

## · 指南 ·

## 美国 DHHS 成人与儿童抗反转录病毒治疗指南的修订

刘霞 赵燕 张福杰

自 1996 年高效联合抗病毒治疗 HIV 感染的联合疗法问世,治疗药物和方法不断改善。2007 年 12 月 1 日,美国 DHHS(健康与人类服务部)公布了最新的成人与儿童抗反转录病毒治疗指南,对 2006 年 10 月 10 日的版本中部分内容做了修订。现将部分修订内容摘译整理,为国内相关人员提供参考。

## 一、实验室评估

在原有的两个代表性指标即 CD4 细胞计数和病毒载量检测的基础上更新了耐药检测的相关内容,增加了辅助受体向性检测及 HLA-B \* 5701 检测。

1. 耐药性检测:在基线评估中增加了耐药检测,建议对所有进入临床关怀的, HIV RNA > 1000 拷贝/ml 的未治患者均进行基因型耐药检测,无论其是否需抗病毒治疗。这是由于原发感染的耐药突变在感染早期较晚期更容易检测到。如果治疗推迟,开始治疗时还应考虑重复检测。对所有未开始治疗及已经接受抗病毒治疗但病毒载量仍在检测限以上的孕妇也应进行基因型耐药检测。

(1) HIV 急性感染期:由于可能存在耐药病毒株的原发感染,如果决定为急性感染期的患者进行抗病毒治疗,基线的耐药检测有助于取得最好的病毒学反应。如果不进行治疗,耐药病毒株可能随时间推移逐渐减少至标准耐药检测限以下,但仍会增加日后治疗失败的风险。因此,即使决定推迟治疗,在急性感染期仍应进行耐药检测,基因型耐药检测结果可保存在病历中,直到开始临床治疗时应用。由于在这段时间内可能感染耐药病毒株,因此开始抗病毒治疗时应考虑重复耐药性检测。

(2) HIV 慢性感染期: HIV 原发感染即存在的突变较在药物压力下选择的突变更为稳定,所以慢性感染期也可检测到数年前感染时病毒的耐药突变。对早期进行基因型耐药检测的费用效益分析表明应对慢性期患者进行基线耐药检测。因此,建议对慢性 HIV 感染者在纳入关怀时进行耐药检测,通常采用基因型检测。在开始抗病毒治疗时应考虑重复耐药检测。

2. 辅助受体向性检测:建议在开始用 CCR5 拮抗剂(如 maraviroc)治疗之前进行受体向性检测。对使用 maraviroc 或其他任何 CCR5 拮抗剂治疗失败的患者也可考虑进行辅助受体向性检测。

HIV 进入细胞是一个复杂的过程,包括与 CD4 受体吸附,进而与 CCR5 或 CXCR4 分子结合,从而使病毒和细胞膜融合。CCR5 受体拮抗剂(即 maraviroc,

作者单位:100050 北京市,中国性病艾滋病预防与控制中心治疗与关怀室

通讯作者:张福杰 Email: treatment@chinaaids.cn

vicriviroc)通过与CCR5受体结合而阻止病毒进入靶细胞。绝大多数患者在急性期或近期感染阶段体内存在结合CCR5受体的病毒,这说明结合CCR5(CCR5向性)的病毒比结合CXCR4(CXCR4向性)的病毒更容易传播。绝大多数未经治疗患者体内的病毒最终由CCR5辅助受体向性转变为CXCR4辅助受体向性或CCR5及CXCR4皆有的辅助受体向性(双重/混合向性)。这一转变与CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞一过性的快速下降相关,然而此转变是免疫缺陷进展的原因还是结果尚不清楚。经抗病毒治疗后广泛耐药的的患者与CD4水平相当的未治患者相比,其体内可能存在CXCR4向性或双重/混合向性的病毒株。CD4细胞计数低于100/ml的经治患者,存在CXCR4或双重/混合向性病毒株的比例增加至50%以上。表型和基因型分析已可用于检测患者优势病毒群的辅助受体向性(CCR5, CXCR4或两者皆有)。审批maraviroc(唯一一个CCR5受体拮抗剂)的基础研究是用于表型Trofile检测法筛选合格的患者,该检测法需要大约2周的时间并且要求病毒载量在1000拷贝/ml以上,该法也能够检测到次要病毒株,当次要病毒株占10%时敏感性为100%,占5%时敏感性为83%。但尚不足以排除患者开始使用包含CCR5受体拮抗剂的方案时体内存在具有临床意义水平的CXCR4或者双重/混合向性的病毒株。其他检测法尚处于研究阶段,目前主要用于科学研究或Trofile检测法不可及的临床情况下。

