

計畫編號：MOHW107-CDC-C-114-000108

衛生福利部疾病管制署 107 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

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：洪健清

研究人員：張淑媛、蔡茂松、楊家瑞、林冠吟、林淑文、孫幸筠、徐志雲、

吳政信、張淑芳、劉玟君、蘇意青

執行期間：107 年 01 月 01 日至 107 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 700 萬元整

目 錄

	頁 碼
壹、總體計畫成果中英文摘要	1-8
貳、總體計畫重要研究成果及具體建議	9-10
參、總體經費支用情形	11
肆、各子計畫成果報告	
(一) 治療中愛滋病毒感染者之抗藥性發生率追蹤研究	13-36
(二) 不足三種 ART 處方組合之臨床療效評估	37-76
(三) 藥癮諮詢與性病及愛滋病毒暴露前預防性投藥門診 轉介之模式建立與成效	77-103
(四) 建置愛滋診所服務運作模式	104-120

共 (120) 頁

壹、總體計畫成果中英文摘要

中文摘要

在本年度的研究中，我們追蹤去年臺灣地區尚未使用抗愛滋病毒藥物，且檢測確認沒有抗藥性的患者，後續 12 個月抗藥性發生率及原因分析。過去一月到十月，除了去年收納全國各區個案外，我們同時擴大收納 676 位新診斷且無抗藥性之愛滋病毒感染者的治療效果資料，其中 655 位(96.9%)已經開始用藥。這些病患接受的一線藥物處方，依人數的多寡分別為 Triumeq (339, 51.8%)、Complera (156, 23.8%)、Atripla (95, 14.5%)、及 Genvoya (22, 3.4%)。在 233 位已服藥雞尾酒藥物達 12 個月的病患中，208 位(89.3%)的病毒量追蹤為低於 50 copies/mL。目前追蹤時間最長為 18 個月，共有 51 位病人，其中 43 位(84.3%)的病毒量持續低於 50 copies/mL。對於病毒量高於 50 copies/mL 的病患，絕大多數的病毒量都低於 1,000 copies/mL (12 個月, N=220, 94.4%)。這些病人，在沒有換藥，且持續追蹤服藥的狀況下，在治療一年後絕大多數都可以達到病毒量低於 50 copies/mL 的程度 (89.3%)。除了追蹤新診斷且無抗藥性之愛滋病毒感染者接受雞尾酒治療後的治療效果，我們也分析今年新收，但尚未開使用抗愛滋病毒藥物的病患原生性抗藥性的結果。一共收集 272 位病人檢體進行分析。這些患者對於任一類藥物具有抗藥性的比例為 19.5%；其中針對蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs)、核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside or nucleotide reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, nNRTIs) 藥物的抗藥性基因型盛行率，分別為 1.1%、4.8%、及 14.0%；對於嵌合酶抑制劑(Integrase inhibitors, 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%。相較於去年的抗藥性盛行率

調查，任一類藥物具有抗藥性的比例、PI、nNRTI、及 INSTI 抗藥性盛行率都有上升；NRTI 及對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型盛行率則是下降。根據我們的研究成果，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非核苷酸反轉錄酶抑制劑為基礎的一天一顆的第一線處方藥物時，例如 TDF/FTC/EFV (Atripla) 及 TDF/FTC/RPV (Complera)，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。

部分病人因副作用、其他共病無法使用含三種抗病毒藥物組合，或是因抗藥性需要下，必須選用前述一些含有兩種藥物組合 (Integrase inhibitor + boosted protease inhibitor, dolutegravir + lamivudine, boosted protease inhibitor + lamivudine) 採用簡化處方之臨床療效，截至目前我們一共收集共計 52 人。所使用的簡化處方可以分為二大類，第一類為和蛋白酵素抑制劑合併嵌入酶抑制劑，其組合包括 DRV/r + DTG (23), LPV/r + RAL (1), DRV/r + RAL (2), ATV/r + DTG (2); 第二類為核苷酸反轉錄酶抑制劑 3TC 合併和蛋白酵素抑制劑或嵌入酶抑制劑 DTG，其組合包括 3TC + ATV/r (1), 3TC + DRV/r (1), 3TC + DTG (21)，以及 DTG+ RPV(1)。轉換至不含三種藥物的簡化處方 52 人於轉換前有 13%(95% CI 7%-25%) 病毒量大於 200 copies/mL，於轉換後已完成 6 個月追蹤的 44 位，其中僅有 1 位[2%(95% CI 0.4%-12%)] 病毒量大於 200 copies/mL。另外我們也完成 atazanavir 未合併 ritonavir 的藥物處方的濃度監測共 119 位，17 位(14%) 於服藥後 12 小時未達 230 ng/ml 或 24 小時未達 150 ng/ml；dolutegravir 的濃度監測已完成 170 位，參考美國 FDA 的資料 Cmax 3670 ng/mL 與 Cmin 1110 ng/mL，有 28% 受試者的 DTG 高於 Cmax，有 9% 受試者的 DTG 低於 Cmin。由上訴可知，簡化組合的治療效果可以達到 90% 以上，可以提供未來「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」參考，提供邁入老年愛滋病毒感染的患者最佳的治療選擇。

針對愛滋病毒感染之高風險對象，尤其是性病患者及其伴侶，或是合併使用娛樂性用藥的個案，本計劃提供全方位照護的模式；除了提供 PrEP 之相關諮詢與資訊，針對有意願自費使用 PrEP 之個案，提供定期而免費的愛滋病毒篩檢，性病(梅毒、淋病、披衣菌)篩檢及衛教諮詢，以期能藉由提供諮商和高敏感度的免費篩檢，促進高風險群定期檢驗與使用預防藥物的意願，同時了解高風險群對於愛滋病毒暴露前預防性投藥之使用方式與頻度，以及副作用和相關性病發生率。計畫中與精神科醫師合作，協助轉介已知有使用娛樂性用藥者至精神科進行藥癮諮詢，或由精神科醫師將接受藥癮諮詢者轉介至感染科進行 PrEP 之評估的雙向轉介模式。自 2017 年開始至今年 10 月底止，我們一共納入 53 位受試者，除 2 位女性之外，其餘男性的風險都是男男間性行為。其中，有 48 位(90.6%)選擇 on-demand 的方式服藥，5 位(9.4%)選擇 daily 服用。其中，完成 6 個月追蹤的有 17 人，而完成 12 個月追蹤則有 16 人。但是，有 13 位選擇 on-demand 服藥的個案領藥後尚未服用。在追蹤過程中，沒有任何 HIV 陽轉個案，但有 2 位感染梅毒，4 位感染披衣菌尿道炎而 1 位發生淋病性尿道炎。在最近一年內有使用過成癮藥物的個案在納入時發現有 38.3%，而仍在使用的則佔了使用過藥物的 66.7%，雖然我們嘗試精神科轉介但並未成功，主要考量原因為不願意具名看診。就初步施行成果而言，PrEP 的確可作為整體 HIV 預防措施之一，並可達到良好成效，既無 HIV 陽轉者，且無嚴重副作用出現，然而建立起與精神科雙向轉介的管道後，仍須尋找足夠的動機或協助之方式方可順利轉介成功。

WHO/UNAIDS 為了達成防治愛滋目標，於 2015 年提出「90-90-90」的新策略。過去文獻指出若要提早診斷愛滋病毒感染，有賴於減少社會歧視與增加篩檢率；若要擴大抗愛滋病毒組合療法，則提供友善便利之就診環

境，能夠提高就醫意願及服藥順從性。衛生署自 2010 年起施行「人類免疫缺乏病毒指定醫事機構指定原則」，其中指定醫事機構即包含醫院、診所、社區藥局，希冀藉由多元的醫事服務機構，減少社會偏見以及建立友善便利的就醫環境。根據 2018 年 4 月疾管署所公告的愛滋病指定醫療機構名單中，73 家愛滋指定醫院包含 22 家醫學中心、42 家區域醫院、9 家地區醫院；愛滋指定藥局則為 17 家，未來規劃持續增加中。但直至現今，台灣仍未能於大型醫療機構以外設立愛滋診療診所，給予愛滋病患更具親和與隱私的就醫環境，以及提供便利的夜診及假日診。目前已規劃台大醫院與新北市三重區交通便利的張必正家庭醫師診所合作，預期於 2018 年 12 月開始設立愛滋診療門診，未來將分析愛滋診療診所營運情形。另外，為提升基層醫療人員對於愛滋預防與照顧知識，以期基層診所能逐步接受愛滋診所概念，已辦理多場愛滋相關繼續教育訓練課程。目前並已針對 59 位醫療人員，進行問卷調查。經解說後願意開立 PrEP 者為 50 位，認為 PrEP 實施有困難者大部分為自費經費過高的考量。有 13 位於診所執業者支持愛滋診所的想法，但僅有 2 位於大台北地區。認為愛滋診所建置困難的意見，分別為醫療技術及成本較高、就醫人次不夠多、影響機構原本營運方式。

關鍵詞：愛滋病毒感染；抗藥性；藥物濃度；療效及安全性；暴露前預防性投藥；愛滋診所服務

Abstract

This study aimed to follow the treatment responses of patients who acquired recent HIV infection and initiated antiretroviral therapy without baseline transmitted drug resistance. Over the past ten months, we have recruited 676 newly-diagnosed HIV-infected patients who had no baseline transmitted drug resistance. Among these patients, 655 (96.9%) have initiated antiretroviral therapy. The most common first-line regimens initiated were Triumeq (339, 51.8%), Complera (156, 23.8%), Atripla (95, 14.5%), and Genvoya (22, 3.4%). For those who have received antiretroviral therapy for 12 months, 89.3% had achieved viral suppression (208/223), with plasma viral load <50 copies/mL. For those with 18 months of follow-up, 84.3% (43/51) had achieved viral suppression. Among those who did not achieve viral suppression, most of their viral loads were <1,000 copies/mL at 12 months after initiation of therapy (94.4%, N=220). Most of these patients (89.3%) could achieve viral suppression if they adhered to antiretroviral therapy. The prevalence of transmitted drug resistance among antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients in Taiwan was also determined in this study. From January to October, 2018, we have completed analyses of 272 specimens. The prevalence of transmitted drug resistance to any class of antiretroviral agents among antiretroviral-naïve, HIV-1-infected patients was 19.5%. The prevalence of resistance to protease inhibitors, nucleoside or nucleotide reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs), and non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, (nNRTIs) was 1.1%、4.8% and 14.0%, respectively. The prevalence of resistance to more than two classes of drugs was 1.5%. The prevalence of resistance to integrase inhibitors (INSTI) was 1.8%. Compared to the survey conducted in 2017, the prevalences of antiretroviral resistance to any drug class, PI, nNRTI, and INSTI have increased, yet that to NRTI and MDR has decreased. Based on our surveys demonstrating

that the prevalence of resistance to nNRTI was 14.0%, we suggest that patients who are to initiate nNRTI-based single-tablet regimens, such as TDF/FTC/EFV (Atripla) and TDF/FTC/RPV (Complera), as the first-line regimen should submit blood specimens for determinations of antiretroviral resistance to ensure the efficacy of antiretroviral therapy.

We investigated the clinical, immunological and virological responses to 2-drug regimens as initial or simplification regimen. Moreover, we conducted therapeutic drug monitoring (TDM) to assess the plasma concentrations of the antiretroviral agents. All HIV-infected subjects treated with 2-drug regimens as initial or simplification, stable switch treatment strategies were included in the analysis. The primary end-point was the proportion of subjects achieving or maintaining virologic suppression to <50 copies/mL at week 24. In this study, fifty-two subjects were included. The combinations of the 2-drug regimen were protease inhibitors plus integrase strand transfer inhibitors,[DRV/r + DTG (23) , LPV/r + RAL (1) , DRV/r + RAL (2) , ATV/r + DTG (2)], lamivudine plus protease inhibitors or protease inhibitors[3TC + ATV/r (1) , 3TC + DRV/r (1) , 3TC + DTG (21)] and DTG plus RPV(1). Eighty-seven patients had viral suppression at switch (45/52 <200 copies/mL,). At week 24, 43 out of 44 patients achieved HIV RNA load <200 copies/ml [87% (95% CI 75%-93%)], and 8 had no virological data but remained on the same regimen. One hundred and nineteen subjects on unboosted ATV-based regimens received measurements of plasma ATV concentrations. Seventeen were had C12 and C24 of ATV less than the recommended therapeutic values (C12 >230 or C24 >150 ng/ml), 14% (95% CI 9%-22%). One hundred and seventy subjects on DTG-based regimens had measurements of plasma DTG concentrations, with 28% having DTG concentrations above 3,670 ng/mL, and 9% having concentrations less than 1,110 ng/mL, which represented as the Cmax and Cmin

from FDA-approved drug labels. Though the case number remains small, our preliminary findings suggest that switching to 2-drug regimens was safe and effective in maintaining viral suppression.

We also aimed to investigate the effectiveness of PrEP using TDF/FTC (Truvada) and incidence of sexually transmitted diseases (STDs) during PrEP. Between May, 2017 and October, 2018, a total of 53 subjects were enrolled and 48 (90.6%) adopted on-demand PrEP while another 4 (9.4%) adopted daily PrEP. Only two female subjects were enrolled, who adopted daily PrEP and the others were men who have sex with men. Subjects in the on-demand group had a higher percentage of higher education level (89.4% vs. 40%), higher percentage of baseline STDs, and higher percentage of using recreational drugs (38.3% vs. 0%). During the follow-up, no incidence of HIV seroconversion developed. 2 subjects had syphilis in the on-demand group while 2 had chlamydial infection and 1 had gonorrhea. The percentage of total pills consumed more than 10 within the past 1 month among on-demand group was around 10-38.5 %. In this prospective cohort study, we found that more subjects preferred on-demand PrEP while no HIV seroconversion was identified.

The global target set by World Health Organization and the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS aims to achieve that 90% of all people living with HIV will know their HIV status, 90% of all people with diagnosed HIV infection will receive sustained ART, and 90% of all people receiving ART will have viral suppression by 2020. For earlier diagnosis of HIV infection, concerted efforts will be needed to eliminate social stigma and increase HIV screening. Provision of a friendly, easy-to-access clinic may improve rates of retention in HIV care, ART initiation, and adherence to ART prescribed. Since 2010, there are 22 medical centers, 42 regional hospitals, 9 local community hospitals, and 17

community pharmacies that are designated for provision of HIV care. However, no designated clinics for HIV care are available to HIV-positive patients, which provide more user-friendly and convenient services that protect privacy. By cooperation with a general clinic, an HIV outpatient clinic will be established in December 2018. After the HIV outpatient clinic is established, we will further evaluate the characteristics of the patients seeking HIV care, retention rate, and treatment outcome. We also have provided continued medical education on a regular basis to the health care providers to improve their understanding of HIV infection and alleviate the discrimination toward HIV-positive patients. The questionnaire interview was conducted among 59 health care providers. Fifty health care providers expressed their willingness to prescribe PrEP, and the main reason for not considering PrEP was the concern about high cost of medications. Thirteen health care providers who were working in clinics expressed their willingness to establish an HIV outpatient clinic, but only 2 worked in the metropolitan Taipei area. The concerns raised about establishing an HIV outpatient clinic included higher medical cost, low number of patients, and relevant effects on clinics.

