是僅根據臨床狀況檢測[9]。

隨著事前預防性投藥的推廣，藥愛，和 U=U (測不到等同無法傳播，undetectable = untransmissible)，保險套的使用日漸減少，導致性病發生率持續增加[18, 19]。在台大醫院的調查中，愛滋病毒感染者在這三種性病(披衣菌感染 [*Chlamydia trachomatis*]，淋病 [*Neisseria gonorrhoeae*]，和陰道滴蟲感染 [*Trichomonas Vaginalis*])中，任一種性病感染的盛行率為 30%，其各自的盛行率為披衣菌感染 24.7%，淋病 12.1%，陰道滴蟲感染 0.2%[20]。任一種性病感染的盛行率在罹患急性 C 型肝炎病毒感染，B 型肝炎病毒感染，和梅毒的愛滋病毒感染者更高達 50%，44.2%，35.2%[20]。

如何在愛滋病毒感染者即時偵測這些傳染病，給予治療，以減少進一步的傳播，和感染後對愛滋病毒感染者造成的健康傷害，為目前重要的課題。

## 材料與方法。

對於合併 B 型肝炎病毒感染的愛滋病毒感染者患者，檢驗 B 型肝炎病毒量，評估無法控制 B 型肝炎病毒的原因。

對於愛滋病毒感染者發生 C 型肝炎病毒感染的高危險族群，包括新發生性病者，剛完成 C 型肝炎病毒治療者，自行清除 C 型肝炎病毒血症者，和肝功能異常者，我們邀請病患參加 pooled-plasma HCV RNA 研究，即三個月抽血檢查是否發生 C 型肝炎病毒血症 [21]。

對於新診斷性病的愛滋病毒感染者和其性接觸者，我們邀請參加 pooled Allplex™ STI Essential Assay 檢測和以檢測 47-kDa 基因的即時 PCR 片段偵測梅毒 *Treponema pallidum* (TP) [22]。Allplex™ STI Essential Assay 可檢測七種性病，包括 *Chlamydia trachomatis* (CT), *Neisseria gonorrhoeae* (NG), *Mycoplasma genitalium* (MG), *Trichomonas vaginalis* (TV), *Mycoplasma hominis* (MH), *Ureaplasma urealyticum* (UU), *Ureaplasma parvum* (UP)。另外亦用我們將直腸，尿道口，和口腔三處的檢體一起池化(pooled)檢查，若是陽性，再分開依次找出陽性的部位。

## 結果

### B 型肝炎

目前共 753 位合併 B 型肝炎病毒感染的愛滋病毒感染者於本院追蹤治療。截至十月底，共 197 位(26.2%)患者檢驗 B 型肝炎病毒量，五位(2.5%)病患可測到 B 型肝炎病毒量，各為 22,500,000、431、234、30.9、17.1 IU/mL。五位都是使用 Biktarvy 控制愛滋病毒感染，除了兩位 B 型肝炎病毒量各為 30.9、17.1 IU/mL 的患者，剩下 Biktarvy 三位(60%)服藥順從性都不佳。91 位檢測胎兒蛋白的病患，僅一位(1.1%)數值高，且有肝癌。針對出生於疫苗世代(西元 1986 年 7 月後出生者)的病患，若其 hepatitis markers (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) 皆陰性，鼓勵其自費或參加研究計畫接受 HBV 疫苗施打。目前共有 24 位參加研究計畫接受 HBV 疫苗施打。無任何嚴重副作用發生。

### C 型肝炎

截至十月底，共 202 位高風險罹患 C 型肝炎病毒感染的愛滋病毒感染病患加入三個月一次的 C 型肝炎病毒追蹤研究，包括 177 位(87.6%)新發生性病，37 位(18.3%)剛完成 C 型肝炎病毒治療，1 位(0.5%)自行清除 C 型肝炎病毒血症，11 位(5.4%)肝功能異常。共九位(4.5%)在血液檢體中，偵測到 C 型肝炎病毒感染，其中七位是一加入研究就偵測到 C 型肝炎病毒，剩下兩位是追蹤到第六個月才偵測到 C 型肝炎病毒感染。再者，九位全部都是因新發生性病加入研究，同時有三位(33.3%)曾接受抗 C 型肝炎病毒口服藥物治療完治。目前除十月剛診斷的一位病患，剩下八位病患，都已接受抗 C 型肝炎病毒口服藥物治療。

## 性病

截至十月底，愛滋病毒感染者總共 275 人次檢測 pooled Allplex™ STI Essential Assay。任何一處偵測得到上面七種性病的比例，最多為 UU 46.9%，再來為 TP 27.3%，CT 24.0%。直腸檢體偵測得到上面七種性病的比例，最多為 UU 28.1%，再來為 CT 19.7%，MH 16.8%。尿道口檢體偵測得到上面七種性病的比例，最多為 UU 17.5%，再來為 TP 9.5%，CT 4.7%。口腔檢體偵測得到上面七種性病的比例，最多為 TP 22.3%，再來為 NG 13.5%，UU 13.1%。本研究完全沒偵測到 UP 和 TV。

雖然廣為邀請愛滋病毒感染者其性接觸者參加本研究，但實際參加者僅九位，皆為無愛滋病毒感染。任何一處偵測得到性病的比例，最多為 UU 55.6%，再來為 MH 33.3%。直腸檢體偵測得到性病的比例，最多為 CT 33.3%，再來為 UU 22.2%。尿道口檢體偵測得到性病的比例，最多為 UU 和 MH 22.2%。口腔檢體偵測得到性病的比例，最多為 UU 22.2%，再來為 MH 11.1%。

## 討論

若愛滋病毒感染者服藥順從性良好，目前抗愛滋病毒藥物處方亦包含同時可控制 B 型肝炎病毒的藥物，則兩隻病毒都可控制良好。本研究中，僅 2.5% 的病患血中可偵測到 B 型肝炎病毒，且原因大多(60%)為病患服藥順從性不佳所致。因 B 型肝炎病毒量高低和肝癌發作機率相關，若控制好 B 型肝炎病毒量，肝癌盛行率亦會低。我們自己的研究亦已證實，包含 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 成分的抗愛滋病毒藥物處方，可有效控制 B 型肝炎病毒 [2]，而轉換至包含 tenofovir alafenamide (TAF) 成分的抗愛滋病毒藥物處方，效果依舊，但對腎臟和骨頭的副作用影響較少 [23]。

關於 C 型肝炎病毒感染，雖然使用抗 C 型肝炎病毒口服藥物可治癒 C 型肝炎病毒感染，但持續有新的 C 型肝炎病毒感染發生，且發生的危險因子為危險性行為。隨著院內積極診斷新發生的 C 型肝炎病毒感染，並給予即時 C 型肝炎病毒口服藥物治療，目前已初步觀察到 C 型肝炎病毒血症的盛行率已從 2018 年的 6.21% 降至 2021 年的 2.09%，發生率亦從 2019 年的 25.94 每 1000 人年降為 2021 年的 12.15 每 1000 人年 [24]。但再次 C 型肝炎病毒感染，成為新發生 C 型肝炎病毒感染最主要的原因，佔 82.8% [24]。改變性行為或許是個嘗試減少再發生 C 型肝炎病毒感染，但可預見成效不彰。早期偵測新感染者，並給予及時的治療，不限制治療次數，或許是個較可行的方式。

罹患性病的愛滋病毒感染者，和其接觸者接受本研究 pooled Allplex™ STI Essential Assay 檢測。本研究再次印證感染者之性接觸者進到醫療體系的困難，參與人數少，雖然研究人員積極勸說感染者，並提供免費性病檢查，後續治療等多項誘因，(未把檢驗試劑讓感染者帶回給性接觸者，主

要是成本考量)，但參與者仍非常不踴躍。也或者是因為大部分為一夜情，無法知道對方是誰。因性接觸者參與人數少，研究結果應該有偏頗，但UU 在感染者和性接觸者皆為最常見的性病，直腸檢體偵測得到七種性病的比例高於其他檢體。值得注意的是愛滋病毒感染者任一部位可偵測到性病的比例高達 46.9%，將近五成。而三處檢體檢驗，以直腸檢體偵測得到病原菌的比例最高。再者，雖然性接觸者僅九位參加，但第二常見的性病為 MH。此菌近年來發現抗藥性變高，尤其是以往有效的 macrolide，從 2010 年前的 10%，升高至 2016-2017 年的 51.4%，尤其在西太平洋和美洲區域 [25]。亞洲地區是否有類似的狀況，值得進一步後續的研究。

## 結論與建議

對同時感染愛滋病毒和 B 型肝炎病毒的病患，使用包含 TDF 或 TAF 成分的抗愛滋病毒藥物處方，可有效控制愛滋病毒和 B 型肝炎病毒。B 型肝炎病毒控制不佳者，大部分為服藥順從性不佳者。目前持續有新的 C 型肝炎病毒感染發生，其發生的危險因子為性行為。C 型肝炎病毒再感染者亦有一定的比例。故針對高危險族群，早期偵測新 C 型肝炎病毒感染者，並給予及時的治療，不限制治療次數，是在愛滋病毒感染者，可行根治 C 型肝炎病毒的方式。愛滋病毒感染者發生性病後，同時接受直腸、尿道口和口腔三處的檢查，其任一部位可偵測到性病的比例將近五成，以直腸陽性率最高，UU 感染最常見。

## 重要研究成果及具體建議

### 1.計畫之新發現或新發明

- 1) 目前包含 TDF 或 TAF 成分的抗愛滋藥物處方，可有效控制愛滋病毒和 B 型肝炎病毒，除非服藥順從性不佳。B 型肝炎病毒控制不佳者，大部分為服藥順從性不佳者。
- 2) 目前愛滋病毒感染者，其新發生的 C 型肝炎病毒感染，主要危險因子仍為有新感染性病。C 型肝炎病毒再感染者亦有一定的比例。
- 3) 性病篩檢需同時合併直腸、尿道口和口腔三處檢體，否則會漏掉性傳染陽性個案。

### 2.計畫對民眾具教育宣導之成果

- 3) 合併愛滋病毒和 B 型肝炎病毒感染者，目前包含 TDF 或 TAF 成分的抗愛滋藥物處方，可獲得良好控制。
- 4) 在愛滋病毒感染者，C 型肝炎病毒感染仍持續為一新興的性傳染病。
- 5) 性病篩檢在男同志族群，直腸是一個重要部位，陽性篩檢率高。另外，尿道口和口腔的檢體亦可篩檢出性病。

### 3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

- 1) 合併愛滋病毒和 B 型肝炎病毒感染者，包含 TDF 或 TAF 成分的抗愛滋藥物處方，是一個重要的介入措施，以減少未來 B 型肝炎病毒感染的病發症。
- 2) 推廣對愛滋病毒感染者且罹患性病者給予規則追蹤 C 型肝炎病毒，以早期診斷新發生的 C 型肝炎病毒感染，並給予治療。採用 pooled-plasma HCV RNA 檢測，可減少檢驗成本。
- 3) 不限制 C 型肝炎病毒口服藥物治療次數，期以積極診斷和治療達到根除 C 型肝炎病毒感染的目標。因有性行為是人性，行為不易改變，過

往曾罹患 C 型肝炎病毒感染者，亦可能再次重複感染 C 型肝炎病毒，若不予以治療，隨其性行為的進行，將成為 C 型肝炎病毒的超級傳播者。

- 4) 性病篩檢在男同志族群，直腸是一個重要部位，陽性篩檢率高。另外，尿道口和口腔的檢體亦可篩檢出性病。如果可行，應該三處同時篩檢，可增加診斷率。

## 參考文獻

1. Sheng WH, Chen MY, Hsieh SM, et al. Impact of chronic hepatitis B virus (HBV) infection on outcomes of patients infected with HIV in an area where HBV infection is hyperendemic. *Clin Infect Dis* **2004**; 38(10): 1471-1477.
2. Huang YC, Hsieh SM, Sheng WH, et al. Serological responses to revaccination against HBV in HIV-positive patients born in the era of nationwide neonatal HBV vaccination. *Liver Int* **2018**; 38(11): 1920-1929.
3. Huang YS, Sun HY, Chang SY, et al. Long-term virological and serologic responses of chronic hepatitis B virus infection to tenofovir disoproxil fumarate-containing regimens in patients with HIV and hepatitis B coinfection. *Hepatol Int* **2019**; 13(4): 431-439.
4. Chan DP, Sun HY, Wong HT, Lee SS, Hung CC. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *Int J Infect Dis* **2016**; 49: 47-58.
5. Sun HY, Chang SY, Yang ZY, et al. Recent hepatitis C virus infections in HIV-infected patients in Taiwan: incidence and risk factors. *J Clin Microbiol* **2012**; 50(3): 781-787.
6. Ho SY, Su LH, Sun HY, et al. Trends of recent hepatitis C virus infection among HIV-positive men who have sex with men in Taiwan, 2011-2018. *EClinicalMedicine* **2020**; 24: 100441.
7. Lockart I, Matthews GV, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the evolving epidemic in HIV-positive and HIV-negative MSM. *Curr Opin Infect Dis* **2019**; 32(1): 31-37.
8. Ingiliz P, Martin TC, Rodger A, et al. HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. *J Hepatol* **2017**; 66(2): 282-287.
9. Huang MH, Chang SY, Liu CH, et al. HCV reinfections after viral clearance among HIV-positive patients with recent HCV infection in Taiwan. *Liver Int* **2019**; 39(10): 1860-1867.
10. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=C50485C50BE39B78264A0D0D774D8688?sequence=1>. Accessed October 20.
11. Yu ML, Chen PJ, Dai CY, et al. 2020 Taiwan consensus statement on the management of hepatitis C: part (I) general population. *J Formos Med Assoc* **2020**; 119(6): 1019-1040.
12. Yu ML, Chen PJ, Dai CY, et al. 2020 Taiwan consensus statement on the management of hepatitis C: Part (II) special populations. *J Formos Med Assoc* **2020**; 119(7): 1135-1157.
13. Braun DL, Hampel B, Ledergerber B, et al. A treatment as prevention trial to eliminate hepatitis C among men who have sex with men living with HIV in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* **2020**.
14. Martinello M, Yee J, Bartlett SR, et al. Moving Towards Hepatitis C Microelimination Among People Living With Human Immunodeficiency Virus

- in Australia: The CEASE Study. *Clin Infect Dis* **2020**; 71(6): 1502-1510.
15. Garvey L, Smith C, Stingone C, et al. Fall in HCV incidence in HIV+ MSM in London following expansion of access to DAA therapy Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, **2019**.
  16. Boerekamps A, van den Berk GE, Lauw FN, et al. Declining Hepatitis C Virus (HCV) Incidence in Dutch Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men After Unrestricted Access to HCV Therapy. *Clin Infect Dis* **2018**; 66(9): 1360-1365.
  17. Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* **2009**; 23(1): 89-93.
  18. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis* **2017**; 17(8): e235-e279.
  19. Chow EPF, Grulich AE, Fairley CK. Epidemiology and prevention of sexually transmitted infections in men who have sex with men at risk of HIV. *Lancet HIV* **2019**; 6(6): e396-e405.
  20. Lin KY, Sun HY, Lee TF, et al. High prevalence of sexually transmitted coinfections among at-risk people living with HIV. *J Formos Med Assoc* **2020**.
  21. Sun HY, Chiang C, Huang SH, et al. Three-Stage Pooled Plasma Hepatitis C Virus RNA Testing for the Identification of Acute HCV Infections in At-Risk Populations. *Microbiol Spectr* **2022**; 10(3): e0243721.
  22. Towns JM, Leslie DE, Denham I, et al. *Treponema pallidum* detection in lesion and non-lesion sites in men who have sex with men with early syphilis: a prospective, cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* **2021**; 21(9): 1324-1331.
  23. Huang YS, Cheng CY, Liou BH, et al. Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Maintenance Treatment in HIV/HBV-Coinfected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2021**; 86(4): 473-481.
  24. Chen GJ, Ho SY, Su LH, et al. Hepatitis C microelimination among people living with HIV in Taiwan. *Emerg Microbes Infect* **2022**; 11(1): 1664-1671.
  25. Machalek DA, Tao Y, Shilling H, et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **2020**; 20(11): 1302-1314.