3. HLA-B \* 5701 检测:建议在开始使用阿巴卡韦(ABC)治疗前先进行HLA-B \* 5701检测以减少超敏反应发生的危险。HLA-B \* 5701阳性的患者不应使用ABC,并且应在患者病例卡中记录ABC过敏。如果没有条件进行HLA-B \* 5701的筛查检测,则需要在合适的临床咨询及监测ABC相关的超敏反应体征的条件下,才可以开始使用ABC治疗。

阿巴卡韦超敏反应是一种多器官临床综合征,典型表现出现于开始使用阿巴卡韦的前6周以内。据报道,使用临床标准诊断,参加临床试验的患者中有5%~8%会出现该过敏反应,而且是阿巴卡韦停用的主要原因。停用阿巴卡韦通常能迅速逆转超敏反应,但如果再次使用会导致快速严重甚至危及生命的再次发作。

有研究报道阿巴卡韦超敏反应与I类MHC的HLA-B \* 5701等位基因高度相关。有研究表明HLA-B \* 5701筛查能显著降低临床上可疑阿巴卡韦超敏反应的发生率,可用于评估阿巴卡韦超敏反应的发生风险。

在这些研究的基础上,建议对治疗方案中包含阿巴卡韦的患者在治疗前进行HLA-B \* 5701的筛查。HLA-B \* 5701阳性的患者不应使用阿巴卡韦,并且应在患者的病例卡中记录阿巴卡韦过敏。HLA-B \* 5701检测在患者一生只需要作一次,所以应仔细记录保存并教育患者其意义的重要性。HLA-B \* 5701检测的特异性低于敏感性(即33%~50%的HLA-B \* 5701阳性患者如果接触阿巴卡韦的话有可能不会发生阿巴卡韦超敏反应)。HLA-B \* 5701检测不能代替临床判断或药物警戒性,因为HLA-B \* 5701阴性结果不能完全排除存在某些类型阿巴卡

韦超敏反应的可能性。如果 HLA-B \* 5701 筛查不可及,也可以在合适的临床咨询和密切监测超敏反应指征的情况下开始使用阿巴卡韦。

## 二、何时开始抗逆转录病毒治疗

新指南对开始抗病毒治疗的指征进行了一些调整:

1. 对伴有 AIDS 相关疾病或 CD4 细胞计数低于 350/ml 的患者建议开始抗病毒治疗:(1)对有 AIDS 相关疾病或 CD4 细胞计数低于 200/ml 的患者应开始抗病毒治疗。CD4 细胞计数低于 200/ml 的 HIV 感染者出现机会性感染的危险性增大,此人群抗病毒治疗的作用最为明显。多项研究强烈支持对 CD4 细胞计数低于 200/ml 的患者开始抗病毒治疗;(2)对 CD4 细胞计数在(200 ~ 350)/ml 的患者也建议开始抗病毒治疗。一项对 61 798 名患者多年随访的 ART 队列研究数据表明,CD4 细胞计数在(200 ~ 350)/ml 之间即开始治疗的患者比 CD4 细胞计数低于 200/ml 才开始治疗的患者治疗 3 ~ 5 年后,发展为 AIDS 或死亡的风险显著降低。

联合抗病毒治疗的年代,许多大型观察研究表明,对于 CD4 细胞计数大于 200/ml 的患者,一些非 AIDS 相关的疾病(包括心血管疾病、肝脏相关疾病、肾脏疾病及某些非 AIDS 的恶性肿瘤)比 AIDS 相关疾病的风险要大。随着 CD4 细胞计数从 350/ml 下降到 200/ml,这些疾病的风险也逐渐增加。