Keywords: human immunodeficiency virus infection; HIV drug resistance; plasma concentrations; efficacy and safety; pre-exposure prophylaxis; HIV outpatient clinic

貳、總體計畫重要研究成果及具體建議

衛生福利部疾病管制署委託科技研究計畫

107 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：洪健清 計畫編號：MOHW107-CDC-C-114-000108

1.計畫之新發現或新發明

- a. 病人要服用以非擬似核苷酸衍生物反轉錄酶抑制藥物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。
- b. 為國內第一個針對簡化處方療效的評估，可以瞭解簡化處方在國內的應用角色與價值
- c. 初步成果顯示 PrEP 的確有其成效，未發生新的 HIV 感染者，此外，我們所看到新發生的性病比例不高，明顯比國外來得低，一方面或許台灣的性病盛行率較國外低，一方面也可能來自於多重性伴侶的情形比國外要少。因此，在台灣似乎是更適合推行 PrEP 的地方。
- d. 台大醫院與張必正家庭醫師診所的合作過程與成果，未來將能提供有意願合作診所參考。

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

- a. 即使有抗藥性基因突變的病人，只要好好服藥，也可以在一定時間內達到抑制病毒的效果。因此，必須加強病人服藥的順從性，以提升治療的效果。
- b. 使用簡化處方的感染者只要願意與醫師合作，仍有不錯的治療療效。
- c. 可藉由 PrEP 計畫找到潛在的 HIV 感染高風險族群，除了提供 PrEP 減少可能新增加的感染者之外，亦可針對此族群持續提供安全性行為的諮詢，或是擴大對於 PrEP 的宣導。
- d. 我們計畫在愛滋診療門診，結合既有廣受歡迎的民眾衛教模式，進一步提供相關愛滋病毒感染與性病等的衛教資訊。

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

- a. 在 233 位已服藥雞尾酒藥物達 12 個月的病患中，208 位(89.3%)的病毒量為小於 50 copies/mL;即使有抗藥性基因突變的病人,只要好好服藥,也可以在一定時間內達到抑制病毒的效果。因此,必須加強病人服藥的順從性,以提升治療的效果。因為非擬似核苷酸衍生物反轉錄酶抑制藥物的抗藥性盛行率仍偏高(14.0%),所以建議如果病人要服用以非擬似核苷酸衍生物反轉錄酶抑制藥物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。如果病人要服用以嵌合酶抑制藥物為基礎的一天一顆的第一線處方藥物時(例如 TAF/FTC/cobi/EVG 及 3TC/ABC/DTG),因為抗藥性盛行率偏低(1.8%),應該不用在用藥前接受抗藥性基因檢測。
- b. 一系列的 HIV 抗藥性監是藥物轉化或簡化上不可或缺的要害,此部分有待系統性的完整架構。本計畫將對於新版「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」有正面影響,瞭解使用有協同作用的簡化組合和創新策略在國內的應用角色,對於邁入老年愛滋病毒感染的患者至關重要,有助於為每一個愛滋病毒感染者患者提供最佳的治療選擇。
- c. 由此計畫成果顯示,費用的負擔可能是主要影響個案考量 PrEP 使用方式的因子,甚至也是影響個案戒治藥癮的動機主要因素。未來在擬定政策時,將可針對此情況以防疫為前提制定相對應的方針。
- d. 於基層醫療當中,首先推廣 PrEP 為較可行之愛滋防治策略。對於門診的醫療人員,持續提供繼續教育課程,加強相關愛滋病毒感染防治知識的灌輸,以期能降低醫療場所的愛滋歧視與排斥。此計畫中愛滋相關繼續教育訓練課程與問卷調查,除能了解基層醫療及社區健康中心對於愛滋診療診所的態度之外,並能推廣愛滋診療診所於疾病防治必要性與觀念。此計畫愛滋門診未來實際營運情形與行政問題解決程度若良好,則可視資源可行性推廣愛滋病毒感染治療。

參、經費支用情形

項 目	本年度核定金額	支 用 狀 況
人事費	4,537,965	支付助理 107.1-107.10 薪資、公提勞健保、勞退等 支付計畫總主持人費 107.1-107.10
業務費	2,359,743	支付相關耗材等
管理費	102,292	支付補充保費等

肆、各子計畫成果報告

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

衛生福利部疾病管制署 107 年委託科技研究計畫

計畫名稱：治療中愛滋病毒感染者之抗藥性發生率追蹤研究

年度研究報告

子計畫主持人：張淑媛

研究人員：洪健清、孫幸筠、蔡茂松、蘇意青

執行期間：107 年 01 月 01 日至 107 年 12 月 31 日

目 錄

封面

目錄

壹、中文摘要

貳、英文摘要

參、本文

(一) 前言

(二) 材料與方法

(三) 結果

(四) 討論

(五) 結論與建議

(六) 參考文獻

(七) 圖表

共 24 頁

壹、中文摘要

本計畫首先將追蹤去年臺灣地區尚未使用抗愛滋病毒藥物且送檢沒有抗藥性的患者後續 12 個月抗藥性發生率及原因分析。過去一月到十月，我們根據疾病管制署的建議，對於新診斷且無抗藥性之愛滋病毒感染者，追蹤這些個案接受雞尾酒治療後的治療效果。在過去這十個月當中，除了去年收納全國各區個案外，我們已經收納 676 位新診斷且無抗藥性之愛滋病毒感染者的治療效果資料，其中 655 位(96.9%)已經開始用藥。這些病患用目前一線用藥，依人數的多寡分別為 Triumeq (339, 51.8%)、Complera (156, 23.8%)、Atripla (95, 14.5%)、及 Genvoya (22, 3.4%)。在 233 位已服藥雞尾酒藥物達 12 個月的病患中，208 位(89.3%)的病毒量追蹤為小於 50 copies/mL。目前追蹤時間最長為 18 個月，共收有 51 位病人，43 位(84.3%)的病毒量追蹤為小於 50 copies/mL。對於病毒量沒有達到 50 copies/mL 的病患，絕大多數的病毒量都小於 1,000 copies/mL(12 個月，N=220, 94.4%)。這些病人，在沒有換藥，且持續追蹤服藥的狀況下，在治療一年後絕大多數都可以達到病毒量小於 50 copies/mL 的程度(89.3%)。

除了追蹤新診斷且無抗藥性之愛滋病毒感染者接受雞尾酒治療後的治療效果，我們也分析今年新收尚未使用抗愛滋病毒藥物的病患原生性抗藥性的結果，一共收集 272 位病人檢體做分析。這些患者對於任一類藥物具有抗藥性的比例為 19.5%；其中針對蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs)、核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside or nucleotide reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, nNRTIs)藥物的抗藥性基因型盛行率分別為 1.1%、4.8%、及 14.0%；對於嵌合酶抑制劑(Integrase inhibitors, 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%。相較於去年的抗藥性盛行率調查，任一類藥物具有抗藥性的比例、PI、nNRTI、及 INSTI 抗藥性盛行率上升；NRTI 及對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型盛行率則是下降。根據我們的研究成果，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非核苷酸反轉錄酶抑制劑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。

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

貳、英文摘要

This study aimed to follow the treatment responses of patients who were newly diagnosed with HIV infection and initiated antiretroviral therapy without baseline identified transmitted drug resistance. Over the past ten months, we have recruited 676 antiretroviral-naive HIV-infected patients who had no baseline transmitted drug resistance. Among these patients, 655 (96.9%) have initiated antiretroviral therapy. The most common first-line regimens initiated in these patients were Triumeq (339, 51.8%), Complera (156, 23.8%), Atripla (95, 14.5%), and Genvoya (22, 3.4%). For those who have received antiretroviral therapy for 12 months, 89.3% of them have achieved viral suppression (208/223), with plasma viral load below 50 copies/mL. For those with follow-up for 18 month or longer, 84.3% (43/51) have maintained viral suppression. To be noted, for those who did not achieve viral suppression, most of their viral loads were below 1,000 copies/mL at 12 months after initiation of therapy (94.4%, N=220). Most of these patients (89.3%) could achieve viral suppression if adherence to antiretroviral therapy was ensured.

The prevalence of transmitted drug resistance among antiretroviral-naive HIV-1-infected patients in Taiwan was also determined in this study. From January to October, 2018, we have completed analyses of 272 specimens. The prevalence of transmitted drug resistance to any class of antiretroviral agents among antiretroviral--naive HIV-1 infected patients was 19.5%. The prevalence of resistance to protease inhibitors, nucleoside or nucleotide reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs), and non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, (nNRTIs) was 1.1%、4.8% and 14.0%, respectively. The prevalence of resistance to more than two classes of drugs was 1.5%. The prevalence of resistance to integrase inhibitors (INSTI) was 1.8%. Compared to the survey conducted in 2017, the prevalence of antiretroviral resistance to any drug class, PI, nNRTI, and INSTI have increased, yet that to NRTI and MDR has decreased. Based on the findings of our surveys that the prevalence of resistance to nNRTI is 14.0%, we suggest that patients who are to

initiate nNRTI-based single-tablet regimens such as TDF/FTC/EFV (Atripla) and TDF/FTC/RPV (Complera) as the first-line regimen should submit blood specimens for determinations of antiretroviral resistance to ensure the efficacy of antiretroviral therapy.

Keywords: HIV-1; drug resistance; protease inhibitor; reverse transcriptase; integrase

參、本文

(一) 前言

藥物治療對於受人類免疫不全病毒感染的患者已有很大的成效，不僅可以延長病人的壽命，並可進一步幫助恢復部分受損的免疫系統功能。目前，絕大多數的抗病毒治療藥物，都是藉由抑制人類免疫不全病毒的 pol 基因上與病毒活性或複製相關的病毒酵素，來達到抑制病毒複製的效果。依照藥物抑制的病毒基因與機制，抗愛滋病毒藥物可分為三大類。第一類主要是抑制病毒蛋白酶的活性(Protease inhibitor,PI)。第二類是以擬似核苷酸衍生物的方式，來抑制反轉錄酶的活性(nucleoside or nucleotide reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs)。第三類是以非擬似核苷酸衍生物的形式，來抑制反轉錄酶的活性(non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, nNRTIs)。由於組合式抗愛滋病毒藥物治療比使用單一病毒抑制劑更能有效而長期地抑制病毒的複製，使用兩種或者三種不同類別的抗愛滋病毒藥物治療病人已經是臨床的常規。但是，在服用藥物過程中，可能因為病毒快速產生變異、病人沒有定時定量服藥或者因為藥物交互作用等因素，病毒會在患者體內衍生出抗藥性病毒株。這些抗藥性病毒株的產生，已知與病人體內的病毒量快速增加，有極高的相關性[1, 2]，它會使得患者體內的病毒無法被完全地抑制，進而嚴重地影響到治療的效果與治療所需的時間 [3, 4]。更嚴重的是，這些抗藥性病毒株的產生後，會因為繼續傳播造成原生抗藥性病毒株的流行。根據最近歐美的研究指出，在北美及歐洲分別有 1-11% 及 9-21% 的患者，是被原生抗藥性病毒株所感染[5-10]。而這些被原生抗藥性病毒株所感染的病人，其接受藥物療法的成效，比被一般無抗藥性病毒株所感染的病人為差。例如，被原生抗藥性病毒株所感染的病人，經藥物治療後，其體內病毒量降至 500 copies/ml 以下所需的時間平均為十二週。

遠較被一般病毒株感染病人的五週為長 [11]。因此，了解原生抗藥性病毒株的盛行率及其所抗藥的藥物種類，將可作為臨床醫師在做藥物選擇上的參考，並且可以進一步節省使用後線藥物組合和追蹤檢測所需的醫療資源。因此，本調查將藉由分析蛋白酶及反轉錄酶這些基因上與抗藥性相關的基因變異，了解台灣地區原生抗藥性人類免疫不全病毒的盛行率。希望研究成果未來能幫助節省醫療成本，並提高病患的有效治療成功率。

(二) 材料與方法

1. 受試者：

(1) 治療效果追蹤

在 2017 年 1 月到 2017 年 12 月期間，年滿 20 歲的愛滋病毒感染者只要符合以下條件就會列入分析：

- A. 未曾接受過組合式抗愛滋病毒藥物治療
- B. 其基礎點血液檢體中病毒抗藥性基因型為野生型，即對現行藥物無抗藥性

我們會追蹤病人接受藥物治療後的治療效果，看其病毒量及 CD4 細胞數變化。本研究業經台大醫院及相關參與醫院的倫委會同意通過後執行，受試者必須填寫受試者同意書後才可以參加試驗。

(2) 原生性抗藥性盛行率研究

在 2018 年 1 月到 2018 年 12 月期間，年滿 20 歲的愛滋病毒感染者只要未曾接受過組合式抗愛滋病毒藥物治療，我們會分析其血液檢體中病毒抗藥性基因型，並分析盛行率的趨勢以提供臨床醫師將來選擇治療藥物的參考；同時我們藉由電腦程式 PHYLIP 將被用來作基因系統樹分析 (phylogenetic analysis)，以決定抗藥性病毒株之間的相關性。本研究業經台大醫院及相關參與醫院的倫委會同意通過後執行，受試者必須填寫受試者同意書後才可以參加試驗。

2. 實驗室檢驗

我們自病人血漿中萃取病毒顆粒中的 RNA，經由反轉錄酶反應將 RNA 轉換為 cDNA，再以 PCR 反應來放大病毒的 gag-RT 可轉錄區域。這些 PCR 產物經由洋膠電泳純化後，將直接作核酸定序，以為進一步病毒基因序列的相關分析。有關抗藥性相關的基因變異，我們主要依據國際愛滋病學會

與美國之抗藥突變小組委員會 (International AIDS Society-USA Mutations Panel) 所訂定，與人類免疫不全病毒抗藥性相關的基因變異 [15, 16] (<http://www.iasusa.org/>) 以及參考 the Stanford University HIV Drug Resistance Database (<http://hivdb.stanford.edu>)、Geno2pheno (<http://www.genafor.org/index.php>) 的抗藥性基因型分析。分析結果我們會以一標準報告格式，以電子郵件寄給送件的臨床醫師，以為治療時藥物選擇或更換的參考。

3. 統計分析

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

本計畫的目的為針對 2017 年新診斷且無抗藥性之愛滋病毒感染者，追蹤這些個案接受第一線抗愛滋病毒組合治療後的治療效果。在過去這十個月當中，除了去年收納全國各區個案外，我們已經收納 676 位新診斷且無抗藥性之愛滋病毒感染者的治療效果資料，其中 655 位(96.9%)已經開始用藥。這些病患使用的一線用藥，依人數的多寡分別為 Triumeq (339, 51.8%)、Complera (156, 23.8%)、Atripla (95, 14.5%)、及 Genvoya (22, 3.4%)(詳見表一)。這些病人 96.4% 為男性(N=652)，平均年齡為 32.5 歲(SD 為 9.32)，治療前 HIV 病毒量及 CD4 細胞數分別為 300,312 copies/mL 及 330 counts/uL。病患的危險行為分別為男同志性行為(85.4%， N=577)、異性戀性行為(7.2%， N=49)、靜脈藥癮患者(7.1%， N=48)、及未知因素(0.3%， N=2)。

病人追蹤期間的治療效果如圖一。在治療第六個月有 495 人有病毒量數值，其中 78.8% (N=391)達到病毒量小於 50 copies/mL。在 233 位已服藥雞尾酒藥物達 12 個月的病患中，208 位 (89.3%)的病毒量追蹤為小於 50 copies/mL。目前追蹤時間最長為 18 個月，共收有 51 位病人，43 位 (84.3%)的病毒量追蹤為小於 50 copies/mL。病人追蹤期間的病毒量變化如圖二。從圖二可以發現，對於病毒量沒有達到 50 copies/mL 的病患，絕大多數的病毒量都小於 1,000 copies/mL (12 個月，N=220, 94.4%)(圖三)。這些病人，在沒有換藥，且持續追蹤服藥的狀況下，在治療一年後絕大多數都可以達到病毒量小於 50 copies/mL 的程度(89.3%)。

至今只有 17 位病人因為病毒量變高而將檢體送來實驗室進行抗藥性基因檢查。17 位病人中，八位病人的檢查結果為沒有抗藥性基因突變，其餘的結果如表二。這些病人，除了一位是服藥後一個月就病毒量竄高且有抗藥性基因突變外，其餘 4 位是在服藥後 3-4 個月，最後 4 位是在服藥後 9-12

個月才病毒量竄高且有抗藥性基因突變。這些病人大多具有 NRTI 或是 nNRTI 相關的抗藥性基因突變。八位沒有抗藥性基因突變的病人，其中兩位沒有回診，三位換藥，三位維持原來藥物。三位換藥的病人中，兩位失聯，一位在換藥後一年的病毒量為 158 copies/mL。三位維持原來藥物的病人經個管師溝通後有好好服藥，分別在一個月到半年間，病毒量都控制在 20 copies/mL 以下(表三)。九位有測到抗藥性基因突變的病人，兩位失聯，一位換到 Atripla 的病人在換藥 15 個月後，病毒量降到 20 copies/mL 以下，一位換到 Complera+DRV/r 的病人，在治療八個月後病毒量仍維持在 449,951copies/mL。剩下五位換到含有嵌合酶抑制劑的藥物，一位還未回診，三位在 1-3 個月內病毒量降到 20 copies/mL 以下，一位在治療後一年病毒量降到 361 copies/mL。

自今年一月一日起至今年十月三十一日止，自未接受過三合一雞尾酒療法的 HIV 感染者，我們一共收到 272 件血液檢體進行基因型抗藥性檢測，並已完成 HIV-1 病毒基因型抗藥性分析。這些患者對於任一類藥物具有抗藥性的比例為 19.5%；其中針對蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs)、核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside or nucleotide reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, nNRTIs) 藥物的抗藥性基因型盛行率分別為 1.1%、4.8%、及 14.0%；對於嵌合酶抑制劑(Integrase inhibitors, 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%。相較於去年的抗藥性盛行率調查，任一類藥物具有抗藥性的比例、PI、nNRTI、及 INSTI 抗藥性盛行率上升；NRTI 及對於兩類以上藥物具抗藥性的抗藥性基因型盛行率則是下降(圖四)。不過，這些抗藥性盛行率的上升與下降是沒達到統計學有意義的差異。

(四) 討論

本計畫首先將追蹤去年臺灣地區尚未使用抗愛滋病毒藥物且送檢沒有抗藥性的患者後續 12 個月抗藥性發生率及原因分析。在過去這十個月當中，我們已經收納 676 位新診斷且無抗藥性之愛滋病毒感染者的治療效果資料，其中 655 位(96.9%)已經開始用藥。這些病患用目前一線用藥，依人數的多寡分別為 Triumeq (339, 51.8%)、Complera (156, 23.8%)、Atripla (95, 14.5%)、及 Genvoya (22, 3.4%)。在 233 位已服藥雞尾酒藥物達 12 個月的病患中，208 位(89.3%)的病毒量追蹤為小於 50 copies/mL。目前追蹤時間最長為 18 個月，共收有 51 位病人，43 位(84.3%)的病毒量追蹤為小於 50 copies/mL。大部分追蹤病人的病毒量都有控制在良好的狀態，雖然達到病毒抑制的時間不一。