計畫編號：MOHW111-CDC-C-114-000104

衛生福利部疾病管制署 111 年委託科技研究計畫

計畫名稱：

愛滋病毒感染者之慢性病整合型照護服務模式

年度/全程研究報告

子計畫主持人：孫幸筠

研究人員：洪健清、巫沛瑩、吳政信、張淑芳、劉玟君、蘇意青

執行期間：111 年 01 月 01 日至 111 年 12 月 31 日

## 中文摘要

關鍵字: 共病症、老年、衰弱症、愛滋病毒感染者

愛滋病毒感染者因抗反轉錄療法 (antiretroviral therapy, ART) 的廣泛使用而得以改善存活。根據許多研究觀察到，隨著年齡的增加與老化，年齡較大的感染者相較於感染者(如年紀>50歲 vs.年紀介於 40-49歲)，有較多的共病症，包括糖尿病、高血壓、慢性腎臟病，高血脂，及接下來會發生的心血管疾病等。衰弱(frailty)定義為生理狀況逐漸走下坡，其特徵為容易導致各種健康狀況變差的結果。

我們針對年紀大於或等於 45 歲的病患收集基本資料，資料收集時間從 2022 年 1 月 1 日至 2022 年 10 月 31 日為止。使用 REDCap 線上電子問卷-「未來 10 年內發生心血管疾病風險、身體活動自我效能評估及長照需求及現況調查」及 FRAIL scale 及體能及活動力評估量表。

生理資料收集包含生活習慣、家族病史、抗愛滋病毒藥物、接受其他藥物治療(包括降血壓藥物、降血脂藥物等)、過去病史、血脂肪(TG、T-CHO、HDL、LDL)、愛滋病毒量、CD4 淋巴球計數、飯前血糖(AC sugar)、糖化血色素(HbA1c)。同時鼓勵符合國健署之癌篩者參與癌症篩檢。總共有 1,144 (85.7%)人完成問卷調查，其中有 88 (7.8%)人完成 FRAIL scale 及體能及活動力評估量表。平均年齡為 54.2 歲，男性為 93.6% (N=1071)人，64.9%個案學歷是大學以上，68.7%是未婚者，36.1%是與家人同住者，職業別以服務業居多為 32.6% (N=373)，31.6%個案月收入達 5 萬(含)以上者。47.5%從未抽菸，身體質量指數(BMI)的平均值為 24.6，血液中 CD4 淋巴球計數的平均數為 663 (cells/ $\mu$ l)，100%的個案都有服用抗病毒藥物，愛滋病病毒量的平均值為 1.34  $\log_{10}$  (copies/ml)，其中有 51.1% (N=585) 有其他慢性病的共病，合併使用兩種慢性病藥物以上者為 23.4%

(N=268)，同時有看其他科別者為 16.9% (N=193)，共病情形以高血脂佔最多數為 37.7% (N=431)。

日常生活自我效能的運動量表中，輕度活動回答 10 分有自信完成者為 81-89%，中度的庭院工作、爬樓梯及上坡路段、中度休閒活動打球者，回答 10 分有自信完成者為 44-71%，費勁或重度的活動及家務則有 45-51% 的個案回答 10 分有自信完成。71.1% (N=813) 表示「知道知道政府有推廣長照 2.0 的服務，但內容不清楚」。70.5% (N=813) 表示「不知道該如何獲知安置機構或長照的相關資訊」，詢問「如果您發生失能(如肢體偏癱，無法自理日常生活時)，您希望誰可以長期陪伴照顧您？」回答「看護工」佔最多 50.3% (N=385)，詢問「如果您發生失能(如肢體偏癱，無法自理日常生活時)，需要長期被照顧，您會想要住哪裡？」回答「自宅」佔最多 62.8% (N=717)，57.6% (N=659) 的個案有規劃老年準備金，75% (N=858) 的個案從未有長期照顧失能者的經驗。

在完成問卷之後，我們也同時計算個案未來 10 年內發生心血管疾病風險(ASCVD)。在 1,144 完成問卷之個案，共有 828 人可以計算個案未來 10 年內發生心血管疾病風險(ASCVD)，我們將個案依風險發生百分比分成三組，在  $ASCVD \geq 10\%$  的個案相較於  $ASCVD < 10\%$ ，同時有共病者的比例較高、血糖、血脂、血壓也較高。

完成問卷的 1,144 人當中，符合癌症篩檢的人是 76.2% (N=872)，轉介至癌症篩檢之個案為 40.7% (N=355)，完成口腔篩檢者有 19.6% (N=872)，完成糞便潛血篩檢有 44.6% (N=327)，完成子宮頸抹片檢查有 6.0% (N=5)，完成乳房攝影檢查者有 10.1% (N=7)，以上完成篩檢者有 1 位經乳房攝影檢查有異常後轉介至門診切片檢查，發現乳癌。

使用 FRAIL scale 來評估受試者是否有衰弱症 (frailty) 之問題，共有

88 人完成，50% (N=44) 人顯示正常，44.3% (N=39) 人為衰老前期，5 人為衰老。簡短身體功能量表評估 (Short Physical Performance Battery, SPPB)，結果顯示測試者有 94.3% (N=83) 都是在 10 分以上。

## 前言

愛滋病毒感染者因為高效能抗反轉錄療法 (highly active antiretroviral therapy; HAART) 的廣泛使用而得以改善存活。根據統計，美國愛滋病毒感染者 50 歲以上所占比例，已經從 2001 年的 17% 上升到 2008 年的 31%。並且估計到了 2015 年，甚至會超過一半以上的比例<sup>11</sup>。根據台大醫院的研究調查顯示，年齡大於 50 歲的感染者相較於 40-49 歲的感染者有較多的共病症，包括糖尿病、高血壓、心血管疾病、高血脂<sup>1</sup>。另一個研究調查台灣愛滋病毒感染者心血管疾病的風險因子，研究結果發現年紀較長者、抽菸、血脂肪、血壓、血糖值較高者在未來 10 年內發生心血管疾病的風險較高<sup>2</sup>。在其他的國家研究人員開始觀察到愛滋病毒感染者因年齡的增加與老化，相繼發生的代謝相關併發症包括葡萄糖耐受不良 (glucose intolerance)、糖尿病與脂肪代謝異常，這些往往都是心血管疾病的危險因子之一<sup>3-5</sup>。感染者的老化相關議題也是需要值得關注，除了共病外還要考量到身體活動度及失能。有研究指出衰弱 (frailty) 是一個可以強而有力的預測死亡及共病的獨立因子<sup>20</sup>。

高效能抗反轉錄療法一方面雖然減少了愛滋病毒感染者的併發愛滋病，但從另一方面看來，許多愛滋病毒感染相關、而非愛滋病症候群的情形 (HIV-Associated Non-AIDS conditions, HANA) 卻有逐年增加的趨勢<sup>6</sup>。這些情況舉凡有：代謝疾病、糖尿病<sup>13</sup>、心血管疾病、肺部疾病、感染或非感染相關之癌症、愛滋病毒感染相關的神經認知疾病、骨質缺乏/骨質疏鬆<sup>14-16</sup>、肝硬化，以及腎臟病等等。目前而言，在一些研究裡也發現四分之一接受治療的病患有代謝症候群的情形<sup>17,18</sup>，感染者有骨質疏鬆的盛行率是非感染者的三倍，尤其是在有服用抗愛滋病毒藥物者<sup>19</sup>。我們已知，長期愛滋病毒感染會表現出許多類似老化的特徵，例如：有許多共病症 (包含

糖尿病、高血壓、心臟血管疾病、高血脂、腎臟疾病、骨質疏鬆等)<sup>7-11</sup>、多重藥物的使用、身體或認知方面的衰退、功能性下降、身體成分的改變，以及較容易受到壓力影響等等。長期下來，這些的慢性病會逐漸成為照護者、公共衛生的負擔，也是我們必須要持續關注的議題，所以我們需要發展愛滋病毒感染者與老化相關之共病症的整合型照護，以符合感染者臨床照護需求。

本研究的目的是建立愛滋病毒感染者之老化及共病症(衰弱、新陳代謝症候群、高血壓、心血管疾病、糖尿病、慢性腎臟病、癌症等)之篩檢評估策略、醫療衛教照護及共照管理模式。同時調查本院就醫感染者之長照需求比例及現況。

## 材料與方法。

1. 研究設計及方法: 橫斷性研究，本研究針對愛滋病毒感染者老化與共病症之風險因子做調查，並建立適合台灣感染者之老化及共病症篩檢評估策略及共照管理模式。
2. 研究對象:
  - (1). 持續在本院追蹤的個案中，針對年紀大於或等於 35 歲的病患收集基本資料
  - (2). 納入條件: 大於 45 歲以上於感染科門診追蹤之 HIV 感染患者
  - (3). 排除條件: 無法或拒絕提供知情同意者、無法操作問卷者，有急性感染症目前正於住院中治療者
3. 資料收集:
  - (1) 資料收集時間: 2022 年 1 月 1 日至 2022 年 10 月 31 日。
  - (2) 基本資料收集 (性別、年齡、危險因子、身高、體重、身體質量指數 (BMI)) 生活習慣(抽菸情形)、紀錄病患家族病史(糖尿病、高血壓)、抗愛滋病毒藥物、接受其他藥物治療(包括降血壓、降血脂及降血糖藥物)或使用其他藥品(多重藥物使用狀況)、共病狀況及共感染之狀況 (B、C 型肝炎)。
  - (3) 使用 REDCap 線上電子問卷進行問卷收集
  - (4) 血清資料收集: 血脂肪(TG、T-CHO、HDL、LDL)、飯前血糖(AC sugar)、糖化血色素(HbA1c)、愛滋病毒量、CD4 淋巴球計數。
  - (5) 符合國健署之癌篩條件者，即推薦個案去做篩檢，並做相關紀錄及後續追蹤陽性個案。
  - (6) 使用 FRAIL scale 來評估受試者是否有衰弱症 (frailty) 之問題。此工具可以評估自覺疲倦的時間比例、肌肉之抗力、有氧運動的能力、

是否有相關之共病症大於五項以上 (hypertension、diabetes mellitus、cancer、chronic obstructive pulmonary disease、coronary artery disease / myocardial infarction、congestive heart failure、asthma、arthritis、stroke、chronic renal failure)、以及體重減輕等。

(7) 體能及活動力評估:

1). 握力測驗 (使用 JAMAR 握力計)

a). 使用握力計 (JAMAR Hand Dynamometer PLUS+; Sammons Preston Inc., Bolingbrook, IL) 測量握力。

2). 簡短身體功能量表評估 (Short Physical Performance Battery, SPPB)

a). 立姿平衡：測量三種立姿，即雙腳合併站 (side-by-side position)、半前後站 (semi-tandem position)、雙腳前後站 (tandem position) 各 10 秒鐘以評估受測者之得分。

b). 六公尺行走測試：在正常速度下行走六公尺並計算秒速。每個受測者進行兩次，以較快的一次做為評分標準

c). 雙手抱胸從椅子上由坐姿站立 (每人重複五次)，

d). 以上三項加總則為受測者之總分 (最高為 12，最低為 3 分)。

(8) 以上評估結束，發現個案有符合以下之異常者:衰弱、新陳代謝症候群、高血壓、心血管疾病、糖尿病、慢性腎臟病之前兆，尚未符合疾病階段，即會給予適合的飲食、運動、生活習慣調整之相關衛教。

(9) 以上評估結束，發現個案有符合以下之診斷者:衰弱、新陳代謝症候群、高血壓、心血管疾病、糖尿病、慢性腎臟病、癌篩陽性者，已經符合疾病診斷者，即會轉介個案至相關科別協助後續的就醫，同時將個案的多科別就醫簡化(同一天就醫、抽血項目整併、就近就醫

等)並持續追蹤。

(10) 符合成人慢性病(含老年人)、慢性病處方箋每月 $\geq 2$ 次、特定專科(心臟、腎臟、腸胃、血腫)、經常性住院及多重慢性病患，與院內整合門診合作，共同建立照護流程，並加入共同整合照護群，預計建立愛滋病整合門診。

(11) 分析的資料的方法，單變項統計，變項是連續變數使用 t-test，變項非連續變數則使用  $\chi^2$  tests，多變項統計的方法則是使用羅吉斯回歸檢定方法， $P < 0.05$  才會考慮統計上是具有顯著意義，我們所有的統計都是使用 SAS (Version 9.3)。

## 結果

自 2022/1/1-2022/10/31 於本院就醫一次(含)以上之個案為 3,144 人，年齡 $\geq$ 45 歲者為 1,335 (45.5%)人，其中有 1,144 (85.7%)人完成「未來 10 年內發生心血管疾病風險、身體活動自我效能評估及長照需求及現況調查」之問卷調查，其中有 88 (7.8%)人完成 FRAIL scale 及體能及活動力評估量表。

完成問卷的 1,144 人，平均年齡為 54.2 歲，男性佔多數為 93.6% (N=1071)人，大學以上學歷者佔多數為 64.9% (N=742)人，未婚者佔多數為 68.7% (N=786)人，居住狀況以「與家人同住者」居多為 36.1% (N=412)人，職業別以服務業居多為 32.6% (N=373)，有 23.5% (N=269)者是無業或退休，月收入達 5 萬(含)以上者為 31.6% (N=362)。(表一)

抽菸狀況以從未抽菸者佔多數為 47.5% (N=543)，身體質量指數(BMI)的平均值為 24.6，血液中 CD4 淋巴球計數的平均數為 663 (cells/ $\mu$ l)，100%的個案都有服用抗病毒藥物，愛滋病病毒量的平均值為 1.34 log<sub>10</sub> (copies/ml)，三酸甘油脂(TG)平均值為 163 mg/dl、總膽固醇(T-CHO)平均值為 175 mg/dl、高密度膽固醇(HDL)平均值為 49 mg/dl、低密度膽固醇(LDL)平均值為 104 mg/dl、飯前血糖(AC sugar) 平均值為 98 mg/dl、糖化血色素(HbA1c)平均值為 5.7%。其中有 51.1% (N=585) 有其他慢性病的共病，合併使用兩種慢性病藥物以上者為 23.4% (N=268)，同時有看其他科別者為 16.9% (N=193)，共病情形以高血脂佔最多數為 37.7% (N=431)、高血壓為 26.2% (N=300)、糖尿病為 13.7% (N=157)。合併感染 B 型肝炎者為 16.1% (N=184)、C 型肝炎者為 13.3% (N=152)。(表一)

日常生活自我效能的運動量表中，1-5 項：1. 在室內行走、2. 做一些輕度的家務、3. 照顧自我的日常生活，例如吃飯、穿衣、洗澡和上廁所到戶

外、4. 在平地行走到下一個街口或巷口、5. 做一些中度的家務，例如使用吸塵器、掃地或提一些雜貨食品，回答 10 分有自信完成者為 81-89%，中度的庭院工作、爬樓梯及上坡路段、中度休閒活動打球者，回答 10 分有自信完成者為 44-71%，費勁或重度的活動及家務則有 45-51% 的個案回答 10 分有自信完成。(表二)

詢問「是否知道政府有推廣長照 2.0 的服務？」71.1% (N=813) 表示「知道，但內容不清楚」。進一步詢問「是否知道該如何獲知安置機構或長照的相關資訊？」70.5% (N=813) 表示「不知道」。65.4% (N=749) 的個案認為 65 歲以上為老年，其中有 32.7% (N=374) 者認為 70 歲以上才是老年。55.6% (N=636) 的個案預計自己可以活到 70 歲以上。詢問「如果您有住院需求時，是否有人可以陪伴照顧您」，61.5% (N=703) 的個案回答「是」，以伴侶佔最多 48.6% (N=338)，再來是兄弟姊妹 36.5% (N=254)。詢問「如果您發生失能(如肢體偏癱，無法自理日常生活時)，是否有人可以陪伴照顧您？」55.3% (N=633) 的個案回答「是」，以伴侶佔最多 47.8% (N=300)，再來是兄弟姊妹 32.2% (N=202)。詢問「如果您發生失能(如肢體偏癱，無法自理日常生活時)，您希望誰可以長期陪伴照顧您？」回答「看護工」佔最多 50.3% (N=385)，再來是伴侶 41.5% (N=318)。詢問「如果您發生失能(如肢體偏癱，無法自理日常生活時)，需要長期被照顧，您會想要住哪裡？」回答「自宅」佔最多 62.8% (N=717)，再來是安養機構 46.1% (N=527)，詢問「如果您發生失能時，您認為每個月將需要支出多少生活及照顧費？」回答「3-5 萬」佔最多 32.9% (N=376)，再來是 2-3 萬 30.5% (N=349)。詢問「您是否有規劃老年準備金？」，57.6% (N=659) 的個案回答「是」，其中有 55.9% (N=368) 回答以定期儲蓄的方式存錢，75% (N=858) 的個案從未有長期照顧失能者的經驗。(表三)

在完成問卷之後，我們也同時計算個案未來 10 年內發生心血管疾病風險(ASCVD)。在 1144 完成問卷之個案，共有 828 人可以計算個案未來 10 年內發生心血管疾病風險(ASCVD)，我們將個案依風險發生百分比分成三組，在  $ASCVD \geq 10\%$  的個案相較於  $ASCVD < 10\%$ ，同時有共病者的比例較高、血糖、血脂、血壓也較高。(表四)

符合國民健康署之 4 項癌症篩檢(口腔癌、大腸直腸癌、乳癌、子宮頸癌)，即推薦個案去做篩檢，並做相關紀錄及後續追蹤陽性個案。完成問卷的 1144 人當中，符合癌症篩檢的人是 76.2% (N=872)，轉介至癌症篩檢之個案為 40.7% (N=355)，完成口腔篩檢者有 19.6% (N=69)，完成糞便潛血篩檢有 44.6% (N=327)，完成子宮頸抹片檢查有 6.0% (N=5)，完成乳房攝影檢查者有 10.1% (N=7)，以上完成篩檢者有 1 位經乳房攝影檢查有異常後轉介至門診切片檢查，發現乳癌。(圖一)

使用 FRAIL scale 來評估受試者是否有衰弱症 (frailty) 之問題，共有 88 人完成，(0 分=正常 1-2 分=衰老前期 3-5 分=衰老)，50% (N=44) 人顯示正常，44.3% (N=39) 人為衰老前期，5 人為衰老。簡短身體功能量表評估 (Short Physical Performance Battery, SPPB)，以三種方式來評估分別為立姿平衡、六公尺行走、測試雙手抱胸從椅子上由坐姿站立 (三種加總後最高分為 12，最低為 3 分)，結果顯示測試者有 94.3% (N=83) 都是在 10 分以上。

在個案回診時，我們會在門診同時測量生理指標(血壓、體重)，看診醫師也會向個案解釋各項檢查的報告(抽血、胸部 X 光、腹部超音波、糞便潛血等報告)。若發現各項生理指標有異常者，血壓高於 130/90 mmHg 者，會衛教個案如何正確的量血壓的注意事項(休息 5 分鐘後、固定時間測量)，請個案回家後固定時間量血壓，並且記錄起來(寫在血壓記錄本子上

或紀錄在手機裡)，下次門診時將紀錄的數值帶來門診，若平時血壓都是高於 130/90 mmHg 者，就會開始加上降血壓的藥物，同時在門診衛教個案服用降血壓藥物的注意事項，同時也請個案一樣回家固定時間量血壓，並且記錄起來(寫在本子上或紀錄上手機裡)，待下次回診時，讓醫師參考降血壓藥物的效果，若在這期間有任何的不適，可以提早回診或是電聯個案管理師。