2. 部分患者无论其 CD4 细胞计数为多少,都应该进行抗病毒治疗:(1)孕妇:所有的 HIV 感染孕妇都应开始抗病毒治疗以最大限度的抑制病毒并阻断母婴传播。对自身状况尚不需要抗病毒治疗的孕妇,在分娩后可停用抗病毒药物;(2)HIV 相关肾病:HIV 相关肾病是 HIV 感染者发生慢性肾衰最常见的原因。黑色人种比白色人种发生率高,持续性病毒复制似乎与肾损伤直接相关。对伴有 HIV 相关肾病的患者进行抗病毒治疗可以保护肾功能而延长生存期。因此,对诊断有 HIV 相关肾病的患者不论其 CD4 细胞计数情况都应该进行抗病毒治疗。用药时应注意大多数核苷类药物除了 ABC,都经肾脏排泄,因此这些药物的剂量应按肾功能(肌酐清除率)调整;(3)合并 HBV 感染的患者具备治疗乙型肝炎的指征:许多一线方案推荐包含 TDF + 3TC(或 FTC)双核苷药物的组合,对 HBV 感染也有效;(4)HIV 合并某些机会性感染:合并机会性感染的患者开始抗病毒治疗的时机尚存在争议,需根据临床情况决定。对于尚无有效治疗只能通过抗病毒提高免疫功能的机会性感染(如隐孢子虫病,小孢子菌病,进展性多病灶脑白质病, HIV 相关性痴呆),抗病毒治疗的早期收益大于增加的风险,因此对这些患者应尽可能早的开始抗病毒治疗。对鸟分枝杆菌复合体感染,PCP 及隐球菌脑膜炎,立即开始抗病毒治疗可增加免疫重建综合征的风险,因此可短期推迟抗病毒治疗。伴有结核分枝杆菌感染的患者,应首先进行抗结核治疗,推迟抗病毒治疗 2 ~ 8 周以避免药物副反应,防止免疫重建综合征的发生。

3. 对于 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数 > 350/ml 的无症状患者的最佳治疗时机尚不明确:目前的数据还不足以建议对所有 CD4 细胞计数大于 350/ml 的患者都开始



抗病毒治疗。理论上可能的受益也许小于未知的风险或者并非患者的愿望。(1)对于CD4细胞计数较高的患者来说,其病毒载量水平与AIDS死亡的短期风险相关性不大,与CD4细胞计数相比,病毒载量并非开始治疗的重要标准。然而,高病毒载量预示着疾病向AIDS更快的进展。有些专家在决定是否对CD4细胞计数 $>350/\text{ml}$ 患者开始抗病毒治疗时也可能把病毒载量水平考虑在内;(2)在决定是否及何时对CD4细胞计数 $>350/\text{ml}$ 的患者开始抗病毒治疗时,患者的临床症状、合并症、年龄及其准备情况,对生活质量可能的影响及依从性都应在考虑之列。有专家建议应对这部分患者中出现CD4细胞计数迅速下降征象(如每年下降超过 $120/\text{ml}$ ),但其CD4细胞计数尚未降至 $350/\text{ml}$ 的患者开始抗病毒治疗以避免其免疫功能的迅速恶化和继之出现的临床进展。

4. 临床工作者与患者应深入讨论对长期药物治疗依从性的重要性。影响依从性的障碍应在开始治疗前解决。

### 三、经治患者的治疗

新指南对经治患者的免疫学失败和临床进展进行了修订:

1. 免疫学失败:(1)免疫学失败可定义为不能获得或保持足够的CD4细胞计数反应,即使已经发生病毒学抑制。初治患者抗病毒治疗第一年,CD4细胞计数大约增加 $150/\text{ml}$ ,治疗4~6年后CD4细胞计数达到平台期。抗病毒治疗的过程中CD4细胞计数持续低水平与某些AIDS和非AIDS相关疾病(如心血管疾病、肝脏疾病、肾脏疾病和肿瘤事件)的发病率和病死率相关。与免疫学失败相关的因素:①开始ART时CD4细胞计数 $<200/\text{ml}$ ;②年龄较大;③合并感染(如HCV);④用药,包括抗病毒药物和其他用药;⑤持续免疫激活;⑥免疫再生系统缺失。(2)出现免疫学失败,应重新评估目前的治疗方案,尤其是对未经治疗的合并感染和严重的临床表现。应重复检测确认CD4细胞计数,仔细考虑合并用药,尤其是那些能降低白细胞特别是CD4细胞的药物(如干扰素、肿瘤化疗药、强的松、AZT、TDF+DDI)。未经治疗的合并感染(如HIV-2、HTLV-1、HTLV-2)及严重性疾病(如恶性肿瘤)也应考虑在内。然而,多数情况下免疫学失败找不到明确的原因。(3)替换至少2种,最好3种完全有活性的药物来优化抗病毒治疗方案以获得显著的抗病毒疗效。目前对于何时及如何处理免疫学失败尚未达成统一的意见。