在病毒量升高送來實驗室做抗藥性基因檢測的病人檢體中(N=17)，約有一半(N=8)沒有任何抗藥性基因突變，顯示這些病人可能沒有好好吃藥。因此，三位維持原來藥物的病人經個管師溝通後，分別在繼續服藥一個月到半年間，病毒量都可以控制在 20 copies/mL 以下(表三)。至於被檢測出抗藥性基因突變的病人(N=9)，其中有五位換成使用含有嵌合酶抑制劑的 STR 藥物，三位可以在 1-3 個月內病毒量降到 20 copies/mL 以下，一位在治療後一年病毒料降到 361 copies/mL。反應出，在病人服藥順從性良好的狀況下，含有嵌合酶抑制劑的 STR 藥物確實可以在短時間內達到控制病毒量的效果。至於，換藥成 Complera+DRV/r 的一位病人，他的病毒量在換藥八個月後仍維持在 449,951copies/mL。在後面的時間點再做一次抗藥性基因檢測，結果沒有任何抗藥性基因突變，顯示這位病患可能沒有確實服藥。

今年的追蹤研究發現，在未接受抗反轉錄藥物治療的病人中，對任一類藥物具有抗藥性的病毒株其總體盛行率為 19.5%，相較於之前我們去年的

調查，其整體抗藥性的比例有些微上升的趨勢(19.5% v.s. 16.9%; P=0.10) (圖四)，主要升高的抗藥性藥物種類來自於對 PIs (1.1% v.s. 0.7%)、nNRTI (14.0% v.s. 12.7%) 及 INSTIs (1.8% v.s. 1.7%)的抗藥，而 NRTI (4.8% v.s. 5.4%)的抗藥性盛行率是下降 (圖四)。可以看出來，主要的抗藥性突變是針對 nNRTI 類的藥物。因為台灣衛生福利部疾病管制署於去年九月一日起推動一天一顆的處方藥物為第一線的治療選擇；其中兩種藥物是以兩個 NRTI 藥物搭配一個 nNRTI 藥物 (TDF/FTC/EFV 及 TDF/FTC/RPV)，我們建議目前如果要接受包含 nNRTI 藥物的抗反轉錄病毒藥物治療前，應進行抗藥性檢測以確定病人沒有帶有 nNRTI 藥物的基因突變，以免影響藥物治療效果。至於另兩個一線藥物(TAF/FTC/cobi/EVG 及 3TC/ABC/DTG)的第三種藥，嵌合酶抑制劑(INSTIs)，目前看起來抗藥性的盛行率仍偏低(1.8%)，所以在使用上應該會比較安全。

(五) 計畫重要研究成果及具體建議：

1. 計畫之新發現或新發明

建議如果病人要服用以非擬似核苷酸衍生物反轉錄酶抑制藥物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。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

即使有抗藥性基因突變的病人，只要好好服藥，也可以在一定時間內達到抑制病毒的效果。因此，必須加強病人服藥的順從性，以提升治療的效果。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

- a. 在 233 位已服藥雞尾酒藥物達 12 個月的病患中，208 位(89.3%)的病毒量為小於 50 copies/mL；即使有抗藥性基因突變的病人，只要好好服藥，也可以在一定時間內達到抑制病毒的效果。因此，必須加強病人服藥的順從性，以提升治療的效果。
- b. 因為非擬似核苷酸衍生物反轉錄酶抑制藥物的抗藥性盛行率仍偏高(14.0%)，所以建議如果病人要服用以非擬似核苷酸衍生物反轉錄酶抑制藥物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。
- c. 如果病人要服用以嵌合酶抑制藥物為基礎的一天一顆的第一線處方藥物時(例如 TAF/FTC/cobi/EVG 及 3TC/ABC/DTG)，因為抗藥性盛行率偏低(1.8%)，應該不用在用藥前接受抗藥性基因檢測。

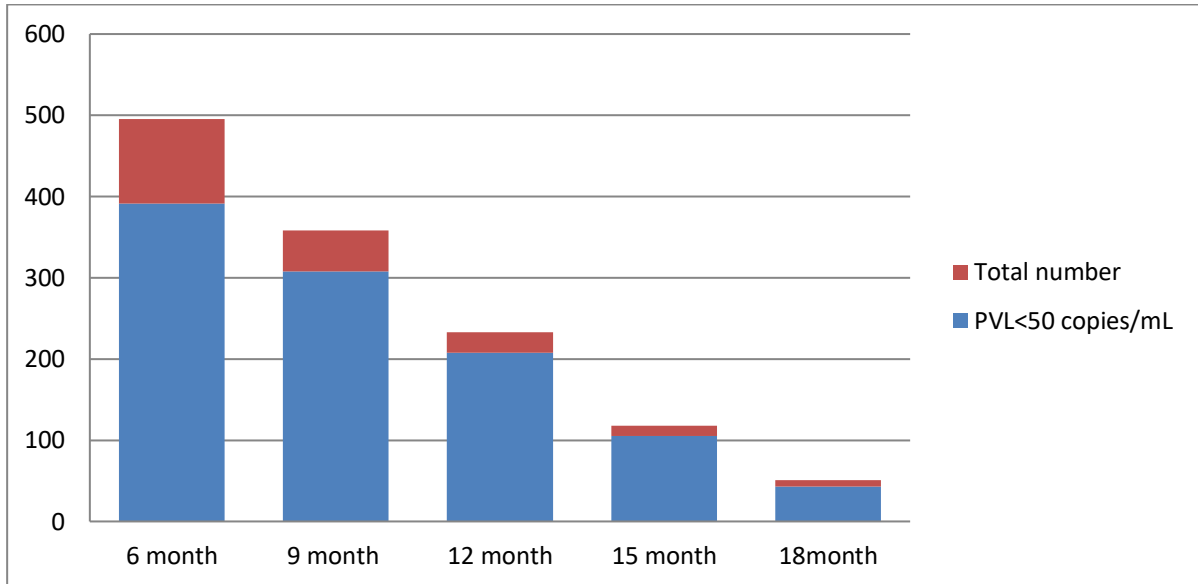
(六) 參考文獻

1. Schuurman, R., et al., *Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC)*. J Infect Dis, 1995. **171**(6): p. 1411-9.
2. Eastman, P.S., et al., *Genotypic changes in human immunodeficiency virus type 1 associated with loss of suppression of plasma viral RNA levels in subjects treated with zidovudine (AZT) monotherapy*. J Virol, 1998. **72**(6): p. 5154-64.
3. Coombs, R.W., et al., *Association of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level with risk of clinical progression in patients with advanced infection. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 116B/117 Study Team. ACTG Virology Committee Resistance and HIV-1 RNA Working Groups*. J Infect Dis, 1996. **174**(4): p. 704-12.
4. O'Brien, W.A., et al., *Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS*. N Engl J Med, 1996. **334**(7): p. 426-31.
5. Little, S.J., et al., *Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection*. Jama, 1999. **282**(12): p. 1142-9.
6. Boden, D., et al., *HIV-1 drug resistance in newly infected individuals*. Jama, 1999. **282**(12): p. 1135-41.
7. Salomon, H., et al., *Prevalence of HIV-1 resistant to antiretroviral drugs in 81 individuals newly infected by sexual contact or injecting drug use. Investigators of the Quebec Primary Infection Study*. Aids, 2000. **14**(2): p. F17-23.
8. Yerly, S., et al., *Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants*. Lancet, 1999. **354**(9180): p. 729-33.
9. Balotta, C., et al., *Prevalence of transmitted nucleoside analogue-resistant HIV-1 strains and pre-existing mutations in pol reverse transcriptase and protease region: outcome after treatment in recently infected individuals*. Antivir Ther, 2000. **5**(1): p. 7-14.
10. *Analysis of prevalence of HIV-1 drug resistance in primary infections in the United Kingdom*. Bmj, 2001. **322**(7294): p. 1087-8.
11. Grant, R.M., et al., *Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons*. Jama, 2002. **288**(2): p. 181-8.
12. Doyon, L., et al., *Second locus involved in human immunodeficiency virus type 1 resistance to protease inhibitors*. J Virol, 1996. **70**(6): p. 3763-9.

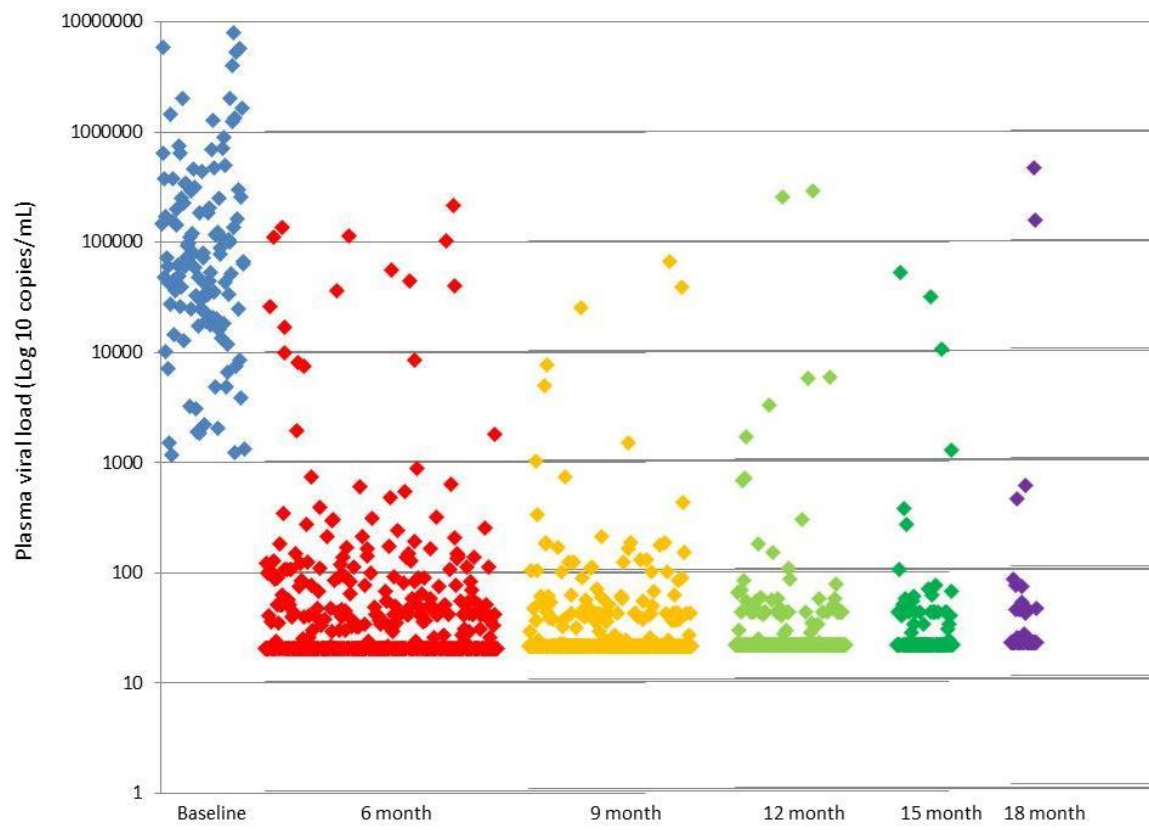
13. Cote, H.C., Z.L. Brumme, and P.R. Harrigan, *Human immunodeficiency virus type 1 protease cleavage site mutations associated with protease inhibitor cross-resistance selected by indinavir, ritonavir, and/or saquinavir*. J Virol, 2001. **75**(2): p. 589-94.
14. Gatanaga, H., et al., *Amino acid substitutions in Gag protein at non-cleavage sites are indispensable for the development of a high multitude of HIV-1 resistance against protease inhibitors*. J Biol Chem, 2002. **277**(8): p. 5952-61.
15. Hanna, G.J. and R.T. D'Aquila, *Antiretroviral Drug Resistance in HIV-1*. Curr Infect Dis Rep, 1999. **1**(3): p. 289-297.
16. Hirsch, M.S., et al., *Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel*. Jama, 2000. **283**(18): p. 2417-26.
17. 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. **67**(5): p. 1254-60.
18. Wittkop, L., et al., *Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study*. Lancet Infect Dis, 2011. **11**(5): p. 363-371.

(七) 圖表

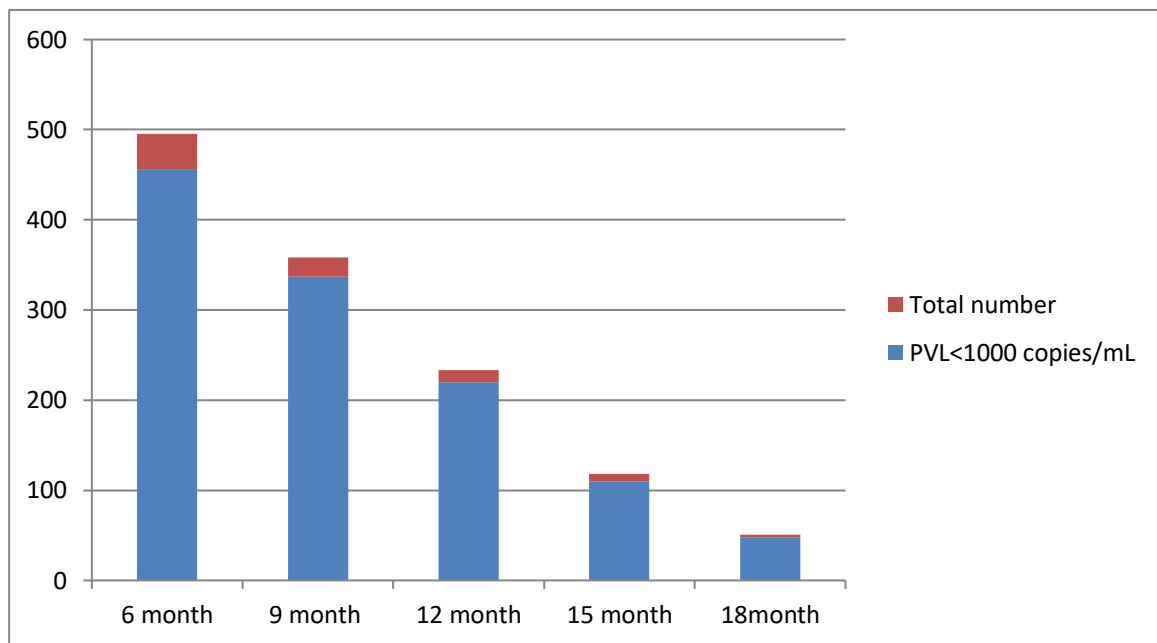
圖一、追蹤病人數及達到抑制病毒治療效果的病人數



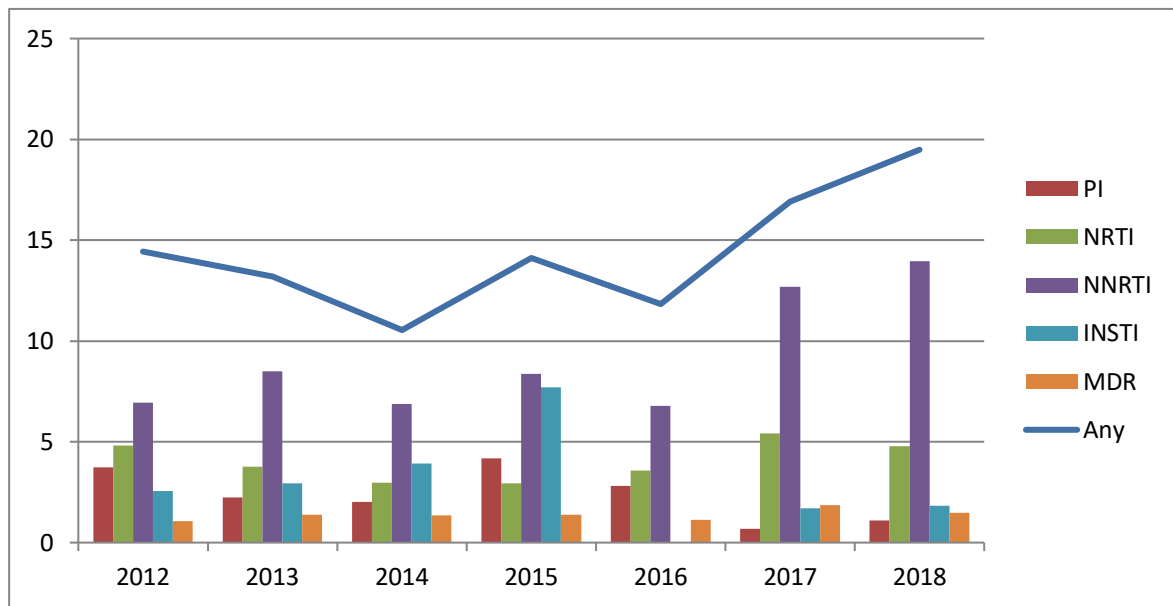
圖二、追蹤病人的病毒量變化



圖三、追蹤病人數及達到病毒量小於 1,000 copies/mL 的病人數



圖四、原生性抗藥性盛行率的趨勢圖



表一 收件個案的基本資料

		Study subjects (N=676)
Male (%)		652 (96.4)
Age, mean (SD)		32.5(9.3)
Risk behavior, N (%)	MSM	577 (85.4)
	Heterosexual	49 (7.2)
	IDU	48 (7.1)
	others	2 (0.3)
Baseline CD4, counts/uL, mean (SD)		330(270)
Baseline plasma viral load, Log 10 copies/mL, mean (SD)		4.86(0.72)
First-line regimen, N (%)	Triumeq	331 (49.0)
	Compera	156 (23.1)
	Atripla	95 (14.1)
	Genvoya	22 (3.3)
	Truvada+EFV	35 (5.2)
	DTG study	8 (1.2)
	Combivir+Kaletra	2 (0.3)
	Truvada+NVP	2 (0.3)
	Truvada+RPV	1 (0.1)
	Truvada+RAL	1 (0.1)
	Duovir+LPVr	1 (0.1)
	AZT/3TC+DTG	1 (0.1)
	Truvada+RAL	1 (0.1)
plasma viral load <50 copies/mL, n/N (%)	6 months	391/495 (78.8)
	9 months	308/358 (86.0)
	12 months	208/233 (89.3)
	15 months	105/118 (89.0)
	18 months	43/51 (84.3)
plasma viral load <1,000 copies/mL, n/N (%)	6 months	456/495 (92.1)
	9 months	337/358 (94.1)
	12 months	220/233 (94.4)
	15 months	110/118 (93.2)
	18 months	48/51 (94.1)