在測量體重時，若發現個案體重過重者，會詢問個案的飲食、運動、工作狀況。並給予相關減重的衛教，提醒個案維持體重的的重要性。醫師在門診解釋各項抽血數值(血脂、血糖、肝功能)若發現個案抽血報告有異常者 (TG>150 mg/dl、TCHO>200 mg/dl、LDL>130 mg/dl、HbA1C>5.7)會提醒個案目前的數值已達異常，則會請個案先飲食調整(少吃甜食、澱粉量要減少、少吃精緻食物、吃原型食物、多吃蔬菜)並且可以的話，運動量可以增加，依照個案的狀況(例如年紀較長者，會建議個案可以散步、走路，在家可以做的一些伸展運動)。若個案已經飲食調整，但血中的血脂狀況改善的有限，我們就會建議個案可以開始吃降血脂藥物，並請個案仍然要注意飲食。

問卷調查期間，我們在門診同時做了 73 位個案的衛教，20 位個案的高血壓衛教、15 位個案的三高衛教、25 位個案體重控制衛教。在住院個案有 5 位因為病情可能需要長照協助，3 位個案本身在住院復健後仍可以自理，則自行返家。1 位路倒之遊民，在經由治療後出院，第一次門診前因為又再次跌倒而住至其他醫院。1 位個案在住院期間由看護照顧，出院後家屬決定返家繼續自行申請外傭照顧，目前個案可以生活自理，仍需要其他人看顧以避免跌倒。

## 討論

此研究結果發現，收案的個案中有 51.1% (N=585) 有其他共病，有 23.4% (N=268) 同時合併使用兩種慢性病藥物，16.9% (N=193) 的個案同時有看其他科別，共病情形中以高血脂 37.7% (N=431) 佔最多數。計算未來 10 年內發生心血管疾病的風險，ASCVD $\geq$ 10% 機率的個案相較於 ASCV $<$ 10%，同時有共病者的比例較高、血糖、血脂、血壓也較高。

經由此次的調查，我們發現個案對於政府的長照內容是有達 7 成的人是有聽過但是不清楚內容是甚麼，也不知道該如何去搜尋相關資訊，在進一步詢問若有住院或失能的狀況有近 6 成的人回答有人可以照顧或陪伴，其中以伴侶居多(近 5 成)，但進一步詢問，失能後需要長期被照顧的話，希望誰來照顧，又以看護工居多(5 成多)，在調查個案長照相關問題時，個案都希望自己不要連累家人或伴侶，在為期兩年的 COVID-19 疫情之下，工作性質以服務業居多的個案，個案工作呈現不穩定，經歷經濟上萎縮，情緒壓力相對的較大，所以我們在與個案討論，了解現狀外，也同時給予個案相關的健康年老的知識(養成老年健康生活型態、健康促進生活型態、經濟維持概念、親友關係的修復及維持、保持正向樂觀思考等)。

今年因為 COVID-19 疫情，為因應中央政策之下擴床，本院住院病房很多都改為收治 COVID-19 個案之專責病房，同時醫療人員染疫狀況也逐漸增多，人力調派的吃緊。國民健康署之癌症篩檢也因為本院人力調派至疫苗門診、篩檢門診、專責病房，使得醫師人力無法常駐在癌篩中心做子宮頸癌篩檢，無法讓個案可以隨到隨檢查，必須掛號婦產科門診才能做篩檢，因此大幅減少個案去做篩檢的意願。個案也因為疫情的關係，停留在醫院的時間想要縮短，所以去做篩檢的意願也減少，在 9 月之後本院又開

始恢復醫師人力常駐癌篩中心，所以個案可以隨到隨做檢查的政策，我們也開始積極的衛教個案符合篩檢者就去做篩檢。

此研究有選擇性的限制，因為我們挑選年齡且在醫院門診場域上做問卷，個案可以親自到現場做問卷，在「日常生活自我效能的運動量表」中可能會高估個案的日常效能量表，在 FRAIL scale 完成問卷的個案也比較少，無法代表此族群現況。

## 結論與建議

個案對於長照的相關資訊，所知有限，且個案也自覺自己可能可以活到 65 歲以上，75% 的個案從未有長期照顧失能者的經驗，隨著個案年紀漸長，健康年老的知識及態度(養成老年健康生活型態、健康促進生活型態、經濟維持概念、親友關係的修復及維持、保持正向思考等)也逐漸的重要。68.7% 的個案是未婚者，雖然有 36% 的個案是與家人同住，但也有 30% 的個案是處於獨居的狀態。

首先，藉由此次的調查我們發現一般大眾對於長照的政策只是有聽過，而且其中有 70% 的個案是不清楚內容，所以建議政府應該要更積極的宣導及推廣長照的相關資訊，可以利用大眾傳播媒體或是網路通訊相關軟體宣傳，擴及並涵蓋所有年齡層的積極宣傳。

我們除了仰賴政府長照的政策上的改革外，對於臨床照護者，我們更應該要積極的為個案的老年健康做把關，建議：1.篩檢：要定期為個案做各項慢性病的篩檢，並且要記錄家族病史，抽菸狀況，生理指標包含血脂肪、血糖、血壓測量、體重測量，可以的話一年一次抽血相關的數值，以提早發現疾病及早做處置。2.介入：當個案的各項數值在疾病前期時，要給個案正確的知識衛教，並給予個案參與自己健康計畫的機會，讓他可以看到真實數據的改

變，並且讓他透過日常生活改變可以反轉或延緩進入疾病的階段，同時給予個案正向的鼓勵及思考。3.治療：在個案確診各項慢性病時，要積極給予相關藥物、注意事項的衛教並訂定短期目標，讓個案可以有依循的目標。4.轉介：當個案已經給予相關治療及衛教時，但各項生理數值無法改善時，要適當地轉介給其他的專科(心臟、腎臟、營養、復健等)。5.增加健康照護者的知能：我們正在面臨感染者年齡逐漸的增長，所要照顧的對象逐漸老化，面臨許多的慢性病，所以我們也要增加其他科別的照護知能，以應付未來其他疾病的相關議題。

對於感染者長照議題，應該也與一般大眾一樣，在評估失能的狀態後給予不同的長照需求，入住機構的年齡與感染者身分應該不衝突，感染者反而因為體內慢性發炎更會讓身體提早老化。

我們除了照護愛滋病的相關健康議題之外也應該要給予個案相關的健康年老的知識(養成老年健康生活型態、健康促進生活型態、經濟維持概念、親友關係的修復及維持、保持正向樂觀思考等)。與個案一起健康邁向年長的生活。

參考文獻：

1. Wu PY, Chen MY, Hsieh SM, et al. Comorbidities among the HIV-infected patients aged 40 years or older in Taiwan. *PloS one*. 2014;9(8):e104945.
2. Wu PY, Chen MY, Sheng WH, et al. Estimated risk of cardiovascular disease among the HIV-positive patients aged 40 years or older in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019, 52(4):549-555)
3. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Jan 2001;32(1):130-139.
4. Yarasheski KE, Tebas P, Sigmund C, et al. Insulin resistance in HIV protease inhibitor-associated diabetes. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. Jul 1 1999;21(3):209-216.
5. Group DADS, Friis-Moller N, Reiss P, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. Apr 26 2007;356(17):1723-1735.
6. Erlandson KM, Allshouse AA, Duong S, MaWhinney S, Kohrt WM, Campbell TB. HIV, aging, and advance care planning: are we successfully planning for the future? *Journal of palliative medicine*. Oct 2012;15(10):1124-1129.
7. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Dec 2011;53(11):1130-1139.
8. Vance DE, Mugavero M, Willig J, Raper JL, Saag MS. Aging with HIV: a cross-sectional study of comorbidity prevalence and clinical characteristics across decades of life. *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care : JANAC*. Jan-Feb 2011;22(1):17-25.
9. Oursler KK, Goulet JL, Crystal S, et al. Association of age and comorbidity with physical function in HIV-infected and uninfected patients: results from the Veterans Aging Cohort Study. *AIDS patient care and STDs*. Jan 2011;25(1):13-20.
10. Manrique L, Aziz M, Adeyemi OM. Successful immunologic and virologic outcomes in elderly HIV-infected patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. Jul 2010;54(3):332-333.
11. Ibrahim F, Hamzah L, Jones R, et al. Comparison of CKD-EPI and MDRD to estimate baseline renal function in HIV-positive patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the*

- European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Jun 2012;27(6):2291-2297.
12. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Topics in antiviral medicine*. Aug-Sep 2012;20(3):101-105.
  13. Lo YC, Chen MY, Sheng WH, et al. Risk factors for incident diabetes mellitus among HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy in Taiwan: a case-control study. *HIV medicine*. May 2009;10(5):302-309.
  14. Jones S, Restrepo D, Kasowitz A, et al. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. Jul 2008;19(7):913-918.
  15. Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Lo Y, Klein RS. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. *Aids*. Mar 12 2007;21(5):617-623.
  16. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *Aids*. Mar 10 2000;14(4):F63-67.
  17. High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. Jul 1 2012;60 Suppl 1:S1-18.
  18. Wu PY, Hung CC, Liu WC, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected Taiwanese patients in the era of highly active antiretroviral therapy: prevalence and associated factors. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. Apr 2012;67(4):1001-1009.
  19. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *Aids*. Nov 14 2006;20(17):2165-2174.
  20. Verheij E, Kirk GD, Wit FW, et al. Frailty Is Associated With Mortality and Incident Comorbidity Among Middle-Aged Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Negative Participants. *J Infect Dis*. 2020 Aug 17;222(6):919-928.

表一、個案基本資料

Characteristic	N=1144
Male, No. (%)	1071 (93.6)
Age, mean (SD), year	54.2 (7.5)
BMI, mean (SD)	24.6 (3.6)
CD4, mean (SD), cells/ $\mu$ l	663 (292)
HIV RNA load, mean (SD), log <sub>10</sub> copies/ml	1.34 (0.21)
Positive HBsAg, No. (%)	184 (16.1)
Positive anti-HCV, No. (%)	152 (13.3)
TG, mean (SD), mg/dl, N=1130	163 (126)
T-CHO, mean (SD), mg/dl, N=1127	175 (34)
LDL, mean (SD), mg/dl, N=951	104 (31)
HDL, mean (SD), mg/dl, N=859	49 (12)
AC glucose, mean (SD), mg/dl, N=959	98 (21)
HbA1c, mean (SD), % , N=961	5.7 (0.8)
Comorbidities, No. (%), Yes	585 (51.1)
1	336 (57.4)
2	169 (28.9)
$\geq 3$	80 (13.7)
Concurrent medications, No. (%)	268 (23.4)
同時看其他科別, No. (%)	193 (16.9)
Diabetes mellitus, No. (%)	157 (13.7)
Hypertension, No. (%)	300 (26.2)
Hyperlipidemia, No. (%)	431 (37.7)
Smoking status, No. (%)	
Never	543 (47.5)
Past	275 (24.0)
Current	326 (28.5)
Family history of Diabetes mellitus, No. (%)	447 (39.1)
Family history of Hypertension, No. (%)	701 (61.3)
Family history of CAD, No. (%)	257 (22.5)
Family history of Hyperlipidemia, No. (%)	497 (43.4)
Education level, No. (%)	
Primary school, No. (%)	41 (3.6)
Secondary school, No. (%)	99 (8.7)
High school, No. (%)	257 (22.5)
University school, No. (%)	563 (49.2)
Master, No. (%)	179 (15.6)
婚姻狀況, No. (%)	

未婚, n (%)	786 (68.7)
同居	67 (5.9)
已婚	190 (16.6)
離婚	67 (5.9)
喪偶	28 (2.5)
居住狀況, No. (%)	
獨居	306 (30.5)
與家人同住	412 (36.1)
與朋友同住	149, (14.8)
與伴侶同住	129 (11.3)
工作狀況, No. (%)	
軍警、公務人員	42 (3.7)
教育	59 (5.2)
商	224 (19.6)
工	127 (11.1)
醫療	21 (1.8)
服務業	373 (32.6)
無業，退休	269 (23.5)
月收入, No. (%)	
無收入	183 (16.0)
1 萬以下	34 (3.0)
1-2 萬	76 (6.6)
2-3 萬	217 (19.0)
3-5 萬	272 (23.8)
5-7 萬	211 (18.4)
7 萬以上	151 (13.2)

表二、日常生活自我效能運動量表

日常生活自我效能運動量表 (最低分為 0 分，最高分是 10 分)	10 分 No. (%)
在室內行走，例如在您的屋內行走？	10 (945, 82.6%)
做一些輕度的家務，例如擦拭、洗碗？	10 (958, 83.7%)
照顧自我的日常生活，例如吃飯、穿衣、洗澡和上廁所？	10 (1029, 89.9%)
到戶外，在平地行走到下一個街口或巷口？	10 (970, 84.8%)
做一些中度的家務，例如使用吸塵器、掃地或提一些雜貨食品？	10 (928, 81.1%)
做庭院工作，像是掃落葉、除雜草或操作電動割草機？	10 (799, 69.8%)
從事性活動？	10 (503, 44.0%)
爬一層樓梯或是走上一小段上坡路？	10 (817, 71.4%)
參與中度的休閒活動，例如打高爾夫球、保齡球、雙人網球、跳交際舞或投擲球？	10 (558, 48.8%)
參與費勁的活動，例如游泳、單人網球、足球、籃球、爬山、跑步？	10 (486, 42.5%)
做一些重度的家務，例如洗刷地板或搬移較重的家俱？	10 (586, 51.2%)
做短距離的跑步？	10 (524, 45.8%)

表三、長照之認知及現況調查

題目	N=1144, No. (%)
您知道政府有推廣長照 2.0 的服務嗎？	
不知道	245 (21.4)
知道，但內容不清楚	813 (71.1)
知道，且有使用過	86 (7.5)
您知道該如何獲知安置機構或長照的相關資訊嗎？	
不知道	807 (70.5)

您認為以年齡來區分，幾歲才是老年？	
45-50 歲	19 (1.7)
50-55 歲	31 (2.7)
55-60 歲	54 (4.7)
60-65 歲	291 (25.4)
65-70 歲	375 (32.8)
70 歲以上	374 (32.7)
您預計自己可以活到幾歲？	
45-50 歲	9 (0.8)
50-55 歲	11 (1.0)
55-60 歲	48 (4.2)
60-65 歲	149 (13.0)
65-70 歲	291 (25.4)
70 歲以上	636 (55.6)
如果您有住院需求時，是否有人可以陪伴照顧您？	
是	703 (61.5)
請問是誰？	
父母	86 (12.4)
兄弟姊妹	254 (36.5)
朋友	171 (24.6)
伴侶	338 (48.6)
其他	122 (17.5)
如果您發生失能(如肢體偏癱，無法自理日常生活時)，是否有人可以陪伴照顧您？	
是	633 (55.3)
父母	66 (10.5)
兄弟姊妹	202 (32.2)
朋友	113 (18.0)
伴侶	300 (47.8)
看護工	169 (26.9)
其他	93 (14.8)
如果您發生失能(如肢體偏癱，無法自理日常生活時)，您希望誰可以長期陪伴您？	
父母	32 (4.2)
兄弟姊妹	143 (18.7)

朋友	131 (17.1)
伴侶	318 (41.5)
看護工	385 (50.3)
其他	83 (10.8)
如果您發生失能(如肢體偏癱，無法自理日常生活時)，需要長期被照顧，您會想要住哪裡？	
自宅	717 (62.8)
其他家人的住宅	48 (4.2)
安養機構	527 (46.1)
其他	42 (3.7)
如果您發生失能時，您認為每個月將需要支出多少生活及照顧費？	
1 萬以下	71 (6.2)
1-2 萬	204 (17.8)
2-3 萬	349 (30.5)
3-5 萬	376 (32.9)
5-7 萬	102 (8.9)
7 萬以上	42 (3.7)
您是否有規劃老年準備金？(老年準備金是指未來老年時支應老年生活、長照、醫療開銷的費用)	
有	659 (57.6)
購買保險	311 (47.3)
投資理財	348 (52.9)
定期儲蓄	368 (55.9)
其他	45 (6.8)
您過去是否有長期照顧失能者的經驗	
沒有	858 (75.0)

表四、未來 10 年內發生心血管疾病(ASCVD)之風險評估

	ASVCD<5%	ASVCD 5-10%	ASVCD ≥ 10%	ALL
N, n (%)	409 (49.4)	216 (26.1)	203 (24.5)	828
Age, mean (SD)	50 (3.9)	54 (5.1)	62 (8.7)	54 (7.5)
Gender, n (%)				
Male	378 (92.4)	208 (96.3)	189 (93.1)	775

Female	31 (7.6)	8 (3.7)	14 (6.9)	(93.6) 53 (6.4)
Positive anti-HCV, n (%)	57 (13.9)	23 (10.6)	25 (12.3)	105 (12.7)
Positive HBsAg, n (%)	67 (16.4)	30 (13.9)	26 (12.8)	123 (14.9)
Smoking status, n (%)				
Never	247 (60.4)	72 (33.3)	67 (33.0)	386 (46.6)
Past	109 (26.7)	45 (20.8)	44 (21.7)	198 (23.9)
Current	53 (13.0)	99 (45.8)	92 (45.3)	244 (29.5)
Body mass index, mean (SD),	24.5 (3.6)	24.9 (3.5)	24.6 (4.0)	24.6 (3.7)
Diabetes mellitus, n(%)	15 (3.7)	26 (12.0)	73 (35.9)	114 (13.8)
Hypertension, n(%)	52 (12.7)	59 (27.3)	106 (52.2)	217 (26.2)
Hyperlipidemia, n(%)	30 (7.3)	77 (35.6)	102 (50.2)	352 (42.5)
Systolic blood pressure, mean (SD), mmHg	122 (15)	129 (14)	137 (19)	128 (17)
Diastolic blood pressure, mean (SD), mmHg	77 (11)	80 (10)	82 (15)	79 (12)
TG, mean (SD), mg/dl	139 (90)	181 (146)	198 (156)	165 (127)
T-cholesterol, mean(SD), mg/dl	172 (34)	177 (36)	173 (38)	174 (35)
HDL, mean(SD), mg/dl	52 (12)	47 (11)	45 (12)	49 (12)
LDL, mean (SD), mg/dl	104 (30)	106 (31)	101 (34)	103 (31)
Fasting glucose, mean(SD), mg/dl	92 (11)	98 (20)	107 (27)	97 (19)
HbA1c, mean (SD), %	5.5 (0.4)	5.7 (0.7)	6.1 (1.1)	5.7 (0.8)