表二 因病毒量增高，送抗藥性檢查個案的基本資料

個案編號	服藥時間	服用藥物	送檢時病毒量 copies/mL	基因突變位點
6176	4 month	Triumeq	7320	沒抗藥性基因突變
6372	6 month	Triumeq	27,400	沒抗藥性基因突變
6687	12 month	Triumeq	10,100	沒抗藥性基因突變
6795	3 month	Triumeq	13,421	沒抗藥性基因突變
6925	5 month	Triumeq	102,000	沒抗藥性基因突變
6951	8 month	Triumeq	5,680	沒抗藥性基因突變
6952	6 month	Atripla	114	沒抗藥性基因突變
6968	7 month	Triumeq	65,093	沒抗藥性基因突變
6447	4 month	Triumeq	133,000	L74V, Y115F, M184V, L210LW, K103N, Y181C
6483	3 month	Triumeq	110,000	M184V, K103N, V106M
6737	4 month	Complera	16,400	D67DG, E138EG
7131	10 month	Triumeq	2,326	K65KR, M184MV
7226	1 month	Triumeq	57,400	Y188D
7282	4 month	Atripla	39,200	K65R, M184V, L100I, V179D, H221Y
7402	12 month	Atripla	3,100	K103N
7537	9 month	Triumeq	25,214	K70Q, F77L
7562	10 month	Truvada+EFV	286,000	K103N

表三 因病毒量增高，收抗藥性檢查個案的後續藥物及治療狀況

個案編號	更換藥物	後續病毒量追蹤
6176	Complera +DRV/r	一年後病毒量為 158 copies/mL
6372	Genvoya	2018/5/24 換藥後還未回診
6687	Complera +DRV/r	2018/9/13 換藥後還未回診
6795	Lost to follow up	
6925	Poor adherence	半年後病毒量小於 20 copies/mL
6951	Poor adherence	兩個月後病毒量小於 20 copies/mL
6952	Lost to follow up	
6968	Poor adherence	一個月後病毒量小於 20 copies/mL
6447	Truvada+DTG	一年後病毒量為 361 copies/mL
6483	Atripla	十五個月後病毒量小於 20 copies/mL
6737	Lost to follow up	兩個月後病毒量為 177 copies/mL
7131	combivir+DRV/r	Lost to follow up
7226	Genvoya	三個月後病毒量為 25 copies/mL
7282	Truvada+DTG; Triumeq; DTG+DRV/r	兩個月後病毒量小於 20 copies/mL
7402	Genvoya	一個月後病毒量小於 20 copies/mL
7537	Complera +DRV/r	八個月後病毒量為 449951 copies/mL
7562	Genvoya	換藥後還未回診

衛生福利部疾病管制署 107 年委託科技研究計畫

計畫名稱：不足三種 ART 處方組合之臨床療效評估

年度/全程研究報告

子計畫主持人：蔡茂松

研究人員：林淑文、張淑芳

執行期間：107 年 01 月 01 日至 107 年 12 月 31 日

目 錄

封面

目錄

壹、中文摘要

貳、英文摘要

參、本文

(一) 前言

(二) 材料與方法

(三) 結果

(四) 討論

(五) 計畫重要研究成果及具體建議

(六) 參考文獻

(七) 圖表

共 40 頁

壹、中文摘要

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

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

主要發現: 簡化處方，截至目前收集共計 52 人，使用的簡化處方可以分為二大類，第一類為和蛋白酵素抑制劑合併嵌入酶抑制劑，其組合包括 DRV/r + DTG (23)，LPV/r + RAL (1)，DRV/r + RAL (2)，ATV/r + DTG (2); 第二類為核苷酸反轉錄酶抑制劑 3TC 合併和蛋白酵素抑制劑或嵌入酶抑制劑 DTG，其組合包括 3TC + ATV/r (1)，3TC + DRV/r (1)，3TC + DTG (21)，以及 DTG+ RPV(1)。轉換至不含三種藥物的簡化處方 52 人於轉換前有 13% (95% CI 7%-25%) 病毒量大於 200 copies/mL，於轉換後已完成 6 個月追蹤的 44 位僅有 1 位 [2% (95%CI 0.4%-12%)]病毒量大於 200 copies/mL。已完成 atazanavir 未合併 ritonavir 的藥物處方的濃度監測共 119 位， 17 位 (14%) 於服藥後 12 小時未達 230 ng/ml 或 24 小時未達 150 ng/ml。關於 dolutegravir 的濃度監測已完成 170 位，參考美國 FDA 的資料 Cmax 3670

ng/mL 與 Cmin 1110 ng/mL，有 28% 受試者的 DTG 高於 Cmax，有 9% 受試者的 DTG 低於 Cmin。

結論及建議事項：

簡化組合的治療效果可以達到 90% 以上，可以提供未來「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」參考，提供邁入老年愛滋病毒感染的患者最佳的治療選擇。

關鍵詞：抗愛滋病毒藥物、雞尾酒治療、簡化處方、抗藥性

貳、英文摘要

Aims of Study:

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

Study design:

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

Results:

Fifty-two subjects were included. The combinations of the 2-drug regimen were protease inhibitors plus integrase strand transfer inhibitors, [DRV/r + DTG (23) , LPV/r + RAL (1) , DRV/r + RAL (2) , ATV/r + DTG (2)], lamivudine plus protease inhibitors or protease inhibitors [3TC + ATV/r (1) , 3TC + DRV/r (1) , 3TC + DTG (21)] and DTG plus RPV(1). Eighty-seven patients had viral suppression at switch (45/52 <200 copies/mL,). At week 24, 43 out of 44 patients achieved HIV RNA load <200 copies/ml [87% (95% CI 75%-93%)], and 8 had no virological data but remained on the same regimen.

One hundred and nineteen subjects on unboosted ATV based regimens received measurements of plasma ATV concentrations. Seventeen were had C12 and C24 of ATV less than the recommended therapeutic values (C12 >230 or C24 >150 ng/ml), 14% (95% CI 9%-22%). One hundred and seventy subjects on DTG based regimens received measurements of plasma DTG concentrations. 28% had DTG concentrations above 3,670 ng/mL, and 9% had concentrations less than 1,110 ng/mL which were the Cmax and Cmin from FDA-approved drug labels.

Conclusions:

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

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

參、本文

(一) 前言

後天免疫缺乏症候群（愛滋病，Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS），自從 1981 年在美國發現以來，已是全世界重要的公共衛生議題，我國衛生署的統計資料顯示，截至 2018 年九月全台灣本國籍 HIV 累積感染人數已經達到 37,423 人，存活者有 31,038 人，有效的抗病毒療法(combination antiretroviral therapy, cART)大幅地降低了病患發生伺機性感染

（opportunistic infections）和腫瘤的機會^{1,2}，長達數十幾年的存活時間使得愛滋病儼然為一慢性疾病，預期國內感染者的老化是國內必須面對的問題。

我國自 1988 年起提供感染者免費藥物治療，衛生福利部疾病管制署訂定「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，公告自 101 年 6 月 1 日起實施，實施至今已有六年餘的時間(2012/6~2018/10)，也歷經數次的更動（表一~表七），因應世界衛生組織(WHO)發布最新愛滋治療指引，疾病管制署參考 WHO、美國及歐盟建議，重新修訂「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，兼顧費用及藥物特性，將處方分類且正名為第一線推薦處方、第一線替代處方及第二線處方，於 2016 年 6 月 1 日起生效。新版規範將每日一次且副作用低的三種三合一複方藥品列為「第一線推薦處方」（表八和表九），實施二年餘至今，新規範的確有助於提升服藥的方便性及順從性。

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

（tenofovir disoproxil fumarate; TDF）的疑慮⁶。國內的三合一複方藥品「第一線推薦處方」對於病患的腎功能都有其要求，不建議使用於慢性腎臟病之分期中度及嚴重腎功能下降的病人（第3期及第4期）或第5期末期腎衰竭的患者，對於老年病患在腎功能下降時核苷酸反轉錄抑制劑的劑量必須調整，可能無法繼續原使用的三合一複方藥品的使用，同時還要注意多種藥品間的藥物交互作用，如降血糖藥物與降血脂藥物，須小心監測抗病毒藥物的效果和安全性，同時要注意腎功能、肝功能、心血管及代謝和骨骼健康的影響。

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

Lamivudine（核苷酸反轉錄酶抑制劑）和 raltegravir（嵌合酶抑制劑）兩者並無重大副作用，合併蛋白酶抑制劑的使用組合（不足三種 ART 處方組合，簡化處方），多年下累積許多研究⁷⁻¹²（表十），對象有包含從未治療過人類免

疫不全病毒者和病毒已穩定控制者，主要因為蛋白酶抑制劑具有高抗藥性屏障的特性。研究顯示不管在初次使用抗病毒藥物或是病毒已穩定控制者，lamivudine 或是 raltegravir 合併使用蛋白酶抑制劑的皆有一定的療效，鮮少篩選出對 lamivudine 或是 raltegravir 有抗藥性突變基因的病毒。舉例：從 GARDEL 的臨床試驗中證實未曾服用過 cART 的組別在使用 lopinavir/ritonavir 併 lamivudine 處方經過 48 週的追蹤發現病毒量小於 50 copies/mL 的比率跟標準含有 lopinavir/ritonavir 加上兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑的組別相似，不因治療前的病毒量高或低而有差別。此外在 OLE 的研究也證實病毒已穩定控制者轉為使用 lopinavir/ritonavir 併 lamivudine 的組別療效也和持續使用標準含有 lopinavir/ritonavir 加上兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑的組別相似。PROGRESS 試驗是一個隨機分配、對照、非劣性、多中心臨床試驗，研究目的是比較 LPV/r+RAL 跟 LPV/r+TDF/FTC 療效。觀察至 96 週時發現時簡化處方達到非劣性療效 (HIV 病毒量小於 40 copies/mL 的比率為 66.3% (簡化療法) vs 68.6% (標準療法); P=0.767); CD4 淋巴球增加的幅度在這兩組也相似(281 cells/L vs 296 cells/L ; P=0.598)。

目前幾個先進國家的治療指引都針對簡化處方給予適當的建議，如 DHHS 建議 lopinavir/ritonavir 併 lamivudine 為替代處方，可於未曾接受 cART 治療者和病毒已穩定控制者或是針對初始接受治療的病患使用

darunavir/ritonavir 併 raltegravir，不過後者的處方使用需注意的治療前的病毒量及 CD4；歐洲愛滋病治療指引(EACS)和英國愛滋病治療指引(BHIVA)對簡化處方的使用也有所著墨，但是需要小心可能的副作用，B 型肝炎的預防與治療，及藥物交互作用及藥物顆粒數較多的不便。

新一代嵌合酶抑制劑 (integrase inhibitor) 中的 dolutegravir (DTG) 同時具有一天一次，單顆使用，少副作用且較少的藥物交互作用及高抗藥性屏障等特性，近來有許多研究肯定 DTG 合併 lamivudine^{13, 14} 或是 rilpivirine^{15, 16} 的療效，並嘗試合併蛋白酶抑制劑作為在有抗藥性或是治療失敗的病人中使用¹⁷，避免多種藥物暴露或減少藥物顆粒數，同時能有效抑制病毒。

本研究欲瞭解規範下或是因抗藥性需要下，進行簡化處方組合之臨床療效評估，作為未來國內分析的依據。

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

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

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

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

表三、修正「愛滋藥品使用規範」，自 2013 年 02 月 01 日實施

署授疾字第 1020300140 號公告

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

表四、修正「愛滋藥品使用規範」，自 2013 年 07 月 01 日實施

署授疾字第 1020300807 號公告

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

表五、修正「愛滋藥品使用規範」，自 2013 年 09 月 01 日實施

署授疾字第 1020303161 號公告

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

表六、修正「愛滋藥品使用規範」，自 2014 年 03 月 01 日實施

署授疾字第 1030300005 號公告

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

表七、修正「愛滋藥品使用規範」，自 2015 年 01 月 01 日實施

類別	處方(藥物品項)	使用規範
一	ZDV/3TC/NVP*	無藥物禁忌症之首次服藥病患優先處方。
	ZDV/3TC* + NVP	
	ZDV/3TC* + EFV	
	ZDV/3TC* + RPV	
二	TDF + 3TC + EFV	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或 不宜使用 ZDV 之原因。病人同時合併 HBV 感染，建議以含 TDF 的處方為優先。
	ABC/3TC* + EFV	
	TDF/FTC* + EFV	
	TDF + 3TC + NVP (200 mg x 2)	
	ABC/3TC* + NVP (200 mg x 2)	
	TDF/FTC* + NVP (200 mg x 2)	
	TDF + 3TC + NVP (400 mg)	
	ABC/3TC* + NVP (400 mg)	
	TDF/FTC*+NVP (400 mg)	
TDF/FTC/EFV*		
三	ZDV/3TC* + MVC	(接受器阻斷類藥物) 醫師應於用藥前完成 CCR5 趨性試驗，並將試驗報告歸入病歷。
	ZDV/3TC* + LPV/r*	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或 不宜使用 NNRTI 之原因。
	ZDV/3TC* + DRV (800 mg)/r(100)	
	ZDV/3TC* + ATV (300 mg)/r(100)	
	ZDV/3TC* + ATV (400 mg)	
	ZDV/3TC* + RAL	
四	其餘每月超過 17,500 元之處方	須事前審查。

注意事項：

- 一、藥品處方類別及使用規範，依預算及藥價調整情形會適時檢討。
- 二、若無醫療相關使用禁忌，建議優先使用價格較低之處方組合。
- 三、本規範以常用處方為主，其他組合在 17,500 元以下者不需事前審查。
- 四、個別藥物之適用狀況，請參考衛生福利部疾病管制署最新出版之愛滋病檢驗及治療指引。
- 五、疾病管制署不給付 CCR5 趨性試驗之檢驗及相關費用。
- 六、*表示複方，數字表示單顆劑量，(數字)表示每日劑量。各藥品學名、成分簡寫及商品名之對照表，將依核價及上市狀況隨時更新，以疾病管制署全球資訊網公布之資訊為主。

表八、修正「愛滋藥品使用規範」，自 2016 年 06 月 01 日實施

第一線推薦處方(Recommended First Line)
TDF/FTC/EFV TDF/FTC/RPV ABC/3TC/DTG (自取得健保代辦核定藥品價格日起生效)
第一線替代處方(Alternative First Line)
AZT/3TC + EFV AZT/3TC/NVP or AZT/3TC + NVP [IR or XR] AZT/3TC + RPV AZT/3TC + LPV/r AZT/3TC + ATV (300 mg)/r AZT/3TC + DRV (800 mg)/r AZT/3TC + RAL AZT/3TC + DTG (50 mg) AZT/3TC + MVC ABC/3TC + EFV TDF/FTC + NVP [IR] TDF + 3TC + NVP [IR]
<p>注意事項：</p> <p>一、本規範將依預算核給、藥品上市及藥價調整情形適時檢討。</p> <p>二、斜線/表示複方，(數字)表示每日劑量。各藥品成分簡稱、學名及商品名之對照表均後附。</p> <p>三、若無醫療相關使用禁忌，優先使用「第一線推薦處方」。第一線推薦處方須為(含)複方、每日服用一次、WHO/DHHS/EACS 優先推薦且藥價在 13,999 元/月以下者。</p> <p>四、本規範中「第一線替代處方」僅列出常用處方組合，其他藥價在 15,500 元/月以下之處方組合，使用前皆無須事前審查。</p> <p>五、「第二線處方」為藥價 15,500 元/月以上之處方組合，使用前皆須事前審查（請參「第二線抗人類免疫缺乏病毒藥品事前審查作業」）。</p> <p>六、疾病管制署不給付 CCR5 趨性試驗之檢驗及相關費用。</p> <p>七、個別藥物之適用狀況，請參考專業學會建議。</p>