圖一. 收案流程圖

此篩檢之分母為有填答問卷之個案，N=1144

Patients meeting the criteria for cancer screening (**n=872**)

1. Oral cancer screening: patients  $\geq 30$  years who was smoking and/or chewing betel nuts (n=352)
2. Cervical cancer screening: female patients aged 30-69 years (n=67)
3. Biennial colorectal cancer screening: patients aged 50-75 years (n=733)
4. Breast cancer screening: female patients aged 45-69 years (n=68)

與外院篩檢者合併，篩檢率為：41.2% (359/872)

Completion of cancer screening among patients who completed questionnaire interview, 40.7% (355/872)

Oral cancer screening  
19.6% (69/352)

Pap smear  
6.0% (5/67)

FIT screening  
44.6% (327/733)

Mammography  
10.1% (7/68)

Positive results  
7.4% (9/69)

Positive results  
2.5% (2/4)

Positive results  
7.7% (23/298)

Positive results,  
14.3% (1/7)

Follow-up completed,  
87.0% (8/9);  
Cancer, 0

Referred to  
gynecologists,  
100% (2/2)

Colonoscopy, 73.9% (17/23)  
Polyp, 4  
Tubular adenoma, 6  
Chronic inflammation, 1  
Hemorrhoid, 8

Follow-up completed,  
100% (1/1)  
Cancer, 1

衛生福利部疾病管制署 111 年委託科技研究計畫

計畫名稱：

愛滋病毒感染者抗藥性之監測與追蹤研究

年度/全程研究報告

子計畫主持人：孫幸筠

研究人員：洪健清、張淑媛、吳政信、張淑芳、劉玟君、蘇意青

執行期間：111 年 01 月 01 日至 111 年 12 月 31 日

## 壹、 中文摘要

目前，根據「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，愛滋病毒感染的本國病患皆可接受以一天一錠的三合一複方藥品抗病毒藥物(Single Tablet Regimen, STR)為第一線治療組合。目前使用的三合一複方錠劑中的第三種藥物分兩類，一類是非核苷酸衍生物的反轉錄酶抑制劑(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nNRTIs)，另一類是嵌合酶抑制劑(integrase strand transfer inhibitors, INSTIs)。根據我們過去兩年的研究結果，大部分患者的治療效果都很好，但是仍有少許病人可能因為在一開始感染時就得到抗藥性病毒株，所以發生治療失敗。本計畫首先分析 2021 年及 2022 年原生性抗藥性的盛行率。相較於 2020 年任一類藥物(22.06% vs. 12.17%； $P=0.04$ )及 nNRTI 類藥物(19.11% vs. 8.70%； $P=0.019$ )的原生性抗藥性盛行率，2022 年已明顯下降。接下來，根據抗藥性基因突變的分析結果，我們計算這些檢體對於三合一複方藥品抗病毒藥物的感受性 [genotypic sensitivity score (GSS)]。針對有三種成分的單一劑型藥物，3 分表示這個藥物仍十分有效，可抑制病毒；2.5 分以下，根據我們之前的研究顯示，對於 genetic barrier 比較低的藥物可能會有治療失敗的疑慮。依據目前規範建議使用的五種單一劑型藥物感受性分析，對於含 nNRTI 的 Atripla (TDF/FTC/EFV)、Odefsey (TAF/FTC/RPV)及 Delstrigo (TDF/FTC/DOR)具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 90.4%、95.7%及、99.7%。而對於含 INSTI 的 Triumeq (3TC/ABC/DTG)及 Biktarvy (TAF/FTC/BIC) 具有 2.5 分以上感受性的比例都是 97.2%。本研究結果證明，現行藥物，除了 Atripla 可能需要先進行抗藥性檢測之外，其它藥物在第一線使用時仍屬安全。

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

## (一) 前言

抗愛滋病毒藥物治療(antiretroviral therapy, ART)可有效控制愛滋病毒感染者的病毒量、提高病人的免疫力，以及大幅降低病患發生伺機性感染、腫瘤與死亡的風險。在四大類的抗病毒藥物中，非核苷類反轉錄酶抑制劑(nNRTIs)的基因障礙(genetic barrier)比較低，即其一個胺基酸的基因突變，例如 K103N，則會造成患者對於 nevirapine 及 efavirenz 兩種抗病毒藥物產生抗藥性。因此，在大量使用 nNRTIs 類藥物及資源有限國家，nNRTIs 中抗藥相關突變(RAM)的增長趨勢，會影響大多數病人第一線治療的成效。早期，在台灣大量使用 nNRTIs 時，我們也曾觀察到這樣的趨勢，並及時提出論述及發表論文提醒大家[1]。WHO 也在 2018 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。由於台灣抗藥性基因檢查不是很普及，治療前的抗藥性基因檢查可能會造成開始用藥的時機延後。如果要推動診斷立即治療，醫師在開立處方時，可能還無法得到 HIV 病毒抗藥性報告，而如何選擇一個安全有效的藥物是治療成功的重要考量。而根據台灣之前的抗藥性流行病學研究，nNRTIs 抗藥性盛行率在 8-14%之間[1-3]，因此，我們建議如果病人要立即服用以 nNRTIs 為基礎的第一線處方藥物時，應該在用藥前接受抗藥性基因檢測，以確保藥物治療的效果。

在 2016 年 6 月，台灣開始引進三個每天服用一次的一顆三合一單一錠劑抗病毒藥物(Single Tablet Regimen, STR)為第一線治療組合。單一錠劑抗病毒藥物的最大好處除了一天一粒方便使用外，因其藥物種類及劑量固定，所以病人不會因為像之前少服一或兩種藥物那麼容易產生抗藥性。因應世界衛生組織(WHO)發布最新愛滋治療指引，衛生福利部疾病管制署更參考 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 2020 年 12 月起生效。目前，根據「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，愛滋病毒感染之本國病患可選擇接受五種三合一單錠處方藥物(Single Tablet Regimen, STR)或是一種二合一的單錠處方為第一線治療組合。五種三合一單錠處方藥物包括 TDF/FTC/EFV (Atripla)、TAF/FTC/RPV(Odefsey)、TDF/3TC/DOR (Delstrigo)、ABC/3TC/DTG(Triumeq)、及 TAF/FTC/BIC (Biktarvy)；二合一的單錠處方為 DTG/3TC (Dovato)。這些複方藥物主要含有核苷酸反轉錄酶抑制劑(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)，並搭配非核苷酸衍生物的反轉錄酶抑制劑(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nNRTIs)，或是嵌合酶抑制劑(integrase strand transfer inhibitors, INSTIs)。這些第一線治療藥物中，除了 efavirenz 在我們之前於 2017 年針對台灣北部新開始用藥的感染者所進行的調查中，其抗藥性的比率相對高 (>10%) 之外，其它藥物抗藥性盛行率當時在台灣都是低於 10%。

此外，衛生福利部疾病管制署也積極推動診斷立即治療，希望可以提早達到 WHO-90-90-90 策略的後兩個 90。由於如果要推動診斷立即治療，醫師在開立處方時，可能還無法得到 HIV 病毒抗藥性報告，因此如何選擇一個安全有效的藥物是治療成功的重要考量。根據台灣之前的抗藥性流行病學研究，nNRTIs 抗藥性盛行率在 8-14%之間[1-3]。而根據之前我們在未曾接受治療的 HIV 病人的研究報告指出，對於任一類藥物具有抗藥性的比例為 19.5%；其中針對 PIs、NRTIs、nNRTIs 藥物的抗藥性基因型盛行率分別為 1.1%、4.8%、及 14.0%；對於 INSTIs 的抗藥性基因型盛行率為 1.8% (4/220)。對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型盛行率是 1.5%。因為 nNRTI 的抗藥性基因型盛行率在北部高達 14%，我們建議如果病人要服用

以 nNRTIs 為基礎的一天一顆的第一線處方藥物時(例如 TDF/FTC/EFV 及 TDF/FTC/RPV)，應該在用藥前接受抗藥性基因檢測，以確保藥物治療的效果。而進一步根據流行病學的模式研究指出，如果區域的抗藥性盛行率超過 10%，就不可能達到 WHO-90-90-90 策略的第三個 90 的目標。因此，愛滋病毒的抗藥性監測不僅可以協助臨床醫師在治療前及治療失敗時選擇適合的治療藥物，也可提供主管機關愛滋防治政策的參考。

## (二) 材料與方法

### 研究受試者納入條件及臨床資料收集

本計畫自2021/10/19至2022/10/06，共收集367件血清檢體做抗藥性基因檢測；其中188件為未接受抗愛滋病毒藥物的病人檢體，179件為治療失敗的血清檢體。

### 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( $pol1434A$ ) (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°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pol11343A (5'ATG CCA GAA ATA GCA GGG CCC 3') 和gag1196 (5'CTA GGT ACT ATG TCT GTT AGT GCT 3')。在50 µl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 µl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pol11236A (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*pol*2950A(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500μL 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500μL 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30-50μL 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3μL 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°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；*pol2950A*（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) [4]。

## 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

本計畫自 2021/10/19 至 2022/10/06，共收集 367 件血清檢體做抗藥性基因檢測；其中 188 件為未接受抗愛滋病毒藥物的病人檢體，179 件為治療失敗的血清檢體。在 188 件未接受抗愛滋病毒藥物的病人檢體中，扣除掉病毒量太低，無法檢驗的 24 支檢體及 9 支正在進行中的檢體，已完成 155 支檢體的抗藥性基因型分析。

以檢體收集的年度來分析原生性抗藥性的盛行率，2021 及 2022 年分別完成 212 件(203 件有反轉錄酶的基因定序；212 件有嵌合酶的基因定序)及 115 件(115 件有反轉錄酶的基因定序；111 件有嵌合酶的基因定序)檢體的分析。2021 年，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 18.23% (37/203)、0.99% (2/203)、7.88% (16/203)、10.34% (21/203)、3.77% (8/212)、及 0.49% (1/203)(圖一)。2022 年截至 10/6，所完成分析的檢體數量為 115 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(N=144)、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 12.17% (14/115)、0% (0/115)、4.35% (5/115)、8.70% (10/115)、3.60% (4/111)、及 0.87% (1/115)。2022 年跟 2021 年的原生性抗藥性盛行率的比較看起來，除了對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型的盛行率之外，都有降低的趨勢，雖然都不統計意義。值得注意的是，相較於 2020 年任一類藥物(22.06% vs. 12.17%； $P=0.04$ )及 nNRTI 類藥物(19.11% vs. 8.70%； $P=0.019$ )的原生性抗藥性盛行率，2022 年已明顯下降。其它對蛋白酶抑制劑、嵌合酶抑制劑藥物、及對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型的盛行率雖有變化，但是都不具統計學上的意義。就地理區域來

看，nNRTI 抗藥性比例，在 2020 年在各地約 20%左右，其中新北(28%，7/25)比較高，台大(19.23%，5/26)、桃園(18.75%，6/32)及南部(16.32%，8/49)次之。到 2022 年，新北(12%，3/25)有下降，但是還是相對比較高；桃園(10.42%，5/48)及南部(6.67%，2/30)次之，台大則沒有。不過，即使對於 nNRTI 抗藥性比例有明顯下降，這些病人所帶有的 nNRTI 抗藥性基因突變仍會造成對 nNRTI 類藥物的中度及高度的抗藥性，所以仍需持續追蹤監測。

仔細分析這些病人對各類藥物的抗藥性(圖二至圖四)，發現對 NRTI 類藥物，具高抗藥性的基因突變仍以對 FTC 具抗性的 M184V 突變為主，低度抗藥性的基因突變則是以對 AZT 具抗性的 T215 突變為主(圖二 A)。對 nNRTI 類藥物，具高抗藥性的基因突變仍以對 EFV 具抗性的 K103N 突變為主(圖三 A)。但是值得注意的是，相較於之前常出現的中度抗藥性基因突變組合(K103R+V179D)，最近幾年以(V106I+V179D)的組合出現比例變多，需要後續追蹤注意。對 INSTI 類藥物，主要是低度抗藥性的基因突變 E157Q 及 G163K/R 為主(圖四 A)，其它基因突變出現的盛行率仍低於 1%。

針對藥物的抗藥性程度分析，就 NRTI 類藥物來說，對 FTC 主要仍是高度抗藥性，2021 及 2022 年的比例分別為 3.45%及 2.61%，較 2019 年(0.86%)及 2020 年(0.74%)有明顯上升(圖二 B)。以 2021 及 2022 年相比較，對於 ABC (4.43% V.S. 1.74%) 及 AZT (3.94% V.S. 1.74%)的低度抗藥比例都有下降的趨勢。對 nNRTI 類藥物(圖三 B)，對 EFV 主要仍是高度抗藥性，但是跟 2020 年(10.29%)相比，2021 年(3.94%)及 2022 年(5.22%)的比例有開始下降的趨勢。對 EFV 的中度及低度抗藥性比例也明顯下降。對 RPV 這一個藥物，抗藥性的比例也下降一半，從 2020 年的 10.28%下降到 2021 年

的 5.42%及 2022 年的 4.34%。其它兩個藥物，ETR 及 DOR，抗藥性比例為 2-4%，都是低度抗藥性。所以如果使用含有 EFV 的藥物，建議還是先做抗藥性檢測，比較安全。對 INSTI 類藥物(圖四 B)，目前主要是對第一代 INSTI 類藥物，RAL 及 EVG，具有低度抗藥性，且整體抗藥性比例在 3.5% 左右，算是程度比較低的。對其它第二代 INSTI 類藥物，DTG，CAB, 及 BIC，抗藥性比例都是低於 1%，大多都是低度抗藥性。只有針對 CAB，在 2022 年出現一個高度抗藥的個案。

如果將每位病人的抗藥性基因突變依其對藥物感受性的程度給分，即 high-level resistance=0，medium-level resistance=0.25，low-level resistance =0.5，potentially resistance =0.75，susceptible =1，我們可計算得知這些突變對於三合一複方藥品抗病毒藥物的感受性，即為 Genotypic sensitivity score (GSS)。針對有三種成分的單一劑型藥物，3分表示這個藥物仍十分有效，可抑制病毒；2.5分以下，根據我們之前的研究顯示，對於 genetic barrier 比較低的藥物可能會有治療失敗的疑慮。依據目前規範建議使用的五種單一劑型藥物感受性分析，對於含 nNRTI 的 Atripla (TDF/FTC/EFV)、Odefsey (TAF/FTC/RPV) 及 Delstrigo (TDF/FTC/DOR) 具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 90.4%、95.7% 及、99.7% (圖五A)。而對於含 INSTI 的 Triumeq (3TC/ABC/DTG) 及 Biktarvy (TAF/FTC/BIC) 具有 2.5 分以上感受性的比例都是 97.2% (250/254) (圖五B)。此外，我們也將兩個含有兩種藥物的單一劑型藥物 Dovato (DTG/3TC) 及 Juluca (DTG/RPV) 納入分析，具有 1.5 分以上感受性的比例分別為 96.2% 及 97.1% (圖五B)。惟因目前沒有足夠的臨床使用資料，所以其分數代表的意義要再做進一步的研究觀察。

#### (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。目前在台大追蹤的服藥病人個案，治癒率都高於 95%以上。從整體的原生性抗藥性盛行率分析來看，相較於 2020 年，2021 及 2022 年的原生性抗藥性盛行率已開始有下降的趨勢。雖然目前只有任一類藥物(22.06% vs. 12.17%； $P=0.04$ )及 nNRTI 類藥物(19.11% vs. 8.70%； $P=0.019$ )的原生性抗藥性盛行率，在 2022 年已明顯下降；其它對蛋白酶抑制劑、嵌合酶抑制劑藥物、及對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型的盛行率雖有變化，但是都不具統計學上的意義。進一步分析得知，任一類藥物的抗藥性盛行率下降主要歸功於 nNRTI 類藥物的抗藥性盛行率的下降。從地理分布來看，nNRTI 抗藥性比例，在 2020 年在新北(28%，7/25)比較高，台大(19.23%，5/26)、桃園(18.75%，6/32)及南部(16.32%，8/49)次之。到 2022 年，新北(12%，3/25)有下降，但是還是相對比較高；桃園(10.42%，5/48)及南部(6.67%，2/30)次之，台大則沒有。我們將會繼續追蹤，以確定 nNRTI 類藥物的抗藥性已明顯往下。

根據抗藥性基因突變的分析結果，我們計算這些檢體對於三合一複方藥品抗病毒藥物的感受性[genotypic sensitivity score (GSS)]。針對目前規範建議使用的五種單一劑型藥物感受性分析，對於含 nNRTI 的 Atripla (TDF/FTC/EFV)、Odefsey (TAF/FTC/RPV)及 Delstrigo (TDF/FTC/DOR)具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 90.4%、95.7%及、99.7%。其結果與單一藥物的藥物抗性分析一致，即雖然跟 2020 年(10.29%)相比，2021 年(3.94%)及 2022 年(5.22%)的 EFV 高度抗藥性比例有開始下降的趨勢，但是這些突變對於 EFV 主要仍是具有高度抗藥性，所以相對而言，Atripla 相較於其它兩種 nNRTI 三合一複方藥品抗病毒藥物來說，在使用上比較需要小

心一點監測病人的臨床反應。至於含 INSTI 的 Triumeq (3TC/ABC/DTG)及 Biktarvy (TAF/FTC/BIC) ，因為其含有的 INSTI 類藥物都是屬於第二代的 INSTI 藥物，其抗藥性比例目前監測都是低於 1%，且多是低抗藥性，所以 2.5 分以上感受性的比例都是 97.2%，在目前使用上仍屬安全。但是值得注意的是，針對 CAB，在 2022 年出現一個高度抗藥的個案。所以後續還是要小心監測是否在大量使用 INSTI 類藥物後，其對於藥物的抗藥性比例是否會上升。

#### (五)建議與結論

1.根據 2022 年的資料顯示，任一類藥物(22.06% vs. 12.17%； $P=0.04$ )及 nNRTI 類藥物(19.11% vs. 8.70%； $P=0.019$ )的原生性抗藥性盛行率相較於 2020 年已明顯下降。