表九、修正「愛滋藥品使用規範」，自 2018 年 09 版

抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範

107 年 9 月版

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

表十：簡化處方(2-drug regimens)臨床試驗

臨床試驗	試驗設計	對象	人數	療效
GARDEL ⁷	隨機分配、對照、非劣性試驗 (48 週)	未曾接受 cART 者 (ARV-naïve)	LPV/r + 3TC (n=217) vs 2NRTIs + LPV/r (n=209)	1. 療效: 88.3% (簡化療法) vs 83.7% (標準療法), 符合非劣性療效 2. 病毒性失敗: 4.7% (簡化療法) vs 5.9% (標準療法) 3. 抗藥性: 2 位有 M184V (簡化療法)
OLE ⁸	隨機分配、對照、非劣性試驗 (48 週)	HIV 病毒量 <50 copies/mL 者	LPV/r + 3TC (n=123) vs 2NRTIs + LPV/r (n=127)	1. 療效: 87.8% (簡化療法) vs 86.6% (標準療法), 達到非劣性療效 2. 病毒性失敗: 2.5% (簡化療法) vs 2.5% (標準療法) 3. 抗藥性: 1 位有 M184V 和 K103N (簡化療法)
SALT ⁹	隨機分配、對照、非劣性試驗 (48 週)	HIV 病毒量 <50 copies/mL 者	ATV/r + 3TC (n=143) vs 2NRTIs + ATV/r (n=143)	1. 療效: 83.6% (簡化療法) vs 78.4% (標準療法), 達到非劣性療效 2. 病毒性失敗: 4.5% (簡化療法) vs 3.6% (標準療法) 3. 抗藥性: 1 位有 M184V (標準療法)
PROGRES ¹⁰	隨機分配、對照、非劣性試驗 (96 週)	未曾接受 cART 者 (ARV-naïve)	LPV/r + RAL (n = 101) vs LPV/r + TDF/FTC (n = 105)	1. 療效: 66.3% (簡化療法) vs 68.6% (標準療法), 達到非劣性療效 2. 病毒性失敗: 8.1% (簡化療法) vs 4.8% (標準療法) 3. 抗藥性: 3 位有 N155H、1 位有 Q148H、1 位有 M46I, V32I, I47V、1 位有 M184V (簡化療法)
SPARTAN ¹¹	隨機分配、非對照試驗 (96 週)	未曾接受 cART 者 (ARV-naïve)	ATV (300mg bid) + RAL (n = 63) vs ATV/r + TDF/FTC (n = 30)	1. 療效: 74.6% (簡化療法) vs 63.3% (標準療法) 2. 病毒性失敗: 17.5% (簡化療法) vs 26.7% (標準療法) 3. 抗藥性: 2 位有 Q148R、2 位有 N155H (簡化療法) 4. 安全性: 因簡化療法有 20.6% 高膽紅素血症, 此試驗提前終止
NEAT001 / ANRS14 ^{3 12}	隨機分配、對照、非劣性試驗 (96 週)	未曾接受 cART 者 (ARV-naïve)	DRV/r + RAL (n = 401) vs DRV/r + TDF/FTC (n = 404)	1. 治療失敗: 17.4% (簡化療法) vs 13.7% (標準療法), 達到非劣性療效 2. CD4 淋巴球低於 200 cells/μL 者失敗率: 43.2% (簡化療法) vs 20.9% (標準療法), 在簡化療法組治療失敗率較高 3. 抗藥性: 1 位有 K65R、5 位有 N155H (簡化療法)

(二) 材料與方法

1. 研究設計: 多中心世代追蹤研究

2. 研究對象: 國內規範下首次服藥病患，病患初始用藥或經申請後符合「抗人類免疫缺乏病毒處方審查作業」規定，符合健保給付標準

(1) 納入條件: 大於十八歲以上於感染科門診追蹤之 HIV 感染患者

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

3. 資料收集

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

(2) 我們也會調閱病患的病歷資料

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

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

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

- (4) 紀錄病患抽血檢查和藥物濃度監測的結果
- (5) 紀錄國內規範下病患無法使用標準處方的原因
- (6) 紀錄國內規範下病患無法使用標準處方的原因的時間與副作用嚴重程度
- (7) 紀錄國內規範下病患無法使用標準處方的抗藥性特徵
- (8) 紀錄國內規範下病患使用簡化處方的藥物種類
- (9) 對於因副作用而使用不足三種處方用藥之感染者進行之評估
- (10) 對於病毒量已穩定測不到之感染者始使用不足三種處方用藥之評估

4. 關於 dolutegravir, atazanavir, darunavir 濃度監測的方法如下：

Dolutegravir 血中濃度檢測

使用高效能液相層析儀（high performance liquid chromatography, HPLC）檢測 dolutegravir 血中濃度。方法詳述如下：

一、 HPLC 系統

- a. 儀器：包含自動注射器 (autosampler, 設定於 25 °C)、梯度幫浦 (gradient pump)、烤箱 (設定於 25 °C)、紫外線偵測器 (UV detector)、電腦設備及分析軟體。
- b. 管柱 (column): Luna RP-18, GP, 250×4.6 mm, 5 μm (Kanto chemical Co. Inc., Japan), 並附有相容的保護管柱 (guard column)。
- c. 移動相 (mobile phase): acetonitrile (ACN) 與 10 mM phosphate buffer (pH 4.0) 的比例為 40:60 (v/v)。
- d. 紫外線偵測波長：245 nm。
- e. 流速：1.0 mL/min
- f. 注射體積：20 μL

二、標準品之製備

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

三、血漿檢品前處理

在配製好的血漿標準檢品及病人之待測檢品 (各 500 μL) 中分別加入 500 μL 的 acetonitrile 進行去蛋白步驟，經由 vortex 混合均勻，利用高速離心

機（轉速為 17900 g）離心，再取出 500 μ L 的上清液，在 40°C 下以氮氣將上清液吹乾。最後加入 250 μ L 動相以溶解管內乾燥物，取出其中 20 μ L，打入 HPLC 管柱。

四、 分析方法之確效

a. 準確度（accuracy）及線性（linearity）

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

b. 精確度（precision）

將連續 3 天檢測 3 種濃度的 DTG 血漿標準檢品（0.2, 5.0, 10.0 ng/mL）以分析精確度。

c. 回收率（recovery）

將 DTG 加入無藥（drug-free）血漿中調成 3 種不同濃度的（0.2, 5.0, 10.0 mcg/mL）標準檢品，比較樣品前處理前後 peak area 的差異，共執行 3 次。

d. 選擇性（selectivity）

需評估一般常與 DTG 併用的藥品是否會干擾本研究將採用的 HPLC 分析方法，包括抗愛滋病毒藥 atazanavir, efavirenz, nevirapine, zidovudine, didanosine, stavudine, lamivudine, indinavir, nelfinavir；抗結核病藥 rifampicin,

isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, streptomycin；及其他常見併用藥品 ofloxacin, acetazolamide, loperamide, prednisolone, phenytoin, amitriptyline, cotrimoxazole, fluconazole。

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

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

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

五、 病人檢體收集 (samples)

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

Atazanavir 血中濃度檢測

使用高效能液相層析儀 (high performance liquid chromatography, HPLC) 檢測 atazanavir 血中濃度。方法詳述可參考 (參見 Muller AC, et al. Journal of

pharmaceutical and biomedical analysis 2010; 53: 113-8)，實驗室過去已有發表相關文獻於 Tsai MS et al. J Microbiol Immunol Infect. 2016 [Epub ahead of print].

Darunavir 血中濃度檢測

本研究將使用高效能液相層析儀（high performance liquid chromatography, HPLC）檢測 darunavir（DRV）血中濃度。每位病人均於早餐後服用。待開始治療後的第 5-7 天早晨，視每日服藥次數之不同，於前一天服藥後 12 \pm 1 小時或 24 \pm 1 小時抽取 7 c.c. 的血液測定最低血中濃度。血液樣品使用含足夠抗凝血劑 K2EDTA 的小管收集，運送過程中以 4°C 保存。病人全血利用高速離心機 2500 g 在室溫下離心十分鐘，將上清液（血漿）分裝於冷凍小管。取 100 μ l 血漿以最適化條件分析病人血中 DRV 的濃度。剩餘之血漿置於 -80°C 下保存。

5. 資料分析：

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

(三) 結果

本計畫自台大醫院蒐集於國內規範下使用不含三種藥物的簡化處方，截至目前收集共計 52 人，平均年紀 44.9 歲，其中 47 位 (90%) 為男性，首次服藥病患就使用不含三種藥物的處方為 0 人，因故轉換為使用不含三種藥物的簡化處方為 52 人。

原因分析如下:21 人使用簡化處方歸類為病人因素:腎功能不全(20)，具心血管風險 (2)，骨質疏鬆(1);9 人更換至簡化處方歸類為藥物因素:藥物過敏或無法耐受 [3TC(2), ABC(3), TDF/FTC, (1), AZT/3TC(3)] 及藥物不再供應或生產(DDI, Didanosine, 2);22 人更換至簡化處方歸類為病毒因素:病毒治療反應不佳 (Poor virologic response, 1) 以及抗藥性 (21)，值得注意的是 21 位因為抗藥性基因而需要使用簡化處方，20 位 (95%) 的病毒皆具備 1 個以上的抗藥性基因，最常見的抗藥性位點包括 K65R (18)，Y181C (8)，M184V (6)，K103N/S (5) (表一)。

所使用的簡化處方可以分為二類，第一類為和蛋白酵素抑制劑(protease inhibitors; PIs) 合併嵌入酶抑制劑 (integrase inhibitors ; InSTIs)，其組合包括 DRV/r + DTG (23)，LPV/r + RAL (1)，DRV/r + RAL (2)，ATV/r + DTG (2); 第二類為核苷酸反轉錄酶抑制劑 3TC 合併和蛋白酵素抑制劑 (protease inhibitors; PIs) 或嵌入酶抑制劑 DTG，其組合包括 3TC + ATV/r (1)，3TC +

DRV/r (1), 3TC + DTG (21), 另外有一位個案使用 RPV+DTG 的組合 (表二)。

轉換至不含三種藥物的簡化處方 52 人於轉換前有 13% (95% CI 7%-25%) 病毒量大於 200 copies/mL (表三), 於轉換後已完成 6 個月追蹤的 44 位僅有 1 位 [2% (95% CI 0.4%-12%)] 病毒量大於 200 copies/mL。使用中含新一代嵌合酶抑制劑 (DTG) 的簡化處方計有 46 人, 41 位完成 6 個月追蹤, 期中有 1 位 [2% (95% CI 0.4%-13%)] 病毒量大於 200 copies/mL。病患因為病毒因素使用簡化處方計有 22 人, 21 位完成 6 個月追蹤, 期中有 1 位 [5% (95% CI 0.2%-21%)] 病毒量大於 200 copies/mL。

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

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

的濃度監測已完成 170 位（圖二），但是關於 dolutegravir therapeutic range 的資料尚未有一致共識，參考美國 FDA 的資料 Cmax 3,670 ng/mL 與 Cmin 1,110 ng/mL，有 28% 受試者的 DTG 高於 Cmax，有 9% 受試者的 DTG 低於 Cmin。另外已完成收集 15 位正在使用 darunavir 病患檢體，並進行檢測分析中。

(四) 討論

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

本研究案收案於台大醫院，為確保使用簡化處方的必要性與正確性，參考完整就醫記錄與過往一系列的抗藥性報告，同時參考病患的肝腎功能變化以及安排其他相關檢查，如骨密度檢測，同時提供必要的藥物濃度監測與藥物交互作用的監控，發現病患轉化至簡化處方於 24 週可達 90% 病毒量控制實屬不易，惟其他醫療院所使用簡化時要共享病患就醫記錄並參考多方資料。

治療藥物監控(Therapeutic drug monitoring)是臨床化學的一個分支，研究檢驗藥物血濃度以確保藥效與預防毒性產生，於研究中發現 ATV 有 14% 未達建議濃度，雖然 dolutegravir therapeutic range 未有一致共識，但是參考美國 FDA 的資料也有 9% 受試者的 DTG 低於 Cmin，所幸使用兩個藥物的病患就臨床療效的觀察並無重大偏差。

固定劑量組合治療的進展簡化抗逆轉錄病毒治療方式，每天只需一顆藥丸治療 HIV 感染，優點包括減少藥丸顆粒數及服藥次數，但是，仍存在有局限性，包含 TAF (Tenofovir alafenamide 的) 藥物已成為重要國際治療指引的優先處方(推薦處方)的成分，取代過往 TDF (tenofovir disoproxil fumarate) 的角色，具有高效率並且較少的腎和骨毒性。國內自 2017 年九月引入捷扶康 Genvoya 新藥並納入第一線推薦處方，含有最新一代骨幹藥物—TAF，因為藥物的優點與特性使過往因為腎功能不佳或骨密度下降必須

使用簡化處方的病患多了一項選擇，雖然因此使用簡化處方人數不若預期，但是減少藥物費用，維持服藥的方便性及療效。

(五) 計畫重要研究成果及具體建議：

1.計畫之新發現或新發明

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

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

感染者只要願意與醫師合作，醫師與疾管署都可以提供最好的治療

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

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

(六) 參考文獻

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

- et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 775-84.
10. Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 256-65.
 11. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, Molina JM, McDonald C, Raffi F et al. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naive HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials* 2012; 13: 119-30.
 12. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014; 384: 1942-51.
 13. Cahn P, Rolon MJ, Figueroa MI, Gun A, Patterson P, Sued O. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naive patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. *J Int AIDS Soc* 2017; 20: 1-7.
 14. Maggiolo F, Gulminetti R, Pagnucco L, Digaetano M, Benatti S, Valenti D et al. Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 215.
 15. Gantner P, Cuzin L, Allavena C, Cabie A, Pugliese P, Valantin MA et al. Efficacy and safety of dolutegravir and rilpivirine dual therapy as a simplification strategy: a cohort study. *HIV Med* 2017; 18: 704-8.
 16. Revuelta-Herrero JL, Chamorro-de-Vega E, Rodriguez-Gonzalez CG, Alonso R, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Saez M. Effectiveness, Safety, and Costs of a Treatment Switch to Dolutegravir Plus Rilpivirine Dual Therapy in Treatment-Experienced HIV Patients. *Ann Pharmacother* 2017: 1060028017728294.
 17. Capetti AF, Sterrantino G, Cossu MV, Cenderello G, Cattelan AM, De Socio GV et al. Salvage therapy or simplification of salvage regimens with dolutegravir plus ritonavir-boosted darunavir dual therapy in highly cART-experienced subjects: an Italian cohort. *Antivir Ther* 2017; 22: 257-62.

(七) 圖表： 表一、轉換至簡化處方的因素

	N	Etiology
Patient Factor	21	Chronic Kidney disease, 20 High CV risk, 2 Osteoperosis, 1
ART Factor	9	Adverse effects or Allergy 3TC, n=2 ABC, 3 TDF/FTC, 1 AZT/3TC, 3 Stock-out of didanosine, 2
Virus Factor	22	Poor virologic response, n=1 Resistance, n=21 K65R, 18 Y181C, 8 M184V, 6 K103N/S, 5

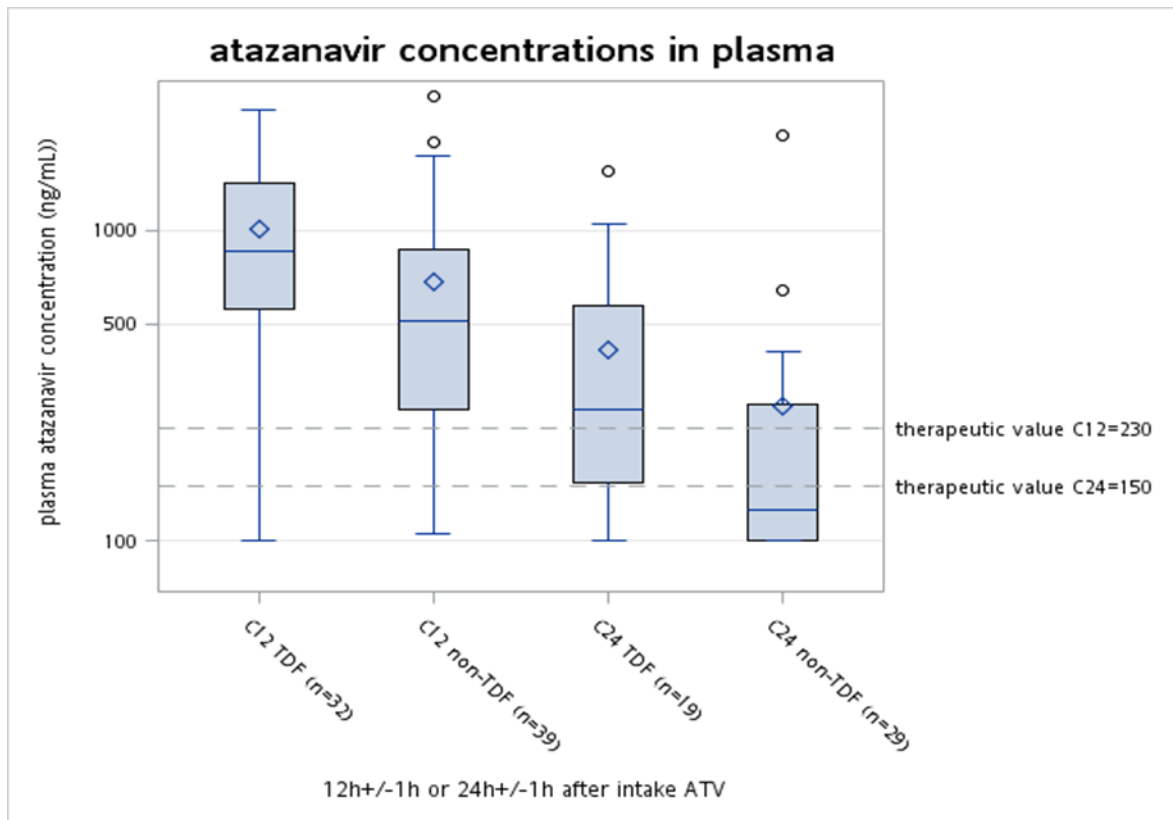
表二、簡化處方的種類

	N	Regimens used
PI/r + InSTI	28	ATV/r + DTG, n=2 LPV/r + RAL, 1 DRV/r + DTG, 23 DRV/r +RAL, 2
3TC+ PI/r or DTG	23	3TC + ATV, n=1 3TC + DRV/r, 1 3TC + DTG, 21
DTG+RPV	1	

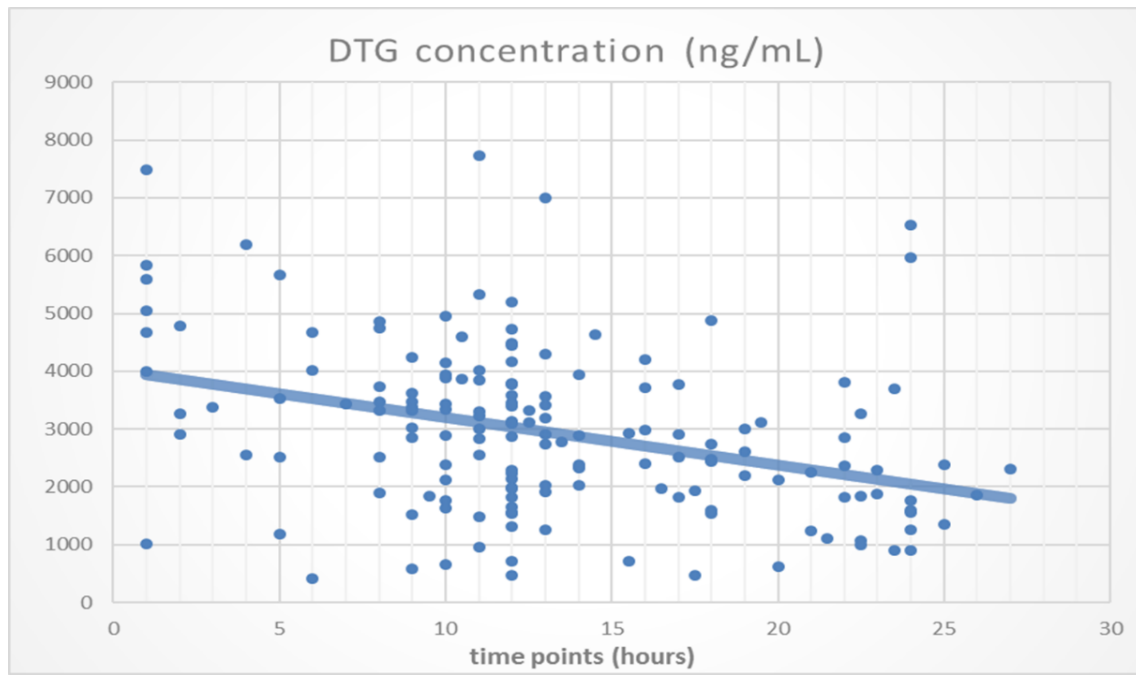
表三、簡化處方的療效追蹤

		N	6m	12m	18m
HIV viral load	Undetectable	23	21	22	9
	Virologic suppression <20 copies/mL	17	16	7	6
	20-200 copies/mL	5	6	4	1
	200-100,000 copies/mL	5	1	0	0
	>100,000 copies/mL	2	0	0	0
	Total	52	44	33	16
	Viral load <20 copies/ml or undetectable, (95% C.I) %	77 (64-86)	84 (71-92)	88 (73-95)	94 (73-95)
	Virologic failure: The inability to achieve or maintain suppression of viral replication 200 copies/mL	13 (7-25)	2 (0.4-12)	--	--

圖一、ATV 的血液藥物濃度



圖二、 DTG 的血液藥物濃度



衛生福利部疾病管制署 107 年委託科技研究計畫

計畫名稱：藥癮諮詢與性病及愛滋病毒暴露前預防性投藥門
診轉介之模式建立與成效

年度/全程研究報告

子計畫主持人：楊家瑞

研究人員：徐志雲、洪健清、張淑媛、吳政信

執行期間：107 年 01 月 01 日至 107 年 12 月 31 日

目 錄

封面

目錄

壹、中文摘要

貳、英文摘要

參、本文

(一) 前言

(二) 材料與方法

(三) 結果

(四) 討論

(五) 計畫重要研究成果及具體建議

(六) 參考文獻

(七) 圖表

共 27 頁

壹、中文摘要

研究目的：針對愛滋病毒感染之高風險對象，尤其是性病患者及其伴侶，或是合併使用娛樂性用藥的個案，提供全方位照護的模式；除了提供 PrEP 之相關諮詢與資訊，針對有意願自費使用 PrEP 之個案，提供定期而免費的愛滋病毒篩檢，性病(梅毒、淋病、披衣菌)篩檢及衛教諮詢，以期能藉由提供諮商和高敏感度的免費篩檢，促進高風險群定期檢驗與使用預防藥物的意願，同時了解高風險群對於愛滋病毒暴露前預防性投藥之使用方式與頻度，以及副作用和相關性病發生率。並且與精神科醫師合作，已知有使用娛樂性用藥者協助轉介至精神科進行藥癮諮詢，或由精神科醫師將接受藥癮諮詢者轉介至感染科進行 PrEP 之評估的雙向轉介模式。

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

主要發現：自 2017 年開始至今年 10 月底止，共納入 53 位受試者，除兩

位女性之外，其餘男性的風險都是男男間性行為。其中，有 48 位(90.6%) 選擇 on demand 的方式服藥，5 位(9.4%)選擇 daily 服用。其中，完成 6 個月追蹤的有 17 人而完成 12 個月追蹤的則有 16 人。有 13 位選擇 On demand 服藥的個案領藥後尚未服用；在追蹤過程中，沒有任何 HIV 陽轉個案，有 2 位感染梅毒，4 位感染披衣菌尿道炎而 1 位發生淋病性尿道炎。在最近一年內有使用過成癮藥物的個案在納入時發現有 38.3%，而仍在使用的則佔了使用過藥物的 66.7%，嘗試精神科轉介並未成功，也未有任何一位順利由精神科轉介至匿名篩檢接受檢驗並開始 PrEP 的個案，然而，已和精神科醫師建立起良好的管道。

結論：暴露前預防性投藥就初步施行成果而言，的確可作為整體 HIV 預防措施之一，並可達到良好成效，既無 HIV 陽轉者，且無嚴重副作用出現，然而建立起與精神科雙向轉介的管道後，仍須尋找足夠的動機或協助之方式方可順利轉介成功。

貳、英文摘要

Background: This study aimed to investigate the effectiveness and incidence of sexually transmitted diseases (STDs) during PrEP.

Materials and Methods: Between May, 2017 and October, 2018, a prospective cohort study among those subjects who wanted to initiate PrEP for HIV were enrolled. Information on both daily and on-demand PrEP (2 tablets orally 2-24 hours before sex, 1 tablets was taken every day if subjects continuing having sex, at least 2 doses separated every day after the last sex) were provided and the decision was made by each subject. A questionnaire was obtained to know baseline characteristics. Screening for HIV, STDs including syphilis, chlamydial urethritis, gonorrhea and human papilloma virus infection were performed at baseline and then every 3 months.

Results: During the study period, a total of 53 subjects were enrolled and 48 (90.6%) subjects adopted on-demand PrEP while another 4 (9.4%) adopted daily PrEP. Only two female subjects were enrolled who adopted daily PrEP and the others were all men who have sex with men. Subjects in the on-demand group had a higher percentage of higher education level (89.4% vs. 40%), higher percentage of baseline STDs, and higher percentage of using recreational drugs (38.3% vs. 0%). During the follow up, no incident HIV seroconversion developed. Only 2 subjects had syphilis in the on-demand group while 2 subjects with chlamydial infection and 1 subject with gonorrhea were identified. The percentage of total pills consumed more than 10 within 1 month among on-demand group was around 10-38.5 %.

Conclusions: In this prospective cohort study, we found that more subjects preferred on-demand PrEP while no HIV seroconversion was identified. The occurrences of STDs warrant further follow-up and relevant information, education and communication for STD prevention should be provided.

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

參、本文

(一) 前言

一、研究目的:

針對愛滋病毒感染之高風險對象，尤其是性病患者及其伴侶，或是合併使用娛樂性用藥的個案，提供全方位照護的模式；除了提供 PrEP 之相關諮詢與資訊，針對有意願自費使用 PrEP 之個案，提供定期而免費的愛滋病毒篩檢，性病(梅毒、淋病、披衣菌)篩檢及衛教諮詢，以期能藉由提供諮商和高敏感度的免費篩檢，促進高風險群定期檢驗與使用預防藥物的意願，同時了解高風險群對於愛滋病毒暴露前預防性投藥之使用方式與頻度，以及副作用和相關性病發生率。並且與精神科醫師合作，已知有使用娛樂性用藥者協助轉介至精神科進行藥癮諮詢，或由精神科醫師將接受藥癮諮詢者轉介至感染科進行 PrEP 之評估的雙向轉介模式。

二、研究背景

後天免疫缺乏症候群（愛滋病，Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS），自從 1981 年在美國發現以來，已成為全世界二十一世紀最重要的公共衛生問題，國內自 1984 年首例迄今，已逾三萬名以上，是疾管署傳染病防治工作的重要課題。愛滋病是由人類免疫缺乏病毒（human Immunodeficiency Virus, HIV）透過血液或體液接觸而所傳染，全球各地主要之流行途徑多是經由性行為，因此亦為性病之一，防治之法無他，即倡導安全性行為之重要性，以及教導高危險群定期檢驗追蹤；已被感染者若能及早發現，一方面需要追蹤治療，另一方面藉由 100% 之安全性行為，防堵已感染者將愛滋病毒進一步傳播。因此呼籲經常無保護措施性行為者、且性伴侶眾多者接受篩檢與專業心理諮詢，是非常重要的。而根據統計，2010 年到 2016 年臺灣每年新診斷的愛滋病毒感染者大約在 2,000 到 2,300 人，不安全性行為是愛滋病毒感染最主要的傳染途徑。

隨著抗 HIV 藥物的發展及高效性抗愛滋病毒治療方法（highly active antiretroviral therapy, HAART）的問世，感染愛滋病毒的病患已能藉之而獲得病情的控制。近期幾個重要的研究都提供及早治療是預防愛滋病毒傳播的重要的公共衛生的手段之一的臨床證據。在加拿大溫哥華的觀察研究顯示，整體社區愛滋病毒量越低，愛滋病毒新發案例越少。在異性戀為主

的 HPTN-052 研究中，研究人員發現及早治療愛滋病毒感染者，可以顯著降低性伴侶的傳染。在 START 研究中，研究人員發現及早治療也可以降低病發伺機性感染和腫瘤的發生風險。雖然如此，多先進國家依然看到愛滋病毒感染持續發生，尤其是在男同性戀族群中，新感染人數並未降低。因此除了鼓勵篩檢提早診斷和治療愛滋病毒感染者以外，還需一些新的預防感染的措施才能真正達到減少新案的發生。

2010 年大型臨床試驗首度證實抗愛滋病毒藥物治療可有效降低男男性行為者 (men who have sex with men; MSM) 感染機率達 44%。2010 年之後，後續許多研究評估在接觸愛滋病毒前使用暴露前預防性投藥 (Preexposure prophylaxis; PrEP) 對於預防愛滋病毒感染的成效，在特定族群上具有顯著預防愛滋病毒感染的效果。2011 年世界衛生組織 (World Health Organization; WHO) 主張治療就是最好的預防。2012 年七月美國食品藥物管理局 (Food and Drug Association; FDA) 正式核准 tenofovir + emtricitabine (TDF/FTC, Truvada) 成為暴露前預防性投藥的首選藥物。2011 年美國疾病管制及預防中心 (The Centers for Disease Control and Prevention in United States) 首先針對男男性行為者，制定暴露前預防性投藥暫時性的使用指引，隨後 2012 年針對性活躍的異性戀成人、2013 年針對注射藥物者推出暴露前預防性投藥暫時性的使用指引，並且於 2014 年正式公布暴露前預防性投藥臨床使用指引。WHO 於 2015 年建議暴露前預防性投藥作為全球愛滋病防治的防治的重要措施之一。

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

本計劃將針對愛滋病毒感染之高風險對象，尤其是性病患者及其伴侶，或是合併使用娛樂性用藥的個案，提供全方位照護的模式；除了提供 PrEP 之相關諮詢與資訊，針對有意願自費使用 PrEP 之個案，提供定期而免費的愛滋病毒病毒量篩檢，性病 (梅毒、淋病、披衣菌) 篩檢及衛教諮詢，以期能藉由提供諮商和高敏感度的免費篩檢，促進高風險群定期檢驗與使用預防藥物的意願，同時了解高風險群對於愛滋病毒暴露前預防性投藥之使用方

式與頻度，以及副作用和相關性病發生率。並且與精神科醫師合作，已知有使用娛樂性用藥者協助轉介至精神科進行藥癮諮詢，或由精神科醫師將接受藥癮諮詢者轉介至感染科進行 PrEP 之評估。在過去，我們曾經利用前來接受匿名篩檢的高風險群進行對於預防投藥的知識與態度調查，我們發現在 1010 位接受問卷調查的受試者，其中有 48% 願意開始使用預防性投藥，而且在有意願開始使用預防性投藥的人當中，87% 選擇使用 on-demand 的方式，同時知道預防性投藥的訊息的人遠較不知道這訊息的人更有意願開始使用預防性投藥。因此，我們未來的研究期待可以提昇在針對性病患者或是藥癮諮詢者提供 PrEP 諮詢後，PrEP 推行的困難在哪裡，在願意接受 PrEP 後，是否能持續維持定期服藥與追蹤，這些計畫成果將可提供政府制定防治愛滋病毒感染的公共衛生政策參考之用。

(二) 材料與方法

1. 研究設計:

性病患者與藥癮諮詢轉介並進行暴露前預防性投藥之門診轉介模式：

1) 本試驗為臨床之觀察性研究，預計納入之對象為年齡在 20 歲以上，排除

急性 HIV 感染與懷孕之可能，且具備以下之風險者，納入暴露前預防性

投藥：男男間性行為者 (MSM)：過去 6 個月曾經感染過性病或新感染性

病需接受治療者，或伴侶為 HIV 感染者，或發生性行為時合併使用娛樂

性藥物者(匿名篩檢轉介或是精神科轉介)。

2) 建立起雙向轉介管道，針對合併使用娛樂性用藥者，協助轉介至精神科

進行藥癮諮詢；而至精神科門診尋求戒癮治療且具有感染 HIV 風險者，

也透過精神科醫師協助，提供匿名篩檢資訊，進一步詢問接受 PrEP 之意

願。

3) 於門診或匿名篩檢站進行評估後，符合納入條件，並由個案確定採取每

日服用或是需要時服用(On demand)之方式開立處方簽由患者自費領藥，

並且同時進行檢驗，檢驗項目根據投藥之時程如下：

服藥前基本評估	HIV Ag/Ab test 腎功能 (eGFR) 尿液分析 Urinalysis 性傳染病檢驗 (TPPA/RPR, PCR for 淋病/ 披衣菌) HBsAg, anti-HBs, anti-HCV
---------	---

服藥後第四周	HIV Ag/Ab test
服藥後每三個月	HIV Ag/Ab test 性傳染病檢驗 (RPR, PCR for 淋病/披衣菌)
服藥後每半年	尿液分析 Urinalysis; 腎功能 (eGFR)
服藥後一年	HBsAg, anti-HBs, anti-HCV

- 4) 定期回門診或是匿名篩檢站接受評估、檢驗與衛教諮詢；由藥物使用情形評估服用順從性，並記錄服用後是否有副作用；個案有新使用娛樂性藥物者則協助轉介至精神科進行藥癮諮詢。
 - 5) 當發現個案愛滋病毒檢測為陽性時，將與個案討論是否願意接續門診的照護，若個案願意回本院門診，將轉介本院個案管理師至門診治療。當次陽性檢體將送至醫學檢驗暨生物技術學研究所張淑媛老師實驗室進行 HIV 抗藥性檢測，以作為處方抗愛滋病毒藥物時之重要參考。
 - 6) 當發現個案性病檢測為陽性時，將協助個案轉介門診治療，鼓勵並協助個案進行性伴侶感染風險告知及性伴侶篩檢服務。
2. 資料收集：以固定之 Case record form 紀錄追蹤日期、檢驗結果、副作用與 HIV 陽轉情形。
 3. 分析方法：利用 SPSS 或是 SAS 統計軟體分析 HIV 陽轉發生率、性病發生率以及副作用情形。

(三) 結果

自 2017 年開始至今年 10 月底止，共納入 53 位受試者，除兩位是女性外，其餘男性的風險都是男男間性行為。Fig. 1 顯示了性別的分佈，而 Fig.2 則顯示參與的受試者來源，絕大多數是來自於匿名篩檢處。