2. 依據目前規範建議使用的五種單一劑型藥物進行 GSS 分析，發現含 nNRTI 的 Atripla (TDF/FTC/EFV)、 Odefsey (TAF/FTC/RPV)及 Delstrigo (TDF/FTC/DOR)具有 2.5 分以上感受性的比例分別為 90.4%、95.7%及、99.7%；建議在使用現行 Atripla 藥物時，可以先做抗藥性檢測。而對於含 INSTI 的 Triumeq (3TC/ABC/DTG)及 Biktarvy (TAF/FTC/BIC) 具有 2.5 分以上感受性的比例都是 97.2%，所以目前使用相對安全。含有兩種藥物的 Dovato (DTG/3TC)及 Juluca (DTG/RPV) 具有 1.5 分以上感受性的比例分別為 96.2%及 97.1%，所以目前使用相對安全。

(六) 計畫重要研究成果及具體建議

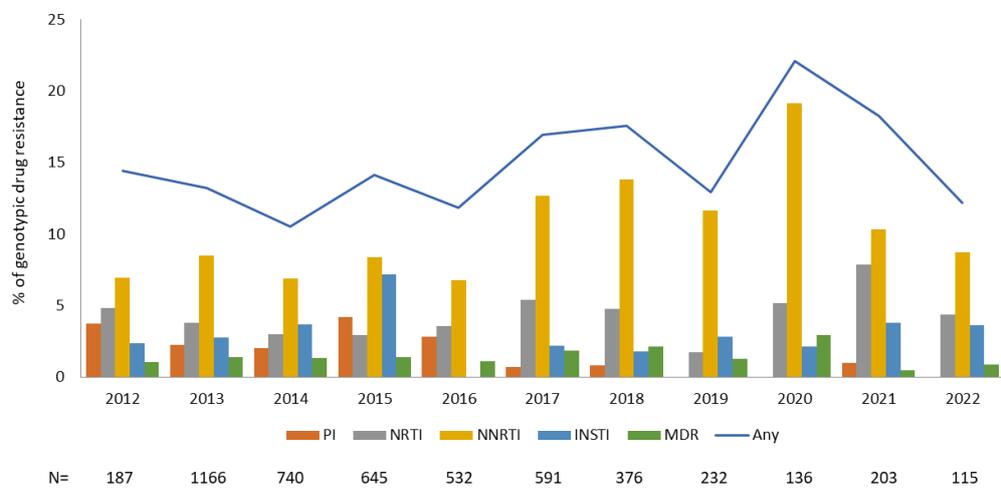
1. 與 2020 年相比，2022 年的任一類藥物(22.06% vs. 12.17% ;  $P=0.04$ )及 nNRTI 類藥物(19.11% vs. 8.70% ;  $P=0.019$ )的原生性抗藥性盛行率已明顯下降。
2. 目前規範建議使用的五種單一劑型藥物中，如果使用 Atripla 藥物時，建議要先做抗藥性檢測；其它藥物目前使用相對安全。

(七)參考文獻

1. Lai, C.C., et al., *Transmitted drug resistance of HIV-1 strains among individuals attending voluntary counselling and testing in Taiwan*. J Antimicrob Chemother, 2016. **71**(1): p. 226-34.
2. Chang, S.Y., et al., *Trends of antiretroviral drug resistance in treatment-naive patients with human immunodeficiency virus type 1 infection in Taiwan*. J Antimicrob Chemother, 2008. **61**(3): p. 689-93.
3. Lai, C.C., et al., *Trends of transmitted drug resistance of HIV-1 and its impact on treatment response to first-line antiretroviral therapy in Taiwan*. J Antimicrob Chemother, 2012. **67**(5): p. 1254-60.
4. 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.

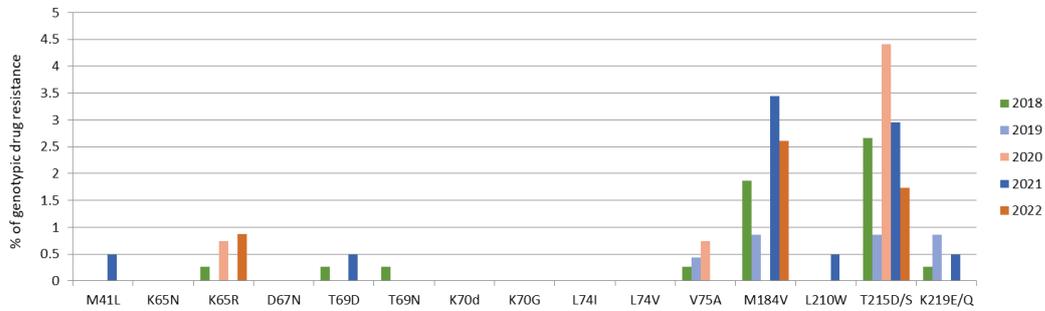
## (八)圖次

圖一 歷年原生性抗藥性盛行率

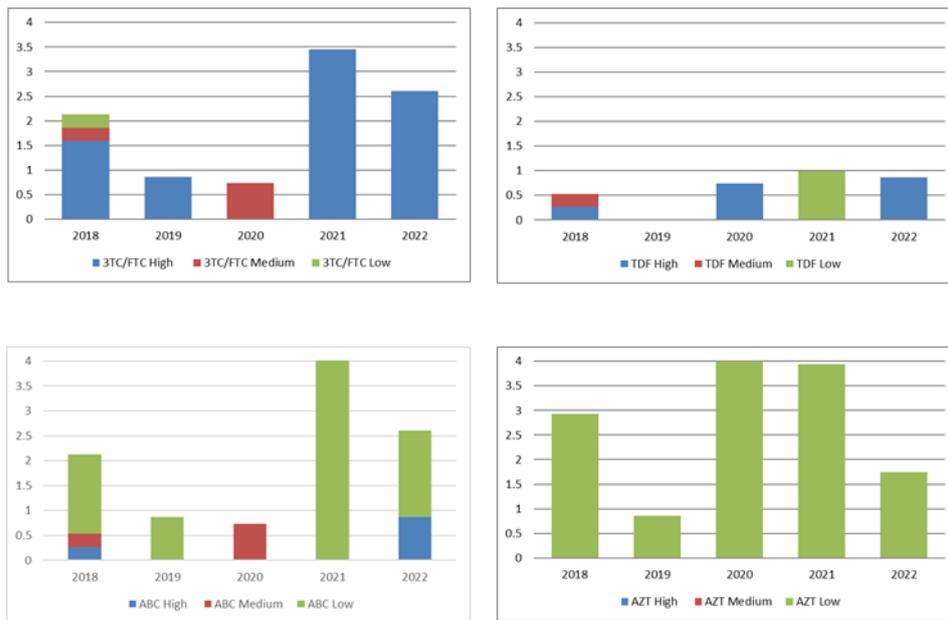


圖二 近五年核苷酸衍生物的反轉錄酶抑制劑(NRTI)抗藥性位點及原生性抗藥性盛行率造成該類藥物抗性程度變化分析

(A)NRTI 類藥物抗藥性位點變化趨勢

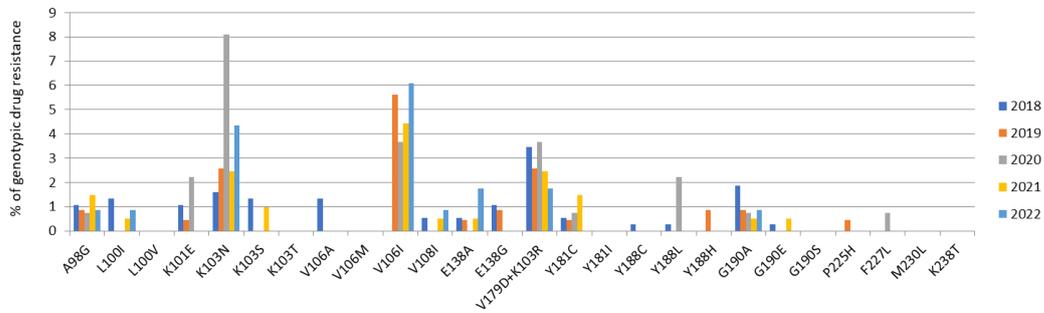


(B)NRTI 類藥物抗藥性程度分析

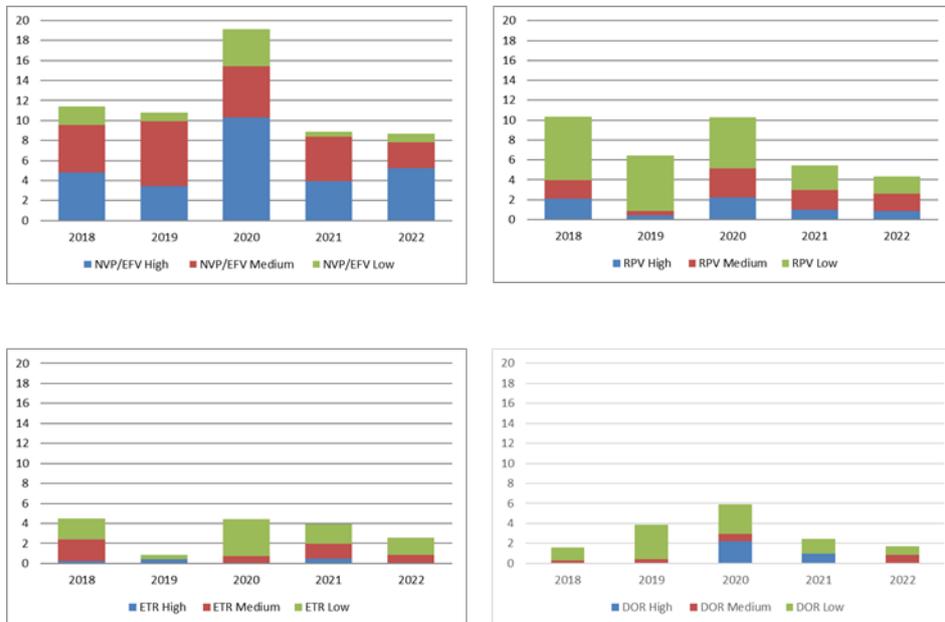


圖三 近五年非核苷酸衍生物的反轉錄酶抑制劑(nNRTI)抗藥性位點及原生性抗藥性盛行率造成該類藥物抗性程度變化分析

(A)nNRTI 類藥物抗藥性位點變化趨勢

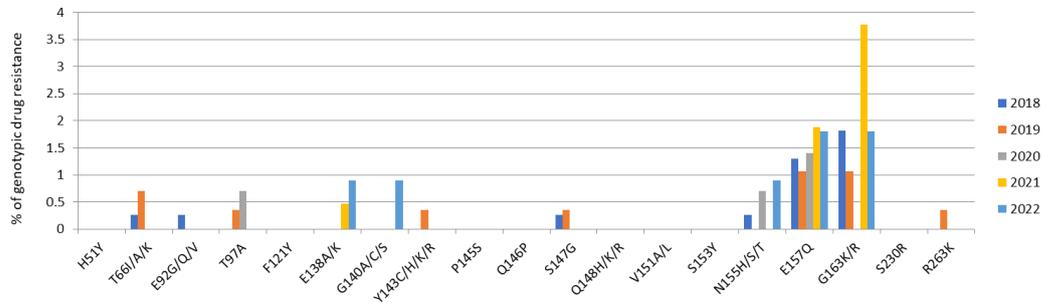


(B)nNRTI 類藥物抗藥性程度分析

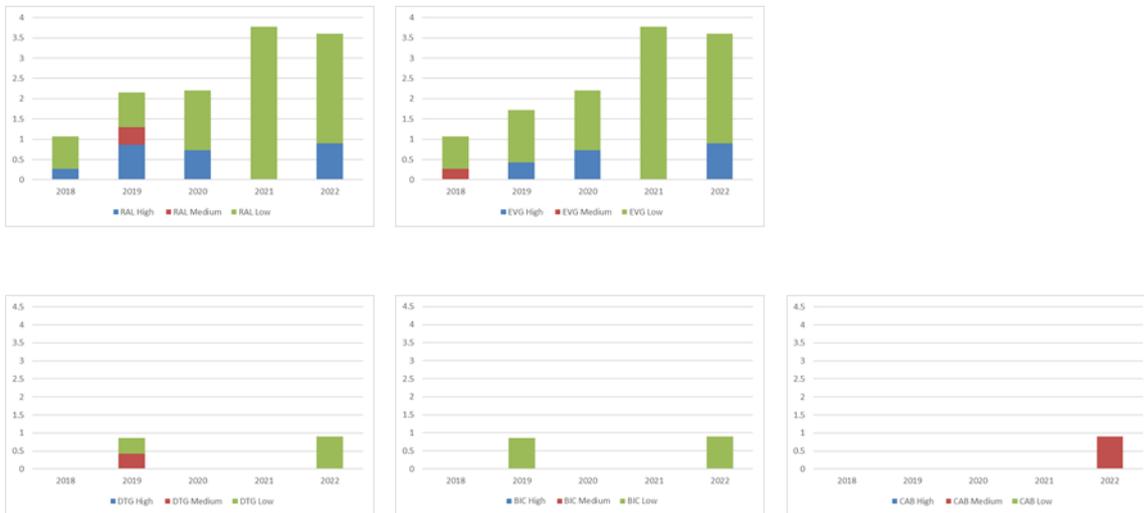


圖四 近五年嵌合酶(INSTI)類藥物抗藥性位點及原生性抗藥性盛行率造成該類藥物抗性程度變化分析

(A)INSTI 類藥物抗藥性位點變化趨勢

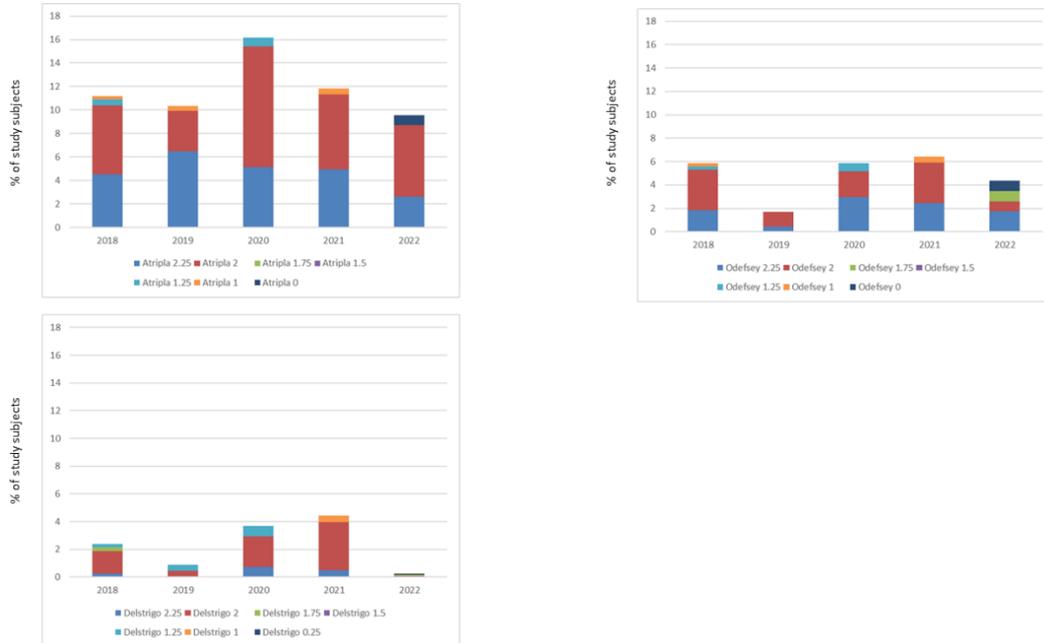


(B)INSTI 類藥物抗藥性程度分析

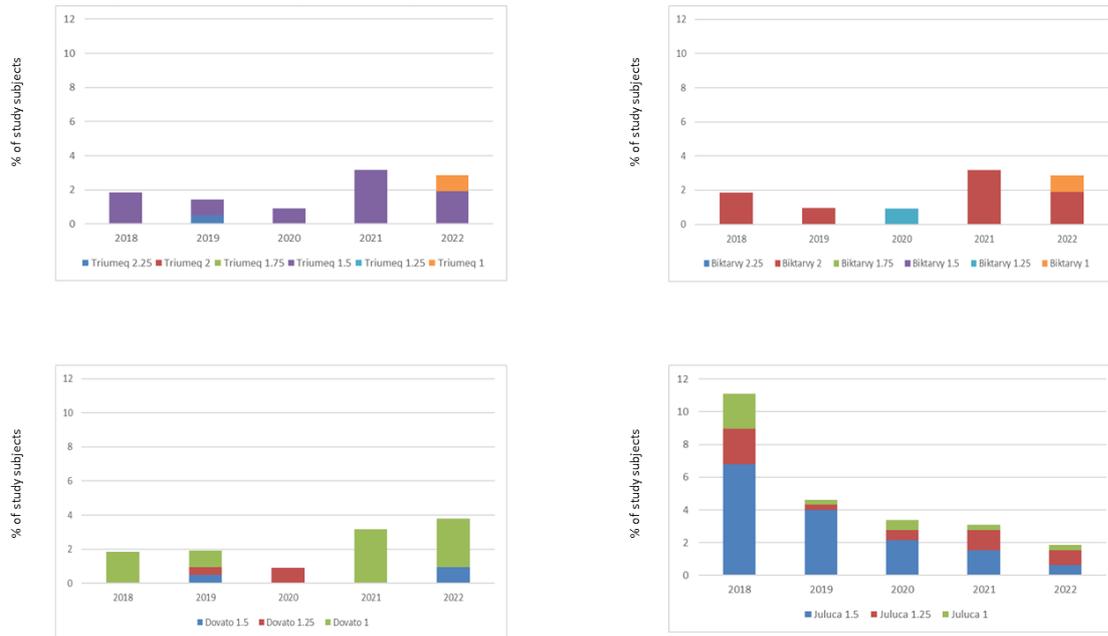


圖五 近五年原生性抗藥性盛行率造成藥物 GSS 變化分析

(A) 含有 nNRTI 類藥物的單一錠劑 GSS 變化分析



(B) 含有 INSTI 類藥物的單一錠劑 GSS 變化分析



計畫編號：MOHW111-CDC-C-114-000104

衛生福利部疾病管制署 111 年委託科技研究計畫

計畫名稱：

建立使用暴露前預防性投藥個案監測與管理介入模式之研究

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

子計畫主持人：劉旺達

研究人員：洪健清、孫幸筠、楊家瑞、郭錦樺、陳伶雅、林亞

亭、陳儒佑、吳政信、張淑芳、劉玟君、蘇意青

執行期間：111 年 01 月 01 日至 111 年 12 月 31 日

## 中文摘要

### 研究目的：

建立結合個案需求及性病衛教篩檢之 PrEP 個管師模式，並以問卷和採血卡等不同方式，評估院內使用愛滋事前預防投藥（Pre-exposure prophylaxis, PrEP）個案之服藥順從性，並結合個管師系統提供長期穩定之個案輔導模式。此外，因應未來 tenofovir alafenamide/emtricitabine（TAF/FTC）可能為新一代 PrEP 之處方，本計畫亦欲建立台灣本土之 TAF/FTC 服藥順從性以及藥物濃度之關聯性探討。