Table 1 顯示了這 53 位的基本資料，在受試者中有 48 位選擇了需要時服用 (event-driven) 的方式，而 5 位選擇每日服用一顆；男性受試者均為 MSM/Bisexual，在年齡層的部分，兩個族群差不多選用 (33.2 ± 5.1 vs. 33.0 ± 5.6)；受試者的平均月收入有 56.6% 在 5 萬以上，其中每日服用那一組月收入在 5 萬以上的則是 80%。此外，受教育程度在學士學位以上的共有 88.5%，但每日服用組學歷在學士學位以上的則僅 40%。從 Table 1 也可以看出，大約 90% 的個案均有定期在進行 HIV 篩檢，而只有少數曾經使用過 nPEP 或是 PrEP。此外，在納入收案的幾處檢驗當中，感染各種性傳染病的比例並不高，而有 5 個 B 型肝炎帶原的個案選擇了需要時服用的方式。

Table 2 則為受試者的性行為風險調查，發現使用將近一半的人是利用網路或是 App 尋找性行為的對象，而一夜情的比例大概佔了三分之一；在最近三個月內的性伴侶數目 event-driven 和 daily PrEP 的大部分均為 1-5 人 (87.2% vs. 60%)，僅在 event-driven 族群中，有 17.0% 明確知道過去一年內的性伴侶為 HIV 或是性病感染者；在兩組中均有大約 60% 的人表示過去三

個月發生無套肛交少於 50%，但無套口交的比例則較高；有使用娛樂性用藥的個案僅存在 event-driven 這一組，大概是 38.3%，其中有 2/3 的個案目前仍然還有使用，但是沒有人有意願轉至精神科門診接受藥癮戒治。

Table 3 為開始使用 PrEP 後的追蹤情形，event-driven 組共有 13 人完成 12 個月的追蹤，而 daily 組則有 3 人完成；在整個進行的過程中，並沒有個案發生 HIV 的感染；而在性傳染病的檢驗部分，有兩個 event-driven 的個案發生新感染的梅毒，有一個 daily 組的個案發生過 A 型肝炎的感染，2 個 event-driven 的個案發生急性 C 型肝炎，有 2 個個案發生披衣菌尿道炎，而僅有一個人感染淋病性尿道炎。在 PrEP 的使用部分，event-driven 每個月使用超過 10 顆藥物的比例最多僅有在第 6 個月時有到 38.5%，但其餘時間均低於 20%，顯見使用頻率不高。

(四) 討論

從目前初步的結果可以看出，PrEP 在進行時大部分的人會選擇 event-driven 的方式進行，很可能會是出自費用負擔的考量，尤其是在本案進行中，event-driven 的組別每月平均使用 Truvada 超過 10 顆的比例並不高；這一點與 2017 年 7 月 International AIDS Conference 法國 IPERGAY 的進一步分析符合，event-driven 的使用方式比較適合性行為相對比較不頻繁的族群，且在性行為頻率較低的次分析當中，沒有出現任何一位 HIV 感染者。而從風險的行為調查結果看來，一半以上的人都是透過網路或是 App 尋找性行為的對象，但是明確能知道對方為 HIV 感染者的比例並不高；雖然如此，在本計劃的調查中發現，在加入計畫時過去三個月內曾發生無套肛交的比例並不高，顯見安全性行為的宣導仍有一定的效果，也因此，在使用 PrEP 後的追蹤發現，新發生各項性傳染病的比例相較於 PROUD study 或 IPERGAY study 而言，都比較低，一方面或許台灣的性病盛行率較國外低，一方面也可能來自於多重性伴侶的情形比國外要少。

本研究目前仍然存在一些限制，主要是樣本數的不足以及完成較長期追蹤的人數太少，進而影響適當的分析，也可能造成對於 PrEP 中後續發生性病的解讀產生偏差；此外，雖然一定比例的個案仍然在使用娛樂性藥物，然而卻難以成功轉介至精神科門診，主要的困難在於門診的費用，多數個案

一聽到需再負擔門診戒癮的費用即顯示出抗拒的態度，因此，未來嘗試在
建構轉診至精神科的模式中，將嘗試規劃初次轉診的費用補助，以增加個
案的動力。

(五) 計畫重要研究成果及具體建議：

1. 計畫之新發現或新發明

本計畫的初步成果顯示 PrEP 的確有其成效，未發生新的 HIV 感染者，此外，我們所看到新發生的性病比例不高，明顯比國外來得低，一方面或許台灣的性病盛行率較國外低，一方面也可能來自於多重性伴侶的情形比國外要少。因此，在台灣似乎是更適合推行 PrEP 的地方。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

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

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

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

(六) 參考文獻

1. Hung CC , Chang HJ , Chen MY , et al: The current state of human immunodeficiency virus infection and antiretroviral care in Taiwan. *AIDS* 2000;14:1669-71.
2. Smith DK , Grohskopf LA , Black RJ , et al. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual , injection-drug use , or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control.* Jan 21 2005;54(RR-2):1-20.
3. Böttiger D , Johansson N-G , Samuelsson B , et al: Prevention of simian immunodeficiency virus , SIV_{sm} or HIV-2 infection in cynomolgus monkeys by pre- and postexposure administration of BEA-005. *AIDS* 1997;11:157-62.
4. Martin LN , Murphey-Corb M , Soike KF , et al: Effects of initiation of 3'-azido , 3'-deoxythymidine (zidovudine) treatment at different times after infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J infect Dis* 1993;168:825-35.
5. Tsai C-C , Follis KE , Sabo A , et al: Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine. *Science* 1995;270:1197-9.
6. LaFon SW , Mooney BD , McMullen JP , et al: A double-blind , placebo-controlled study of the safety and efficacy of retrovir[®] (zidovudine , ZDV) as a chemoprophylactic agent in health care workers exposed to HIV [abstract 489]. In: Program and abstracts of the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta , GA: American Society For Microbiology 1990;167.
7. Connor EM , Sperling RS , Gelber R , et al: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:173-80.
8. Garner JS: Guideline for isolation precaution in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:54-73.
9. J. D. Post-exposure prophylaxis in raped women. *IV International Conference on HIV infection in women and children.* Rio de Janeiro 2002.

10. Katzenstein TL , Dickmeiss E , Aladdin H , et al. Failure to develop HIV infection after receipt of HIV-contaminated blood and postexposure prophylaxis. *Annals of internal medicine*. Jul 4 2000;133(1):31-34.
11. Bloch M , Carr A , Vasak E , Cunningham P , Smith D. The use of human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis after successful artificial insemination. *American journal of obstetrics and gynecology*. Sep 1999;181(3):760-761.
12. Hall HI , Song R , Rhodes P , et al. Estimation of HIV incidence in the United States. *Journal of the American Medical Association* 2008;300:520-9.
13. Updated HIV/AIDS statistics in Taiwan. . 2015. at <http://www.cdc.gov.tw/ch/ShowTopicText.ASP?TopicID=416>)
14. Donnell D , Baeten JM , Kiarie J , et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *The Lancet* 2010;375:2092-8.
15. Grant RM , Lama JR , Anderson PL , et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New England Journal of Medicine* 2010;363:2587-99.
16. GLOBAL HIV/AIDS RESPONSE: Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. WHO , UNAIDS , UNICEF , 2011
17. (CDC). CfDCaP. Interim guidance: preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2011;60:65-8.
18. (CDC). CfDCaP. Interim guidance for clinicians considering the use of preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in heterosexually active adults. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2012;61:586-9.
19. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline. 2014. at <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>.)

20. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV: World Health Organization; 2015. Report No.: 978 92 4 150956 5.

(七) 圖表

Fig. 1:

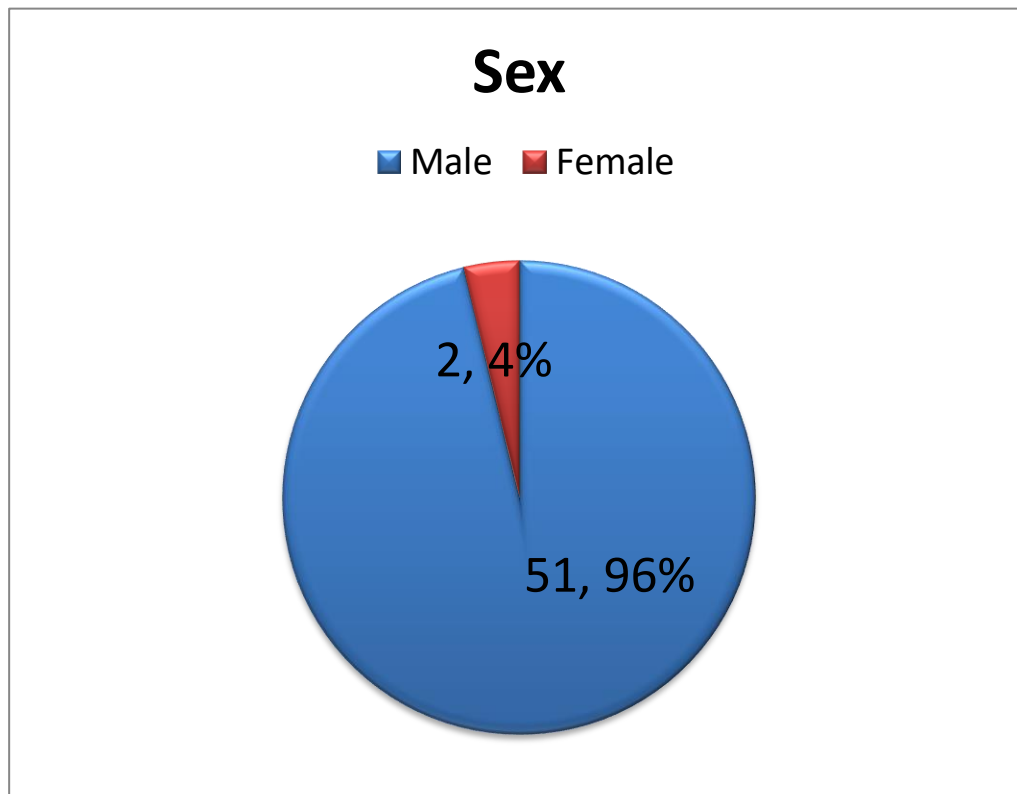


Fig. 2:

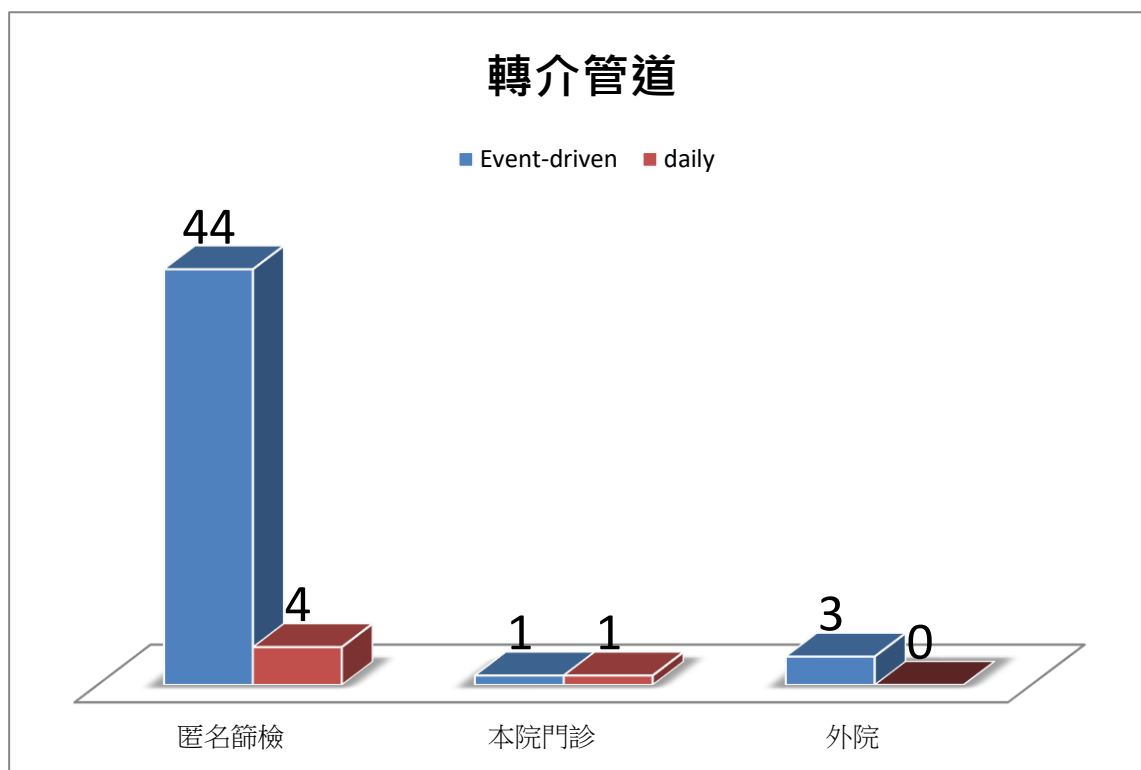


Table 1. Baseline characteristics

	event-driven	daily
	N=48 (90.6%)	N=5 (9.4%)
Male, n/N (%)	48/48 (100.0)	3/5 (60.0)
Age, mean (SD)	33.2 (5.1)	33.0 (5.6)
MSM, n/N (%)	48/48 (100.0)	3/5 (60.0)
PrEP started, n/N (%)	35/48 (72.9)	5/5 (100.0)
Education (at least Bachelor's degree) , n/N (%)	42/47 (89.4)	2/5 (40.0)
Monthly Income more than 50 , 000 NTD, n/N (%)	26/47 (55.3)	4/5 (80.0)
HIV regular screen, n/N (%)	42/47 (89.4)	5/5(100.0)
History of taking nPEP, n/N (%)	6/48 (12.5)	1/5 (20.0)
History of taking PrEP, n/N (%)	1/48 (2.1)	1/5 (20.0)

Baseline Anti-HIV, n/N (%)	0/48 (0.0)	0/5 (0.0)
Baseline RPR \geq 4	3/48 (6.3)	1/5 (20.0)
Baseline HBsAg	5/34 (10.4)	1/5 (20.0)
Baseline Anti-HBs	34/48 (70.8)	2/5 (40.0)
Baseline Anti-HAV	11/47 (23.4)	2/5 (40.0)
Baseline Anti-HCV	1/48 (2.1)	0/5 (0.0)
Baseline HPV-DNA	7/48 (14.6)	0/5 (0.0)
Baseline CT-PCR	1/48 (2.1)	1/5 (20.0)
Baseline NG-PCR	0/48 (0.0)	0/5 (0.0)
Baseline abnormal eGFR	3/47 (6.4)	0/5 (0.0)

Table 2. Risk behavior of subjects seeking for PrEP

	event-driven	daily
	N=48 (90.6%)	N=5 (9.4%)
Via sexual transaction, n (%)	2/47 (4.3)	1/5 (20.0)
Via internet or App, n (%)	24/47 (51.1)	1/5 (20.0)
Via pub , sauna or gyms, n (%)	7/47 (14.9)	2/5 (40.0)
One night stand, n (%)	17/47 (36.2)	0/5 (0.0)
Sexual partner within 3 months, n (%)		
0	3/47 (6.4)	0/5 (0.0)
1~5	41/47 (87.2)	3/5 (60.0)
≥6	3/47 (6.4)	2/5 (40.0)
Having HIV-infected partner within one year, n (%)	8/47 (17.0)	0/5 (0.0)
Having sexual partner with STD within one year, n (%)	2/47 (4.3)	0/5 (0.0)
Percentage of condomless anal sex within 3 months, n (%)		
≥ 50%	7/47 (14.9)	0/5 (0.0)

<50 %	30/47 (63.8)	3/5 (60.0)
No anal sex	10/47 (21.3)	2/5 (40.0)
Percentage of condomless oral sex within 3 months, n (%)		
$\geq 50\%$	34/47 (72.3)	2/5 (40.0)
<50%	7/47 (14.9)	2/5 (40.0)
No oral sex	6/47 (12.8)	1/5 (20.0)
Percentage of condomless vaginal intercourse within 3 months, n (%)		
$\geq 50\%$	0/47 (0.0)	1/2 (50.0)
<50%	0/47 (0.0)	1/2 (50.0)
Having oral-anal sex within 3 months, n (%)	16/47 (34.0)	1/5 (20.0)
Using recreational drugs within one year, n (%)	18/47 (38.3)	0/5 (0.0)
More than 2 kinds of drugs, n (%)	4/18 (22.2)	0/0 (0.0)
Currently using drugs, n (%)	12/18 (66.7)	0/0 (0.0)
STD within 3 months at baseline, n/N (%)	4/47 (8.5)	0/5 (0.0)
STD after medicine within 3 months, n/N (%)	-	-

Table 3. Follow up after taking PrEP

	Baseline		3 month		6 mo		9 mo		12 mo	
	event-driven	daily	event-driven	daily	event-driven	daily	event-driven	daily	event-driven	daily
	N=48 (90.6%)	N=5 (9.4%)	N=15 (83.3%)	N=3 (16.7%)	N=14 (82.4%)	N=3 (17.6%)	N=12 (85.7%)	N=2 (14.3%)	N=13 (81.2%)	N= 3 (18.8%)
Anti-HIV seroconversion, n/N (%)	0/48 (0.0)	0/5 (0.0)	0/15 (0.0)	0/3 (0.0)	0/14 (0.0)	0/3 (0.0)	0/12 (0.0)	0/2 (0.0)	0/13 (0.0)	0/3 (0.0)
RPR \geq 4X 上升, n/N (%)	-	-	1/15 (6.7)	0/3 (0.0)	0/14 (0.0)	0/3 (0.0)	0/12 (0.0)	0/2 (0.0)	1/13 (7.7)	0/3 (0.0)
HBsAg seroconversion, n/N (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)
Anti-HAV seroconversion, n/N (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	0/11 (0.0)	1/2 (50.0)
Anti-HCV seroconversion, n/N (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	2/3 (66.7.0)	0/0 (0.0)
HPV-DNA seroconversion, n/N (%)	-	-	-	-	1/10 (10.0)	0/2 (0.0)	-	-	2/2 (100.0)	0/3 (0.0)
Chlamydia PCR (+), n/N (%)	1/48 (2.1)	1/5 (20.0)	1/13 (7.7)	0/3 (0.0)	0/13 (0.0)	0/3 (0.0)	0/12 (0.0)	0/2 (0.0)	1/12 (8.3)	0/3 (0.0)
Gonorrhea PCR (+), n/N (%)	0/48 (0.0)	0/5(0.0)	0/13 (0.0)	0/3 (0.0)	0/13 (0.0)	0/3 (0.0)	0/12 (0.0)	1/2 (50.0)	0/12 (0.0)	0/3 (0.0)
Abnormal eGFR (<90ml/min) , n/N (%)	3/47 (6.4)	0/5 (0.0)	-	-	0/13 (0.0)	0/2 (0.0)	-	-	0/11 (0.0)	0/3 (0.0)
PrEP status, n/N (%)										

event-driven: >10 pills within 1mo	-	-	2/15 (13.3)	-	5/13 (38.5)	-	1/10 (10.0)	-	2/11 (18.2)	-
Daily: missing doses more than 2 times/week	-	-	-	1/3 (33.3)	-	0/3 (0.0)	-	0/1 (0.0)	-	1/3 (33.3)

衛生福利部疾病管制署 107 年委託科技研究計畫

計畫名稱：建置愛滋診所服務運作模式及接觸者追蹤調查

年度/全程研究報告

子計畫主持人：林冠吟

研究人員：洪健清、劉玟君

執行期間：107 年 01 月 01 日至 107 年 12 月 31 日

目 錄

封面

目錄

壹、中文摘要

貳、英文摘要

參、本文

(一) 前言

(二) 材料與方法

(三) 結果

(四) 討論

(五) 計畫重要研究成果及具體建議

(六) 參考文獻

(七) 圖表

共 17 頁

壹、中文摘要

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

本計畫已規劃台大醫院與新北市三重區交通便利的張必正家庭醫師診所合作，預期於 2018 年 12 月開始設立愛滋診療門診，未來將分析愛滋診療診所營運情形。另外，為提升基層醫療人員對於愛滋預防與照顧知識，以期基層診所能逐步接受愛滋診所概念，已辦理多場愛滋相關繼續教育訓練課程。目前並已針對 59 位醫療人員，進行問卷調查。經解說後願意開立 PrEP 者為 50 位，認為 PrEP 實施有困難者大部分為自費經費過高的考量。

有 13 位於診所執業者支持愛滋診所的想法，但僅有 2 位於大台北地區。認為愛滋診所建置困難的意見，分別為醫療技術及成本較高、就醫人次不夠多、影響機構原本營運方式。

關鍵詞：愛滋診所；友善門診；服藥順從性；規則就醫率；抗愛滋病毒組合療法；預防性投藥

貳、英文摘要

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

By cooperation with a general clinic, an HIV outpatient clinic will be established in December 2018. After the HIV outpatient clinic is established, we will further evaluate the characteristics of the patients seeking HIV care, retention rate, and treatment outcome. We also have provided continued medical education on a regular basis to the health care providers to improve their understanding of HIV infection and alleviate the discrimination toward HIV-positive patients. The questionnaire interview was conducted among 59 health care providers. Fifty health care providers expressed their willingness to prescribe PrEP, and the main reason for not considering PrEP was the concern about high cost of medications. Thirteen health care providers who work in

clinics expressed their willingness to establish an HIV outpatient clinic, but only 2 work in the metropolitan Taipei area. The concerns raised about establishing an HIV outpatient clinic included higher medical cost, low number of patients, and relevant effects on clinics.

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

參、本文

(一) 前言

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

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

台灣仍未能於大型醫療機構以外設立愛滋診療診所，給予愛滋病毒感染者更具親和與隱私的就醫環境，以及提供便利的夜診及假日診。

本計畫將評估台大醫院與一般診所建立合作模式，與張必正家庭醫師診所合作設立愛滋診療門診。藉由此次經營辦理情形，評估適合愛滋診所的服務及運作模式，進一步持續與其他診所或社區健康中心進行聯絡合作可能性。預計發展之愛滋診所業務，涵蓋愛滋相關疾病控制治療、愛滋病毒感染者篩檢預防、拓展至衛教諮詢與心理支持。營運當中將分析愛滋診所來診個案特性、初次就醫及服藥追蹤之 CD4 值及病毒量、規則就醫率及滿意度等，以與愛滋指定醫院進行差異性比較；另外也進行愛滋病毒接觸者追蹤以評估愛滋病毒篩檢陽性後就醫率及愛滋病毒感染者預防性投藥轉介使用率等。希冀藉由建立愛滋診療診所，改善社會偏見及建立友善便利的就醫環境，進而達成防治愛滋目標。

(二) 材料與方法

1. 規劃台大醫院與新北市張必正家庭醫師診所合作，建立愛滋診療診所之模式。協助其完成「人類免疫缺乏病毒指定醫事機構指定及作業規範」所需條件，並送出申請。提供台大醫院支援醫療人員協助愛滋診所臨床看診，並藉此教育診所醫療人員學習照顧病患。
2. 持續與其他診所及社區據點進行聯絡，洽談合作愛滋診所之可能性。藉由辦理愛滋相關繼續教育訓練課程，提升基層醫療人員對於愛滋預防與照顧知識；並輔以問卷調查，以了解其他非感染科醫療人員對於愛滋預防策略與愛滋診所的態度。
3. 分析來診個案特性、初次就醫及服藥追蹤之 CD4 值及病毒量、規則就醫率及滿意度。
4. 比較愛滋診療診所與愛滋指定醫院就醫病患特性、病情控制、服藥順從性及滿意度。

(三) 結果

1. 規劃台大醫院與新北市張必正家庭醫師診所合作，建立愛滋診療診所之模式

(1) 完成申請愛滋指定診所：台大醫院與張必正家庭醫師診所於 107 年 6 月 30 日初步會談。關於建置愛滋診所行政流程上困難之處，分別於 107 年 7 月 17 日與 9 月 3 日，與疾病管制署共同商討解決辦法。根據 107 年修訂之「人類免疫缺乏病毒指定醫事機構指定及作業規範」，愛滋指定診所需要醫療人員至少包含一名非專任感染科醫師、一名專任護理師、一名專任藥師。目前規劃醫師將由台大醫院體系既有之醫療人員進行支援，一名護理師與藥師則專任於張必正家庭醫師診所。目前相關醫療人員皆已接受 10 學分以上之愛滋相關繼續教育課程，且已向地方主管機關函送申請愛滋指定診所。

(2) 愛滋門診看診時間：為便利愛滋病毒感染者就者，目前規劃門診時間訂立於指定醫院較無法開立之夜診診次，預定每兩週 1 節門診，將由相關符合資格之醫療人員輪流駐診。

(3) 抗愛滋病毒治療藥物及相關藥物：目前疾管署制定有抗愛滋病毒藥物使用規範，將以此為基準首先引進第一線推薦處方，再依序引進第一線替代

處方，並同時引進預防性用藥；並視診所營運情形與病人需求增加或調整藥物品項。

(4) 愛滋病毒感染相關檢驗：張必正家庭醫師診所其已具備一般血球及生化檢驗、梅毒、病毒性肝炎相關檢驗。但由於診所目前尚未能以健保申報 CD4 值與愛滋病毒量，因此相關抽血將暫時回歸醫院協助進行檢驗。

2. 持續與其他診所及社區據點進行聯絡，洽談合作愛滋診所之可能性

(1) 為提升基層醫療人員對於愛滋預防與照顧知識，以期基層診所能逐步接受愛滋診所概念，已辦理多場愛滋相關繼續教育訓練課程如下：

2018/02/13 08:00-08:30 書田診所，愛滋病毒感染預防的新策略

2018/03/10 16:00-16:30 台灣男性學醫學會年會，Prevention of HIV infection: thinking out of the box

2018/03/27 08:00-09:00 書田診所，愛滋病毒感染預防與轉介

2018/04/15 09:25-09:50 泌尿科基層醫療委員會，A new strategy for the prevention of HIV infection

2018/8/19 16:10-16:30 泌尿科學會年會，如何齊心協力快速終結愛滋病毒疫情

2018/10/23 張必正家庭醫師診所，愛滋病毒感染照顧與預防

(2) 目前已針對 59 位醫療人員，進行問卷調查，以了解其他非感染科醫療人員對於愛滋預防策略與愛滋診所的態度，並藉以推廣其預防與轉介之知

識。就執業科別來說，泌尿科為 53 位(90%)，其他為家醫科。其執業院所的病人性別多為男性(100%)，最常見性病為淋病(81%)。93%有提供愛滋篩檢服務，69%有提供愛滋確診服務，36%有提供愛滋感染者其他性病的治療。關於愛滋預防策略，78%聽過愛滋病毒暴露後預防性投藥(PEP)，54%聽過愛滋病毒暴露前預防性投藥(PrEP)(圖 1)。經解說後願意開立 PrEP 者為 50 位(85%)，認為 PrEP 實施有困難者大部分為自費經費過高的考量(圖 2)。關於建置愛滋診所，有 13 位於診所執業者支持愛滋診所的想法，僅有 2 位於大台北地區(圖 3)。認為愛滋診所建置困難的意見，分別為醫療技術及成本較高、就醫人次不夠多、影響機構原本營運方式、以及認為需要疾管署政策與經費支持。

(四) 討論

1. 規劃台大醫院與診所合作，建立愛滋診療診所之模式

目前有意願合作成立愛滋門診之診所並不易尋得，因此與張必正家庭醫師診所的合作過程與成果，將能提供有意願合作診所參考。除此之外，建置愛滋診所仍面臨行政流程上的困難；除申請指定愛滋醫事機構之行政流程已與疾管署討論獲得解決之外，仍有健保無法申報 CD4 值及愛滋病毒量之問題尚待解決。

2. 持續與其他診所及社區據點進行聯絡，洽談合作愛滋診所之可能性

根據問卷，目前基層醫療人員對於愛滋的認識，於 PrEP 方面有較佳的了解與意願，但於合作愛滋診所方面仍有落差。因此，如有診所或健康社區健康中心有相關意願者，將首先以推廣 PrEP 為主，進一步視資源可行性引進愛滋病毒感染治療項目。

(五) 計畫重要研究成果及具體建議：

1. 計畫之新發現或新發明

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

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

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

此計畫中愛滋相關繼續教育訓練課程與問卷調查，除能了解基層醫療及社區健康中心對於愛滋診療診所的態度之外，並能推廣愛滋診療診所於疾病防治必要性與觀念。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

於基層醫療當中，首先推廣 PrEP 為較可行之愛滋防治策略。此計畫愛滋門診未來實際營運情形與行政問題解決程度若良好，則可視資源可行性推廣愛滋病毒感染治療。

(六) 參考文獻

1. UNAIDS/WHO. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014. Available at:
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf.
2. 衛生福利部疾病管制署. 新聞稿: 響應 12 月 1 日世界愛滋日活動, 疾管署明 (2018) 年新增 13 家愛滋指定藥局及 4 家指定醫院, 並試辦由診所提供愛滋照護. 2018. Available at:
<https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=7b56e6f932b49b90&nowtreeid=BF8212C8B091475E&tid=DA78A57D73D4DA1A>.
3. Lourenço L, Samji H, Nohpal A, et al. Declines in highly active antiretroviral therapy initiation at CD4 cell counts ≤ 200 cells/ μ L and the contribution of diagnosis of HIV at CD4 cell counts ≤ 200 cells/ μ L in British Columbia, Canada. *HIV Med.* 2015;16(6):337-345.
4. Reif LK, Bertrand R, Benedict C, et al. Impact of a youth-friendly HIV clinic: 10 years of adolescent outcomes in Port-au-Prince, Haiti. *Journal of the International AIDS Society.* 2016;19:20859.
5. 衛生福利部疾病管制署. 人類免疫缺乏病毒指定醫事機構指定及作業規範. 2018. Available at:
<https://www.syndriver.com/portal/#/sharing/048a1bb4ebe9470284d1ba19bda0d06d>.
6. 衛生福利部疾病管制署. 107 年愛滋病指定醫事機構名單. 2018. Available at:
<https://www.syndriver.com/portal/#/sharing/4a6fcefa9e0b4aed87a8ac777d04ae3d>

(七) 圖表

圖 1、59 位接受問卷之醫療人員中，對於 PEP 與 PrEP 之認知情形

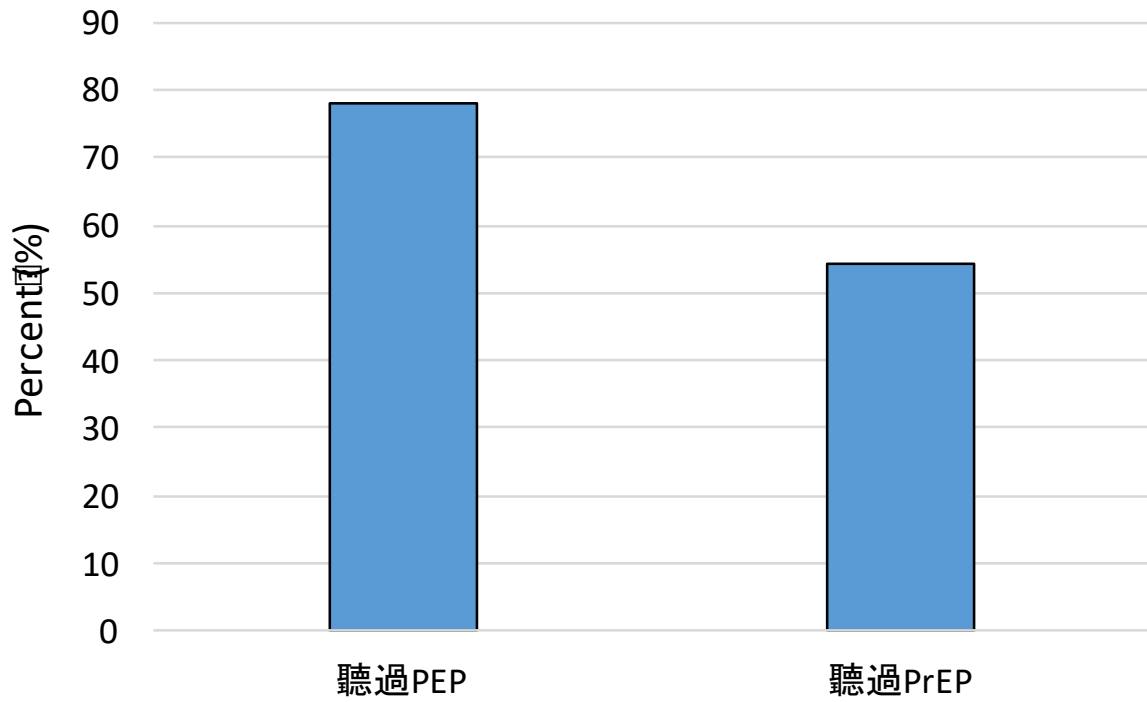


圖 2、59 位接受問卷之醫療人員中，開立 PrEP 之意願

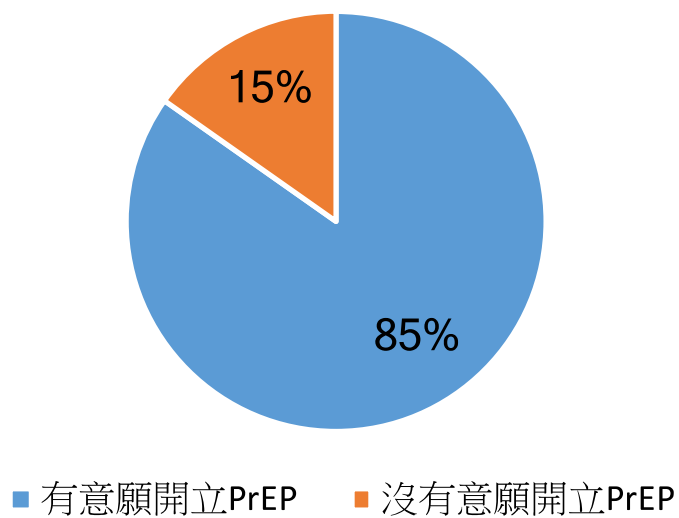


圖 3、13 位支持愛滋診所想法之診所執業者，於台灣地域分佈情形