### 研究方法：

本計畫收案對象 20 歲以上，經 HIV combo test 篩檢陰性後加入，銜接匿名篩檢服務，提供個案一站式服務，降低就醫障礙，比照 HIV 感染者醫療照護模式，鼓勵 PrEP 使用者篩檢 ABC 型肝炎，提供預防保健及疫苗接種（A 型及 B 型肝炎、HPV 疫苗等）。依個案風險定期檢驗梅毒、肝炎等其他性病並提供治療及伴侶服務。收案後每三個月進行愛滋以及其他性病篩檢。PrEP 使用者回診時，以電子問卷詢問 PrEP 服藥狀況以評估服藥順從性以及 PrEP 使用狀況。如病患同意，我們針對回診前一周有使用過 PrEP 藥物者進行藥物濃度監測。

此外，針對新使用 BIC/TAF/FTC 的新診斷 HIV 感染者或是當作暴露後預防投藥的成年個案，分別於服藥後  $7\pm 2$  以及  $14\pm 2$  天時抽血，監測體內 TFV-DP 與 FTC-TP 濃度。

### 結果：

在個案管理模式分析中，本次資料納入 2022/5/16 - 2022/10/31 收案之 92 人。使用 PrEP 者服用方式以有需要再吃佔多數（85.4%），每日服藥者佔 14.6%。61.2% 個案在回診前 7 天內有使用過 PrEP。過去 3 個月曾發生

性行為 94.1%，性行為對象以同性為主 98.5%，肛交未完全每次皆正確使用保險套者為 73.0%。過去有任何性病者有 42 人，以梅毒、淋病、披衣菌為大宗。

本年度收案 45 位使用 PrEP 個案進行藥物濃度監測。每週服用劑量和採血卡 TFV-DP 與 FTC-TP 濃度呈現正相關性，隨著每週服用藥物顆數增加，也有效提高採血卡中兩個代謝物的濃度。根據服藥至抽血間隔在不同時間點之採血卡 TFV-DP 與 FTC-TP 濃度與劑量相關性之分布結果得知在未達到可能的藥物穩定期前，TFV-DP 和 FTC-TP 於服藥至抽血間隔 12 與 24 小時可呈現最佳之中度相關性。

針對新使用 Biktarvy(BIC/TAF/FTC)的個案，有 12 位進行藥物濃度監測，總共收集到 19 人次的檢體。其中 11 隻檢體為服藥開始第 7 天抽血，其餘為服藥開始第 14 天抽血檢體。將個案開始服藥第 7 天的血液檢體，與穩定使用 7 天 PrEP 藥物的個案進行採血卡藥物濃度比較，會發現使用含 TAF 處方的個案，服藥七天後檢測之 TFV-DP 濃度明顯比使用含 TDF 處方的個案低，至於 FTC-TP 則無差異。

結論：

PrEP 使用者搭配個管師制度進行，顯示出不俗的服藥順從性，不過不安全的性行為和性病仍是值得注意的問題，針對短期內使用 PrEP 的個案使用採血卡進行藥物濃度監測是個方便的方法。然而，若針對使用含 TAF 處方的藥物，採血卡進行濃度監測，TAF 濃度普遍偏低，恐無法確實表現服藥順從性。

前言：

後天免疫缺乏症候群（愛滋病，acquired immunodeficiency syndrome, AIDS）為全球很重要的公共衛生問題，國內目前受感染者已逾三萬名以上，是疾病管制署傳染病防治工作的重要課題。愛滋病為感染了人類免疫缺乏病毒（human immunodeficiency virus, HIV），此病毒會破壞人體原本的免疫系統，使病患的抵抗力降低，嚴重時則會導致死亡。此病毒主要透過血液或體液接觸傳染，傳染途徑多是經由不安全性行為導致。提倡安全性行為、固定性伴侶、不共用針頭等措施已實行多年，政府持續倡導安全性行為之重要性，並針對高危險群提供定期檢驗追蹤之醫療服務，但 2010 年至 2017 年間臺灣每年新診斷的愛滋病毒感染者仍然超過 2000 人。

隨著抗愛滋病藥物的發展及高效性抗愛滋病毒治療方法（highly active antiretroviral therapy, HAART）的發展，受愛滋病毒感染的病患可藉藥物獲得病情的控制。近年來幾個重要的研究都提出及早治療是預防愛滋病毒傳播的重要的公共衛生手段。然而 2010 年後，許多臨床研究陸續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，我國每年愛滋新診斷個案，也在推行 PrEP 後，觀察到下降的趨勢[1,2]。由於這些高風險族群並未真正感染愛滋病，不論是要求這些個案穩定回診追蹤，甚至要求遵循預防性服藥頻率為困難的任務。過去於臨床研究也發現，於使用暴露前預防藥物的個案，若發生突破性 HIV 感染，藥物順從性不佳為最主要的原因 [3]，若未按時服用預防性藥物，會大幅減低預防成效。早期通常仰賴個案主觀陳述或問卷填答用藥頻率，非客觀結果容易產生偏差，因此有必要測量藥物濃度作為客觀性服藥順從性的追蹤與評估。雖然目前透過測量 tenofovir（TFV）、emtricitabine（FTC）血中濃度可成功評估高風險族群服用藥物之順從性，但實際在藥

理作用機制上，TFV、FTC 會在細胞內轉換成被磷酸化之活性代謝物（tenofovir-diphosphate, TFV-DP 與 emtricitabine-triphosphate, FTC-TP），此代謝物才具有功能抑制病毒的反轉錄酶，進一步減少病毒增生。根據過去文獻指出這兩個活性代謝物在血液周邊單核球細胞（peripheral blood mononuclear cells, PBMCs）中有不同的藥物半衰期（TFV-DP：6.3 天；FTC-TP：1.6 天），因此 TFV-DP 和 FTC-TP 被建議可以分別用來評估長期及短期的藥物順從性 [4,5]。在 2012 年 Anderson 等人率先提出了活性代謝物建議的濃度範圍，這個研究收集了兩個臨床試驗的血液檢體（iPrEx trail；STAND study），探討周邊 PBMCs 內的藥物濃度和病人服藥順從性以及預防愛滋病毒感染成效的相關性。結果顯示當 TFV-DP 濃度維持在 16 fmol/106 PBMCs 相較於未服藥的病人可以降低 90% 感染風險，也指出每周服用 4 次或 7 次預防性用藥皆可以使 TFV-DP 濃度維持在 16 fmol/106 PBMCs 以上，因此建議至少維持每周 4 次的預防性用藥[6]。

近年來，有部分研究使用採血卡採樣（dried blood spot sampling, DBS）定量此二種活性代謝物的濃度。採血卡採樣有以下三大優點：大幅降低愛滋病毒在檢體運送途中的感染風險、免去病人定期回院抽血的困擾、增加藥物安定性、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 等人首次使用採血卡採樣測量 TFV-DP 的濃度[7]。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，若每日皆有服用，則濃度約為 1560 fmol/punch。同團隊隔年進一步指出將採血卡採樣測得的 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。此研究也建立了服藥頻率與TFV-DP的濃度相關性，包括：每週服用少於2次（小於349 fmol/punch）；每週服用2-4次（350-699 fmol/punch）；每週服用4-6次（700-1249 fmol/punch）；每週服用7次（大於1250 fmol/punch），此結果可作為服藥順從性與預防效果的評估[8]。2016年Zheng等人發表TFV、FTC、以及各自活性代謝物在採血卡採樣的測量方式，說明採血卡餘檢體存放提供的安全和穩定性，並提供了一個同時定量TFV-DP和FTC-TP的良好方法[9]。由以上敘述可知，利用採血卡測量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。

依需要時使用（on-demand or event-driven）暴露前預防性投藥的使用方式，最早由法國的IPERGAY study揭示其有效性，相對於每天服用的方式，依需要時服用PrEP的方式提供了更多的彈性，且在PrEP藥物價錢仍不低的現實中提供了一個較省錢的預防方式[10]。然而，依需要時使用PrEP的模式仍然可能發生使用者服藥順從性不佳的狀況，包含沒有在性行為發生前提早2-24小時吃藥，或是性行為後續兩天沒有依照醫囑服藥等狀況，儘管過去臨床試驗發現，針對服藥順從性不高的個案，on-demand PrEP依然可能可以降低愛滋感染風險[11,12]，針對目前主流以on-demand為主的服藥方式，勢必還是得重新思考針對服藥順從性的評估。針對on-demand PrEP的服藥順從性評估，則比每日服用更加困難，尤其在藥物濃度測量的實驗設計更不容易。Jongen等人針對使用on-demand PrEP的使用者，進行問卷和服藥後的採血卡追蹤，研究顯示on-demand PrEP在臨床試驗的架構下，超過八成的使用者在問卷的服藥順從性調查和藥物濃度的結果，顯示正確而有效的使用暴露前預防性投藥[13]。

此外，因應 tenofovir disoproxil fumarate / emtricitabine (TDF/FTC) 可能導致腎毒性和骨質疏鬆等風險，tenofovir alafenamide /emtricitabine (TAF/FTC) 在 DISCOVERY study 已顯示作為暴露前預防性投藥，有著不亞於 TDF/FTC 的預防效果，且在 96 週追蹤的腎臟、骨質以及其他代謝性相關併發症，TAF/FTC 的發生率比 TDF/FTC 低[14]。儘管目前還沒有有效的實證證明，TAF/FTC 也可以使用 on-demand 的服藥方式，然而，儘管目前台灣尚未引進 TAF/FTC 藥物，TAF/FTC 可能在未來成為暴露前預防投藥的另一選擇，提早建立本土的藥物代謝模型有其必要性。

本研究主要目的有二，一是針對 PrEP 使用者（不論每日使用或依需要時使用），建立個案管理模型，以問卷評估服藥順從性，並進行抽血檢測，建立問卷和體內藥物濃度之關係，以期未來可以提供更準確且客觀的方式讓臨床端評估病人服藥的順從性。由於本子計畫於 110 年度之實驗結果顯示受試者之回覆與服藥順從性有高度一致性，依據受試者回覆之用藥頻率，我們皆能成功在對應之檢體中定量其藥物濃度，並與國外文獻推論之服藥頻率與藥物濃度相似。另考量本子計畫之受試者返院參與臨床研究問卷收集時，並無抽血檢驗之需求，故在採集檢體上收集 300-400 人之血液檢體進行藥物濃度分析較為困難，所以擬以問卷調查為主，並以 30 人之藥物血中濃度測量反應母群體之代表性，作為服藥順從性之驗證。此外，我們欲利用使用 Biktarvy (BIC/TAF/FTC) 作為暴露後預防投藥，或是新診斷愛滋感染的個案，進行抽血檢查，建立本土對於服用含 TAF 藥物之藥物動力學模型。

## 材料與方法：

### [以個管師模式介入提供高風險族群高品質整合性服務]

1) 本計畫收案對象 20 歲以上，經 HIV combo test 篩檢陰性後加入，包含下列不同來源：

甲、於台大醫院或亞東醫院參與公費暴露前預防性投藥計畫個案

乙、於台大醫院自費使用暴露前預防性投藥計畫民眾願意加入個案管理追蹤者。

2) 個案招募

甲、感染者回診時鼓勵邀請陰性之性伴侶或配偶定期篩檢，如有意願即可轉介門診醫師評估預防性投藥。

乙、感染科性病就醫個案除依規定篩檢 HIV 外，提供安全性行為衛教及預防性投藥資訊。

丙、門急診及匿篩處事後預防性投藥（nPEP）個案就醫時評估個案風險行為，鼓勵使用事前預防性投藥。

丁、主動聯絡過去參加公費 PrEP 個案及自費 PrEP 個案，服合高風險行為評估標準者邀請個案及其 HIV 陰性伴侶或朋友參加。

3) 臨床個案服務：銜接匿名篩檢服務，提供個案一站式服務，降低就醫障礙。院內包含感染科醫師外，與大腸直腸外科、皮膚科、泌尿科、精神醫學、家醫科等。比照 HIV 感染者醫療照護模式，鼓勵 PrEP 使用者篩檢 ABC 型肝炎，提供預防保健及疫苗接種（A 型及 B 型肝炎、HPV 疫苗等）。依個案風險定期檢驗梅毒、肝炎等其他性病並提供治療及伴侶服務。

4) 口服 PrEP 使用方式：收案時瞭解個案欲採取的 PrEP 服藥方式與動機，依據個案的性行為模式與頻率給予適當的 PrEP 服用方式之建議。

甲、每日固定時間口服 1 錠 TDF/FTC。

乙、男性間性行為者採取依需要時使用(event-driven)服用方式：發生性行為前 2-24 小時服用 2 錠 TDF/FTC，服藥後的 24 小時與 48 小時各服用 1 顆 TDF/FTC，若連續發生性行為則持續每隔 24 小時服藥一次直至最後一次性行為後兩日。

5) 配合定期檢驗：以第四代 HIV combo test 檢驗確認個案未感染 HIV

甲、初次開藥前

乙、開始服藥後滿 1 個月

丙、後續每 3-6 個月直到計畫追蹤結束

6) 遠距個案管理諮詢服務：利用通訊軟體定期個案訪視及發送提醒訊息，非掛號來院就醫情境下個案亦可於上班時間利用通訊軟體與研究人員進行風險諮詢及檢驗服藥諮詢服務。

#### **[以問卷和採血卡方式客觀評估 PrEP 使用者體內藥物濃度]**

1) PrEP 使用者回診時，以本院臨床研究電子數據採集系統建立電子問卷，每位個案產生專屬之個人連結方式定期填答。問卷填答時程：初次收案 (baseline)、加入計畫 1 個月 (week 4)、3 個月 (week 12)、12 個月 (week 48)。本子計畫之問卷評估時間點設計為參考 Grinsztejn 等人於 2018 年發表的文獻，文獻評估 PrEP 服藥順從性的時間點為 week 4、week 12、week 24、week 36、week 48，且發現針對使用 PrEP 的年輕男性，於這些時間點評估的每週服藥顆粒數以及性伴侶人數達到統計上顯著差異。故本計畫參考這個研究的時間點評估服藥順從性。此外，這些時間點我們計畫連結個管系統，以簡訊或 Line 群組等方式提醒個案填寫，而問卷全部都電子化，希望藉由這樣的方式降低必須回診才可以填寫問卷的 barrier。問卷內容減述如下：

➤ 問卷時間點前四週之風險行為

甲、無套性行為比率: 0%/25%/50%/75%/100%

乙、性行為人數: 0 人/1-5 人/6-10 人/10 人以上

丙、性行為對象: 同性/異性/都有

丁、性伴侶 HIV 狀態 (可複選): 不明/HIV 感染者且病毒測不到/HIV 感染者但控制狀態不明/HIV 陰性且使用 PrEP/HIV 陰性但未使用 PrEP

戊、是否診斷性傳染病: 否/是[梅毒/淋病/C 型肝炎/披衣菌/菜花/其他]

➤ 服藥評估(過去 4 週是否服用 PrEP)

甲、最近一次服藥日期

乙、最近一次服藥方式: (1)每日一次[過去 4 週忘記服藥天數]; (2) 依需要時使用[正確性行為前 2 顆後續每 24 小時 1 顆至性行為後兩天/忘記事前服藥/忘記事後服藥]; (3)混合模式[過去 4 週服藥顆數\_\_\_\_\_顆]

丙、過去 4 週有無副作用: 否; 是, [頭痛/噁心/腹瀉/無力/腎功能受損/其他](可複選)

丁、過去 4 週是否改為使用暴露後預防性投藥: 否; 是, [服藥開始日期]

2) 若個案回診時前有服用過超過兩顆 TDF/FTC, 經個案同意, 進行抽血檢測藥物。並以統計分析, 問卷結果和客觀藥物濃度之間之關係性。

4) 藥物濃度檢測方法流程:

1. TFV-DP、FTC-TP 於採血卡濃度之測量方法:

本研究將以下列條件為起始條件進行方法優化與實際 DBS 檢體評估。惟採血卡雖亦可提供與受試者自行點血, 但檢體之品質包含血液體積控制、樣品保存、是否受到汙染等情況將難以評估, 且須考慮部分受試者或許不願意自行採血。未來如欲發展由 PrEP 使用者自行採檢檢體並寄回醫院進行檢測之模式, 必須先進行實驗驗證以確認方法之正確性與準確性。因

此，為避免其他因素影響藥物定量分析的正確性，故本子計畫仍擬定由醫院以及專業之分析實驗室進行採檢與分析。方法詳述如下：

#### I. DBS 檢品處理方式：

a. 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。

b. 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。

#### II. UHPLC 系統

a. 儀器：包含自動注射器 (autosampler，設定於 4  $^{\circ}$ C)、梯度幫浦 (gradient pump)、恆溫箱 (設定於 40  $^{\circ}$ 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  $\times$  100 mm, 1.8  $\mu$ m, Waters, Milford, MA, U.S.A.)。

c. 移動相 (mobile phase):

A 相：0.1% formic acid in de-ionized water (DI)

B 相：Acetonitrile (含 0.1% formic acid)

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<sup>-1</sup>

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<sup>-1</sup>，霧化器壓力 45 psi，鞘流氣溫度 325°C，鞘流氣流速 11 L min<sup>-1</sup>，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

III. 分析方法之品管：

QC 樣品將安插於分析檢體評估分析方法之精密度(precision)與準確度(accuracy)，每十筆分析樣品將安插一筆 QC 樣品，精密度應小於 15% relative standard deviation, 準確度應介於 85-115%。

2. 定量 TFV-DP 與 FTC-TP 於採血卡中的濃度：以上述優化條件定量採血卡之 TFV-DP 與 FTC-TP 濃度。

**[以新使用 Biktarvy 之個案監測體內藥物 TFV-DP 以及 FTC-TP 濃度]**

1) 本計畫收案對象 20 歲以上，由於此部分收案為初步建立服用含 TAF 藥物之濃度測量的觀察性研究，因此，並無比較不同組別間的藥物濃度差異之設計，故無相關統計人數之需求。此外，TAF 的藥物濃度監測於國外已有部分研究，關於藥物濃度或藥物動力學之研究，sample size 於國外的研究亦為 20-30 人以內，因此本計畫設定為 15-25 人。包含下列來源：

甲、過去四週內並無使用任何抗愛滋病毒藥物，並計畫開始使用 Biktarvy (BIC/TAF/FTC) 作為暴露後預防投藥者。

乙、過去四週內並無使用任何抗愛滋病毒藥物，因新診斷愛滋病毒感染，欲使用 Biktarvy 作為抗愛滋病毒處方者。

2) 收案對象分別於服藥後  $7\pm 2$  以及  $14\pm 2$  天時，於當天服藥前抽血，監測體內 TFV-DP 與 FTC-TP 濃度。

3) 藥物濃度測量方式同上述。

## 結果

### [以個管師模式介入提供高風險族群高品質整合性服務]

自 2022 年 5 月本院 IRB 審查通過開始收案，本次資料分析納入 2022/5/16 - 2022/10/31 收案之 92 人（共 136 人次）。

個案基本資料(Table 1)如下：教育程度為大專以上居多（91 人，98.9%），全職工作（71 人，77.2%），每月平均收入 3 萬至 5 萬以下（42 人，45.7%），未曾抽菸（75 人，81.5%），有 3 位(3.3%)是 B 型肝炎帶原者，有 72.8%的人曾在加入研究前 3 個月內有使用過 PrEP，有 2 位為自費 nPEP 個案結束後才改開始使用 PrEP 並加入研究。

問卷分析中，有 26 人是過去從未服用過 PrEP，研究過程中也有 7 位在研究後三個月內皆未使用 PrEP。使用 PrEP 者服用方式以依需要時使用方式佔多數（85.4%），每日服藥者佔 14.6%。61.2%個案在填寫問卷前 7 天內有使用過 PrEP。

過去 3 個月曾發生性行為 94.1%，性行為對象以同性為主 98.5%，性行為方式口交 103 人次（80.5%）及肛交 115 人次（89.8%）；肛交未能每次正確使用保險套者仍達 73.0%。

在每日服藥的個案中，自述過去四週沒有忘記服藥者 60.0%，忘記 1 顆佔 26.7%。依需要時才使用的個案中，有 97.7%自述服藥正確無遺漏；另外劑量吃錯者佔 2.3%，多為超過性行為前 24 小時便服用 PrEP 為，或性行為後未吃滿連續兩天的劑量。目前沒有個案因漏服暴露前預防投藥改為使用暴露後預防投藥，也沒有個案後續檢驗出愛滋病毒感染。

服用 PrEP 有副作用者佔 16.5%，皆是依需要時才使用的個案。副作用包括頭痛（17.6%）、噁心或想吐（70.6%）、腹瀉（17.6%）、頭暈（11.8%）、想睡（5.9%）及無力（5.9%）。

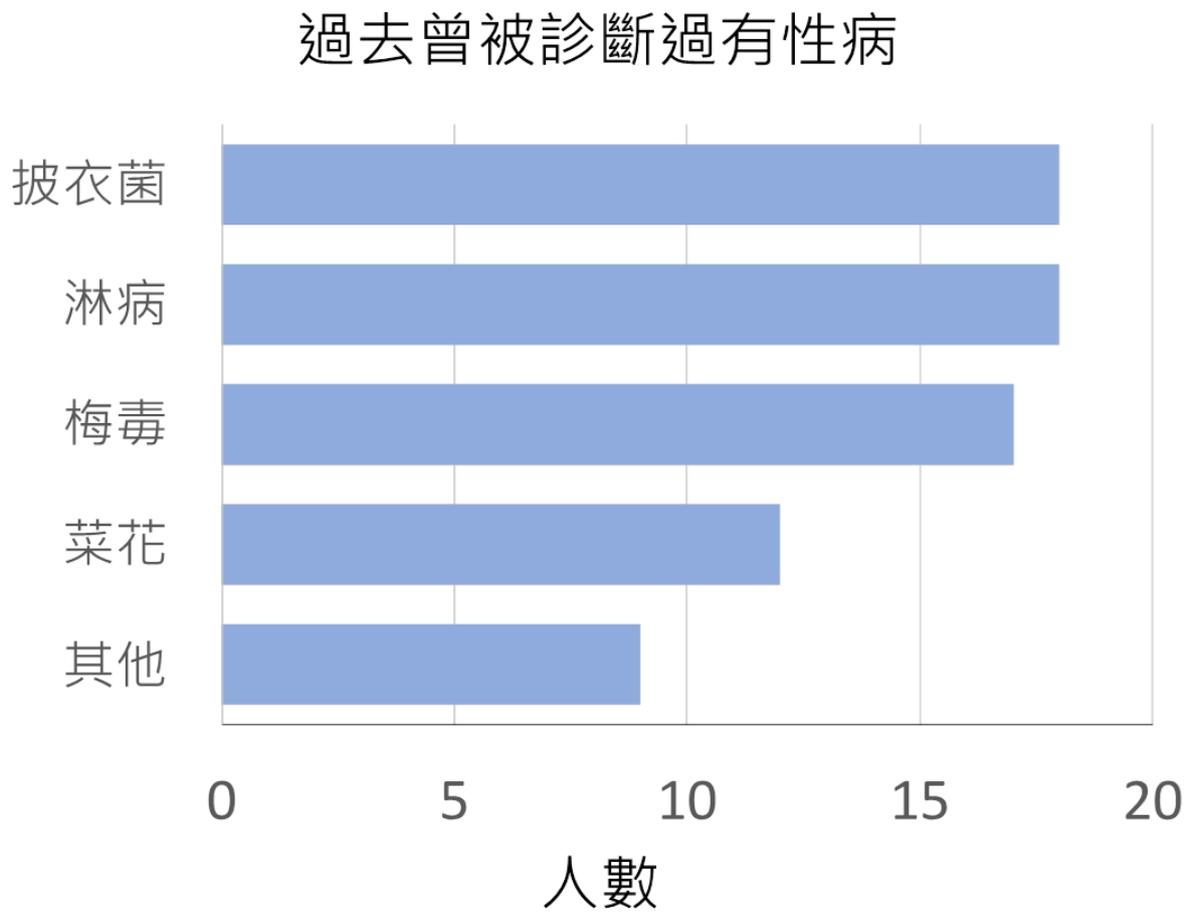
追蹤期間發現有性病症狀佔 16.2%，症狀包含：解尿困難、尿道灼熱、疼痛；尿道口有膿或是黃色分泌物；生殖器或肛門長出似小花叢狀的凸出物；手掌或腳掌長紅斑；全身曾冒出紅疹；莫名持續間斷發燒；不明原因的拉肚子等。

過去有任何性病者 42 人(Figure 1)，包含梅毒 (23.0%)、淋病 (24.3%)、菜花 (16.2%)、披衣菌 (24.3%)、生殖器皰疹 (1.4%) 及 *Ureaplasma urealyticum* 感染 (9.5%)。

Table 1. 公費 PrEP 參與問卷填寫受試者基本資料

	個案數	百分比
總人數	92	
教育程度		
博士	2	2.2%
碩士	20	21.7%
學士	65	70.7%
專科	4	4.3%
高中(職)	1	1.1%
職業		
全職工作	71	77.2%
兼職工作	3	3.3%
學生	14	15.2%
無業	4	4.3%
收入		
3 萬以下	23	25.0%
3 萬至 5 萬以下	42	45.7%
5 萬至 7 萬以下	15	16.3%
7 萬以上	12	13.0%
吸菸史		
目前有吸菸	13	14.1%
過去有吸菸，已戒菸	4	4.3%
未曾吸菸	75	81.5%
初次納入時前三個月內 PrEP 使用情形		
未服用	25	27.2%
每日一次	9	9.8%
有需要再吃	58	63.0%
B 型肝炎帶原者	3	3.3%

Figure 1.



**[以問卷和採血卡方式客觀評估 PrEP 使用者體內藥物濃度]**

本計畫皆收案於臺大醫院，總共收案 45 位使用 PrEP 之個案。個案平均年齡為 30.2 歲，皆為男性，平均 Body Mass Index (BMI) 為 23.8 kg/m<sup>2</sup>，個案基本資料如 Table 2。其中 5 位個案抽血前一周內曾服用 1-3 顆藥物；25 位個案抽血前一周內曾服用 4-6 顆藥物；15 位個案抽血前一周內每日使用 PrEP。

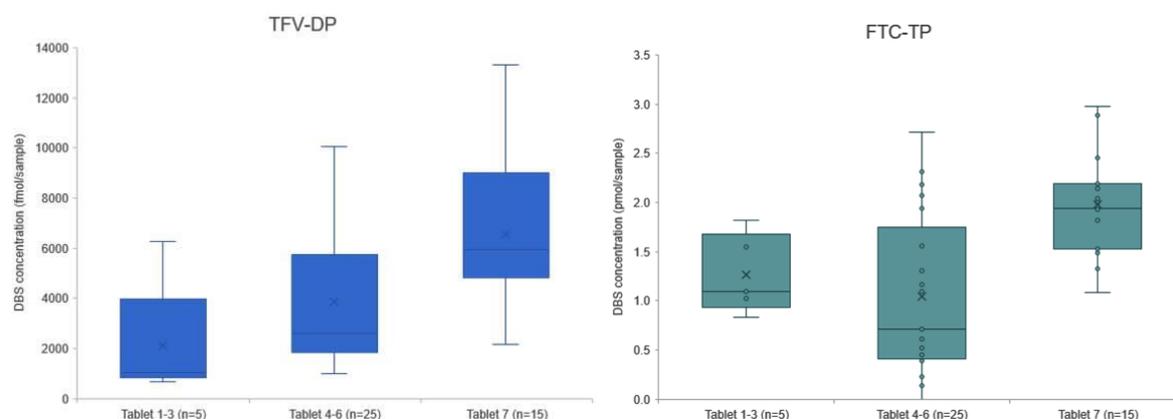
Table 2. 參與 PrEP 藥物濃度與問卷填寫之個案基本資料

Characteristics/Dose Category	1-3 tablets (33%) (N=5)	4-6 tablets (67%) (N=25)	7 tablets (100%) (N=15)
Male (%),n	5 (100.0)	25 (100.0)	15 (100.0)
Age (±SD),yr	27.8 (±3.4)	30.4 (±4.9)	30.7 (±6.8)
Height (±SD),cm	174.2 (±2.6)	172.4 (±5.7)	173.4 (±5.0)
Weight (±SD),kg	66.8 (±6.3)	70.7 (±12.8)	73.7 (±8.7)
Body Mass Index, BMI (±SD), kg/m <sup>2</sup>	22.1 (±2.7)	23.7 (±3.5)	24.6 (±3.2)
Bachelor's degree or above level (%),n	5 (100.0)	22 (88)	12 (80.0)
Student/between jobs (%),n	1 (20.0)	3 (12.0)	2 (13/3)
Smoking (%),n			
never	5 (100.0)	19 (76.)	11 (73.3)
quit	0 (0.0)	4 (16.0)	0 (0.0)
ongoing	0 (0.0)	2 (8.0)	4 (26.7)
Side effect (%),n/N			
nil	5/5 (100.0)	17/25 (68)	11/15 (73.3)
fatigue	0/5 (0.0)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
skin rash	0/5 (0.0)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
diarrhea	0/5 (0.0)	2/25 (8.0)	1/15 (6.7)
headache, dizzy,insomnia	0/5 (0.0)	2/25 (8.0)	1/15 (6.7)
vomit	0/5 (0.0)	3/25 (12.0)	2/15 (13.3)
others	0/5 (0.0)	3/25 (12.0)	1/15 (6.7)

Concomitant in recent 3 months (%),n			
nil	5 (100.0)	23 (92.0)	14 (93.3)
Hypnotic	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (6.7)
Missed medicine/ wrong medication in recent 3 months (%),n	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (6.7)
Ever STD (%),n	5 (100.0)	13 (52.0)	10 (66.7)
Sexual partner with STD in recent 3 months (%),n	1 (20.0)	2 (8.0)	1 (6.7)
Condomless anal sex (%),n	4 (80.0)	15 (60.0)	9 (60.0)
Condomless oral sex (%),n	4 (80.0)	13 (52.0)	9 (60.0)
TFV-DP mean concentration (fmol/sample)	300.5	542.7	920.3
FTC-TP mean concentration (pmol/sample)	1.9	1.6	3.0

藥物濃度的部分，由 Figure 2 的結果可得知每週服用劑量和採血卡 TFV-DP 與 FTC-TP 濃度呈現正相關性，隨著每週服用藥物顆數增加，也有效提高採血卡中兩個代謝物的濃度。

Figure 2.每週服用不同劑量之 PrEP 個案的採血卡 TFV-DP 與 FTC-TP 濃度分布。



而由 Figure 3 的結果顯示服藥至抽血間隔在不同時間點之採血卡 TFV-DP 與 FTC-TP 濃度與劑量相關性之分布結果，由結果得知在未達到可能的藥物穩定期前，TFV-DP 於服藥至抽血間隔 12 與 24 小時可呈現最佳之中度相關性，R2 分別為 0.5741 與 0.5505。而 FTC-TP 因半衰期較短，服藥至

抽血間隔 12 與 24 小時可呈現最佳之中度相關性，R2 分別為 0.5678 與 0.3375。

Figure 3.服藥至抽血間隔為 12-24 小時之採血卡 TFV-DP 與 FTC-TP 濃度分布。

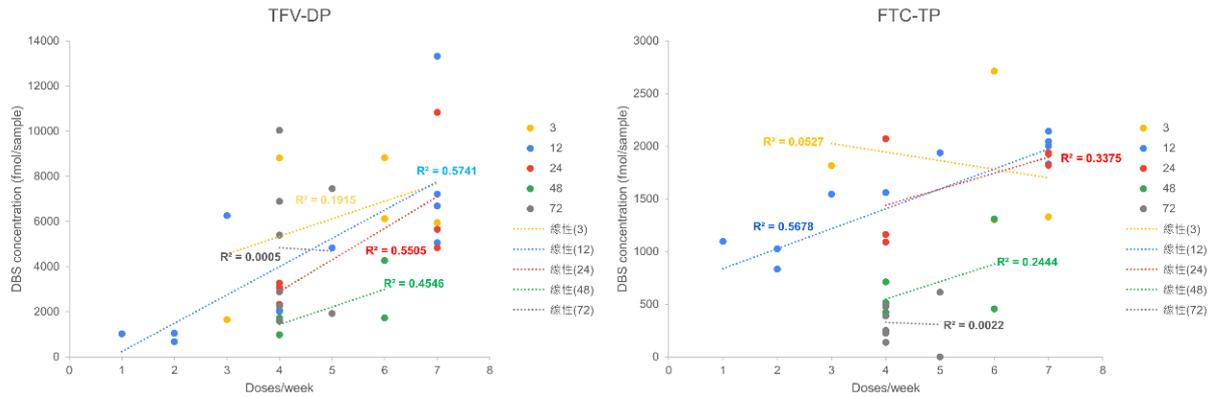


Figure 4 為篩選出服藥至抽血間隔為 12-24 小時之個案共 17 位，並建立濃度分布圖。由結果可得知在這個抽血時間間隔的個案中，TFV-DP 與 FTC-TP 的濃度與服藥頻率呈現中度相關性。

Figure 4.服藥至抽血間隔為 12-24 小時之採血卡 TFV-DP 與 FTC-TP 濃度分布。

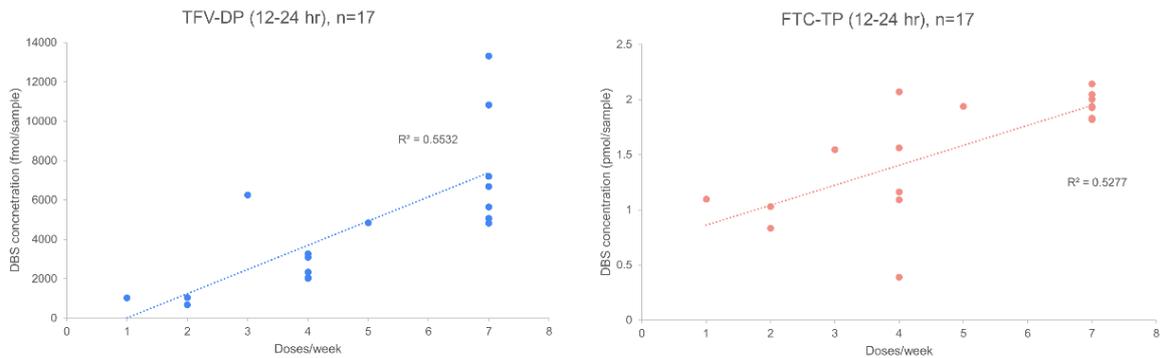


Table 3 為 DBS 中 TFV-DP 濃度根據文獻實際採樣之血點體積換算後之結果，以利對照文獻提供之濃度參考。包含服藥順從性之平均值與四分位數值。隨著每週服藥劑量增加，平均濃度與中位數濃度值也隨之增加。

Dose Category	1-3 (33%)	4-6 (67%)	7 (100%)
N	5	25	15
Mean	300.5	542.7	920.3
Medium	147.5	366.6	837.0
25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> percentile	144.8/233.4	271.0/759.4	696.4/1140.8
Min/Max	95.4/881.2	137.5/1414.2	303.1/1876.0

Table 3. Observed TFV-DP concentration (fmol/sample) in DBS from PrEP user

Table 4 為 DBS 中 FTC-TP 濃度根據文獻實際採樣之血點體積換算後之結果，以利對照文獻提供之濃度參考。包含服藥順從性之平均值與四分位數值。由結果得知穩定服用 7 顆藥物之個案，FTC-TP 相較於其它服藥頻率的組別濃度較高，也符合劑量與濃度相關性。

Table 4. Observed FTC-TP concentration (pmol/sample) in DBS from PrEP users

Dose Category	1-3 (33%)	4-6 (67%)	7 (100%)
N	5	25	15
Mean	1.9	1.6	3.0
Medium	1.7	1.1	3.0
25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> percentile	1.6/2.4	0.6/2.4	2.6/3.3
Min/Max	1.3/2.8	0.0/4.2	1.7/4.6

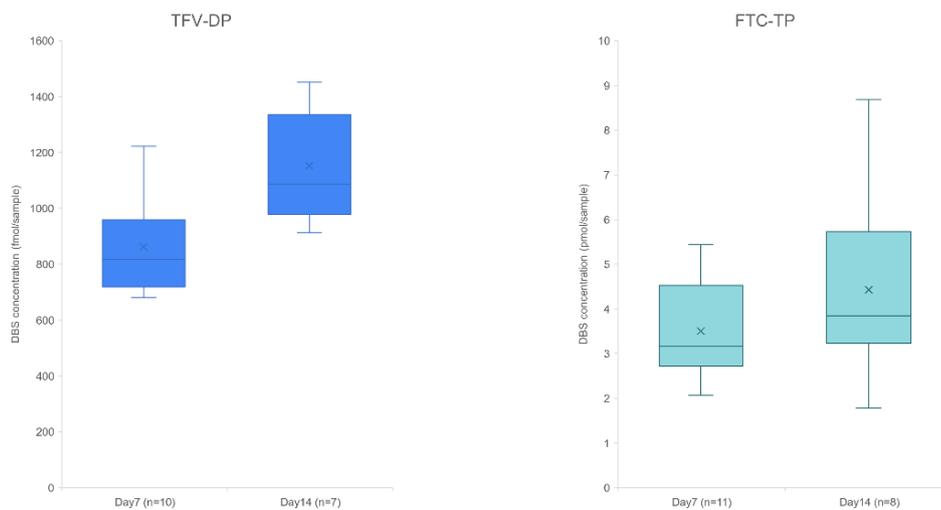
比較藥物濃度與自填問卷，一周內穩定服用 7 顆藥物之個案相較服用小於 7 顆藥物的個案曾經罹患性病的比率及 3 個月內肛交無全程戴套的比率都較低，尤其在一周內服用 1-3 顆這組肛交無全程戴套的比率有 80%，由於這組藥物濃度相較不足，因此除了鼓勵能完成正確服藥外，也應加強安全性行為及性病的衛教。

### [以新使用 Biktarvy 之個案監測體內藥物 TFV-DP 以及 FTC-TP 濃度]

本案一共收錄了 12 位個案，有 11 位男性，平均年齡 34.0 歲，平均 Body Mass Index (BMI) 為 21.1 kg/m<sup>2</sup>，其中 6 位是新診斷 HIV 開始使用 Biktarvy (BIC/TAF/FTC) 的個案，其餘 6 位為使用 Biktarvy 作為 PEP 處方的個案。總共收集到 19 隻檢體，其中 11 隻檢體為服藥開始第 7 天抽血，其餘為服藥開始第 14 天抽血檢體。

Figure 5 的結果可得知每週服用劑量和採血卡 TFV-DP 與 FTC-TP 濃度呈現正相關性。

Figure 5. 使用 Biktarvy 作為暴露後預防投藥之採血卡中 TFV-DP 與 FTC-TP 藥物濃度分布。

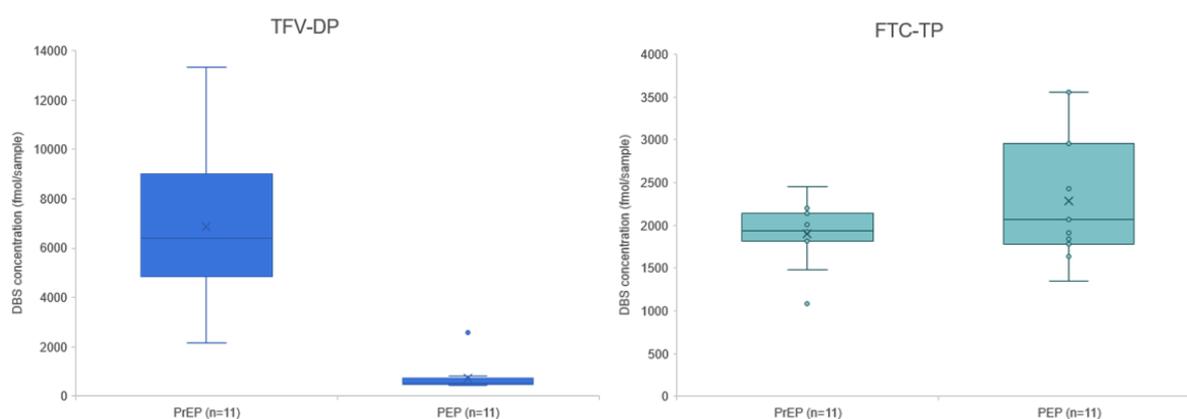


將 PEP 或新診斷 HIV 個案開始服藥第 7 天的血液檢體，與穩定使用 7 天 PrEP 藥物的個案進行採血卡藥物濃度比較(基本資料如 Table 5)，發現使用含 TAF 處方的個案，在服藥七天後檢測之 TFV-DP 濃度明顯比使用含 TDF 處方的個案低許多，至於 FTC-TP 則無差異 (Figure 6)。

Table 5. PEP 或新診斷 HIV 個案與穩定使用 7 天 PrEP 個案之基本資料

Characteristics	PEP/Bik (N=11)	PrEP (N=11)
Male	10 (90.9%)	11 (100%)
Age (range, yr)	32.3 (23.0-48.5)	32.1 (24.9-45.6)
Height (range, cm)	171.5 (158-181.4)	174.2 (170-179)
Weight (range, kg)	62.0 (46.0-80.4)	74.4 (58-93)
Body Mass Index, BMI (range, kg/m <sup>2</sup> )	21.0 (18.2-25.4)	24.5 (20.1-30.4)
HIV infection	5 (45.5%)	NA
eGFR (range, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	104.1 (88.9-127.3)	99.6 (83.5-126.2)
Smoking		
never	9 (81.8%)	9 (81.8%)
quit	1 (9.1%)	0 (0%)
ongoing	1 (9.1%)	2 (18.2%)
Side effect		
nil	6 (54.5%)	9 (81.8%)
fatigue	2 (18.2%)	1 (9.1%)
skin rash	1 (9.1%)	0 (0%)
diarrhea	1 (9.1%)	0 (0%)
headache, Insomnia	1 (9.1%)	0 (0%)
vomit	0 (0%)	1 (9.1%)
Concomitant in recent 3 months		
nil	10 (90.9%)	10 (90.9%)
Hypnotic	1 (9.1%)	1 (9.1%)

Figure 6. 比較服用含 TDF 以及 TAF 處方七天後使用採血卡檢測之 TFV-DP 以及 FTC-TP 濃度



## 討論

1. PrEP 即使在有計劃補助的前提下，本次收案對象超過九成學歷為大專以上，針對教育程度較差的風險族群，或許是相關資訊不易傳達的死角。超過七成為全職工作者，近半數使用者月收入為 3-5 萬，顯示今年使用者即使是非高所得，也願意投資 PrEP 來做為保護自己的方法之一。
2. PrEP 使用者服藥遵從性不管是 daily 或是 on-demand 均不錯，不過在服藥遵從性好的情境下，全程正確使用保險套之比例仍是低落，且這些個案之前高比率罹患過性傳染病，未來在罹患性病的機會或許仍是高，因為風險代償效應而導致的性病，在我們的研究可能會比國外文獻更高。而今年度本院參與公費 PrEP 計畫的個案達 155 位，而本年度返診次數平均 3 次以上，其中僅 10 位因個人因素退出計畫。而個案每次返診，個管師透過評估及問卷填寫來評估服藥順從性並加強個案衛教，並即時轉介個案醫療需求，包含性病相關治療及追蹤，由以上述可以看出，結合個案管理對於 PrEP 使用者是醫療上重要的一環。
3. PrEP 藥物濃度顯示在未達到可能的藥物穩定期前，TFV-DP 與 FTC-TP 於服藥至抽血均於間隔 12 與 24 小時呈現最佳之中度相關性。因此未來若要建立我國之服藥順從性模型，除了需要增加個案數目，服藥至抽血時間間隔也建議控制於 12 小時或 24 小時，對於半衰期較短之藥物較不會有時間的誤差影響濃度分布。另外由於 TFV-DP 半衰期較長，未來若要建立長期的服藥順從性模型，需要個案穩定服藥不同劑量之藥物至少一段時間達到藥物穩定期，再進行採血卡之濃度監測是更客觀的作法。根據過去的文獻指出 TFV-DP 在紅血球的半衰期為 17 天，因此在藥物達到穩定的狀態下，TFV-DP 濃度應該要維持恆定，不

會隨著劑量增加而提高濃度，但由於本研究未強制個案在抽血前須穩定服藥頻率至少 1 個月以上，因此個案在未達到藥物濃度穩定期前，TFV-DP 會隨著劑量增加而濃度上升。而 FTC-TP 於文獻的資料指出半衰期為 1 天，由資料顯示 FTC-TP 的採血卡濃度也隨著劑量增加而上升，也符合較短半衰期之濃度分布。因此我們建議 FTC-TP 較適合作為監測短期內服藥（一週內）之服藥順從性。

4. 與過去的文獻相比，我國族群的 TFV-DP 濃度之平均與中位數濃度值稍微偏低，可推測為我們不確定這些個案在抽血前一週或甚至更久之前，是否有穩定服用 PrEP 藥物，在藥物未達穩定期前，濃度有可能稍微偏低。另外也由於本研究個案數較少，濃度分布誤差較大。至於 FTC-TP，每週服用 4-6 顆之組別，較每週服用 1-3 顆的組別濃度偏低可能由於 FTC-TP 半衰期較短，因此服藥至抽血間隔時間會影響濃度分布，也因為整體個案數較少，容易出現個案之間的差異性導致濃度分歧度較大。未來擬新增更多個案並固定抽血時間可更客觀可看出服藥頻率與劑量之趨勢。
5. 比較服用七天含 TAF 或 TDF 處方後，採血卡方式檢測 TFV-DP 和 FTC-TP 之濃度發現，使用含 TAF 之處方的個案檢測之 TFV-DP 濃度明顯較低。此為 TAF 在體內轉化 TFV 後進入紅血球的比例的比例比傳統的 TDF 少很多，然而，TFV-DP 於紅血球的半衰期比在外周血單個核細胞（peripheral blood mononuclear cell, PBMC）更久，如果我們僅是想看短期內服用 TAF 的順從性，則需要檢測 PBMC 的藥物濃度較為準確，換而言之，採血卡在這個臨床情境會不適用。若想使用採血卡的方式，檢測 FTC-TP 的濃度較適合。另一方面，若是想檢測長期的服

藥順從性，目前我們的研究還無法回答長期使用 TAF 之採血卡 TFV-DP 濃度。

## 結論與建議

1. PrEP 的使用在計畫補助和個管師的介入之下，已是一般收入的風險個案也願意投資的項目之一。不論是 daily use 或是 on-demand use，在個管師的協助衛教下，服藥順從性均良好。不過值得一提的是，PrEP 的服藥高順從性伴隨著是全程使用保險套的比例偏低。本研究個案已看出 PrEP 使用者相當比例的個案有感染性病或是有疑似性病症狀，這必然是未來必須加強教育，也是臨床工作者的一大挑戰。
2. 本次研究看出採血卡 TFV-DP 和 FTC-TP 濃度監測分別於短期使用 PrEP 以及長期使用 PrEP 有著不同的使用時機。若為短期內使用，最後一次服藥後 12-24 小時為最能表現出服藥順從性的時間點，且 FTC-TP 的濃度比起 TFV-DP 來說會更精確。然而，若是想要評估長期使用藥物的服藥順從性，則使用半衰期相對較長的 TFV-DP 會更適合。而配合藥物濃度及問卷的結果，能衛教個案完成正確服藥外，也可同步加強其安全性行為及性病知識。
3. 本研究第一次納入服用含 TAF 處方的個案，考量到服用 TAF 的個案，服藥後體內轉化 TDV 進入紅血球的比例偏低，採血卡不適合拿來評估短期內服藥的順從性。
4. 由於今年度受限於計畫經費，僅能完成 55 位個案之採血卡藥物濃度監測，且本研究為建立服藥劑量與濃度相關性，須將個案再細分為三種用藥頻率之組別，相對每組間個案數則更少。相較於過去針對 on-demand PrEP 服藥頻率與採血卡濃度之相關研究，收案人數高達 245 位，個案

數增加對濃度範圍更具代表意義<sup>15</sup>。因此為有效運用採血卡作為 PrEP 個案服藥順從性監測，未來需要增加更多個案，以提供更嚴謹的濃度參考值作為服藥順從性之客觀監測標準。

5. 根據藥物半衰期的推估，TFV-DP 需要穩定服用 on-demand PrEP 至少 2 個月才可達到穩定的採血卡藥物濃度。國人若使用 on-demand PrEP，也普遍非頻繁使用，在未長期穩定服用 on-demand PrEP 的前提下，無法達到藥物穩定期，TFV-DP 的濃度相對易受波動，甚至較不準確，因此國外使用 TFV-DP 預測服藥順從性的研究，可能無法完全適用於國人。FTC-TP 半衰期較短，適合用來監測短期服藥順從性，但藥物濃度差異易受採血時間點影響。我們期待未來能有機會持續收案，針對最後一次服藥時間點，和抽血時間的間隔以及藥物濃度建立本土的濃度分布曲線，同時建立 protocol 供各醫院依循，此 protocol 需透過更多受試者資訊來設計。
6. 採血卡藥物濃度監測需要較昂貴之質譜儀才可執行，非一般醫療院所能自行檢測，因此為有效推廣全省各地醫療院所之藥物濃度檢測服務，除了需要完善的檢體運送制度，更要有專門之檢測中心進行藥物濃度分析。

## 參考文獻

1. Chou R, Evans C, Hoverman A, Sun C, Dana T, Bougatsos C, et al. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019 Jun 11;321(22):2214-2230.
2. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2019 Jun 11;321(22):2203-2213.
3. Dimitrov DT, Mâsse BR, Donnell D. PrEP Adherence Patterns Strongly Affect Individual HIV Risk and Observed Efficacy in Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Aug 1;72(4):444-51.
4. Anderson PL, Kiser JJ, Gardner EM, Rower JE, Meditz A, Grant RM. Pharmacological considerations for tenofovir and emtricitabine to prevent HIV infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Feb;66(2):240-50.
5. Adams JL, Sykes C, Menezes P, Prince HM, Patterson KB, Fransen K, 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 Mar 1;62(3):260-6.
6. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, Buchbinder S, Lama JR, Guanira JV, et al. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med*. 2012 Sep 12;4(151):151ra125.
7. Castillo-Mancilla JR, Zheng JH, Rower JE, Meditz A, Gardner EM, Predhomme J, et al. Tenofovir, emtricitabine, and tenofovir diphosphate in dried blood spots for determining recent and cumulative drug exposure. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Feb;29(2):384-90.

8. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, 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 Sep;14(9):820-9.
9. Zheng JH, Rower C, McAllister K, Castillo-Mancilla J, Klein B, Meditz A, 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 Apr 15;122:16-20.
10. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2237-46.
11. Parienti JJ. On-demand PrEP efficacy: forgiveness or timely dosing. *Lancet HIV*. 2020 Feb;7(2):e79-e80.
12. Antoni G, Tremblay C, Delaugerre C, Charreau I, Cua E, Rojas Castro D, et al. On-demand pre-exposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine among men who have sex with men with less frequent sexual intercourse: a post-hoc analysis of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet HIV*. 2020 Feb;7(2):e113-e120.
13. Jongen VW, Hoornenborg E, van den Elshout MA, Boyd A, Zimmermann HM, Coyer L, et al. Adherence to event-driven HIV PrEP among men who have sex with men in Amsterdam, the Netherlands: analysis based on online diary data, 3-monthly questionnaires and intracellular TFV-DP. *J Int AIDS Soc*. 2021 May;24(5):e25708.
14. Ogbuagu O, Ruane PJ, Podzamczar D, Salazar LC, Henry K, Asmuth DM, et al. Long-term safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: week 96 results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2021 Jul;8(7):e397-e407.

15. Lauriane Goldwirt, Rebecca Bauer, Geoffroy Liegeon, Isabelle Charreau, Constance Delaugerre, Laurent Cotte, Gilles Pialou, Eric Cua, Aïcha Laghzal, Lane Buschman, Peter L Anderson, Samia Mourah, Laurence Meyer, Jean-Michel Molina; ANRS IPERGAY Study Group. Estimated pill intake with on-demand PrEP with oral TDF/FTC using TFV-DP concentration in dried blood spots in the ANRS IPERGAY trial. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Sep 15;76(10):2675-2680. doi: 10.1093/jac/dkab253