2. 临床进展:(1)临床进展:可以定义为发生或再发HIV相关事件(抗病毒治疗至少3个月后)并排除免疫重建综合征。一项研究表明,治疗2.5年后发生病毒抑制的患者中有7%发生了临床进展,病毒反弹的患者中9%发生了临床进展,从未获得病毒抑制的患者中20%发生了临床进展;(2)临床进展的处理:开始抗病毒治疗前3个月内需要考虑免疫重建综合征,一般情况下,抗炎治疗有效就无需改变抗病毒治疗。如果病毒抑制和免疫学反应良好,仅有临床进展则不足以决定改变抗病毒治疗。

3. 病毒学失败、免疫学失败和临床进展的关系:某些患者在病毒学,免疫学

和临床表现的反应不一致。但三者时间进程不尽相同,可单独或同时发生。通常,病毒学失败首先出现,既之免疫学失败,最后出现临床进展,时间间隔可以月或年计算。临床工作中,工作者应根据患者的用药史、耐药检测结果或药物的新型机制分类,为患者设计一个治疗方案,至少包括2种最好3种完全有活性的药物。

#### 四、新型药物

新指南中介绍了几种新型药物,可作为二线用药的储备参考。

1. Tipranavir 和 darunavir: 为两种新型蛋白酶抑制剂,已批准用于病情复杂的经治患者或者对多种蛋白酶抑制剂耐药的患者,Tipranavir 和 darunavir 对于多种 PI 耐药的病毒株表现出较好的活性。然而,随着病毒血症的加重和突变的积累,抗病毒活性也有时间限制,除非治疗方案中包含其他活性药物(如 enfuvirtide、CCR5 受体拮抗剂或者整合酶抑制剂)。

2. Maraviroc: 第一种被批准的 CCR5 受体拮抗剂,可与 CD4 细胞的 CCR5 受体特异性结合,从而抑制 HIV 病毒利用 CCR5 作为辅助受体进入细胞。一般情况下,Maraviroc 的安全性和耐受性较好,但理论上 CCR5 受体拮抗剂的长期安全性还需进一步评估。由于其独特的作用机制和已经证明的短期疗效及安全性,Maraviroc 应该是一种对只有 CCR5 受体向性病毒株及尚未用过 CCR5 受体拮抗剂的经治患者具有完全活性的抗病毒药物。Maraviroc 是 CYP3A 的底物。因此,其浓度在 CYP3A 抑制剂(如 RTV 及其他 PI,除了 RTV 激动的 Tipranavir)存在时显著增加,在 CYP3A 诱导剂(如 efavirenz 或 rifampin)存在时显著减少。与这些药物合用时需调整 maraviroc 的剂量。但 maraviroc 本身既不是 CYP3A 抑制剂也不是 CYP3A 诱导剂。目前,药物相互作用研究尚未发现 maraviroc 可改变其他药物的代谢动力学特点。

3. Raltegravir: 第一种被批准的 HIV 整合酶抑制剂,特异性抑制病毒整合的最后一个步骤,干扰病毒 DNA 与宿主 DNA 的整合。一般情况下,raltegravir 的安全性和耐受性较好。由于其独特的作用机制和已经证明的短期疗效及安全性,raltegravir 对从未用过整合酶抑制剂的经治患者应该是一种具有完全活性的抗病毒药物。Raltegravir 主要经 UDP-葡萄糖醛酸转移酶(UGT1A1)的糖基化作用而消除。UGT1A1 的诱导剂(如利福平)可以显著减少 raltegravir 的血药浓度,但这一相互作用的意义尚不明确,因此这一联合用药应慎用或者考虑其他治疗方案。UGT1A1 的其他诱导剂,如 efavirenz, tipranavir/ritonavir 或 rifabutin 也能减少 raltegravir 的浓度。当这些药物联合应用时如果没有得到最佳的病毒学反应,则应该考虑其药物代谢动力学间的相互作用。

4. Etravirine: 一种非核苷类反转录酶抑制剂,体外研究证实其对 EFV 和 NVP 产生耐药突变的病毒株有抑制活性。Ⅲ期临床试验入选患者至少有一个非核苷类反转录酶抑制剂相关的耐药突变,目前方案失败的经治患者,其病毒载量可以检测到。研究中,在包含 darunavir/ritonavir 的方案中加用 etravirine 治疗 24 周以

上,其病毒学反应比空白对照组显著。Etravirine 的安全性和耐受性较好。由于 Etravirine 对一些已经对 NNRTI 耐药的病毒株仍然有抑制活性,其可能对经治患者仍有病毒抑制作用,作用大小取决于 NNRTI 耐药突变的数量。

艾滋病在中国的流行已有二十年的历程,目前世界上尚无能够有效治愈艾滋病的方法。因此,立足我国现有的医疗资源,参考世界上发达国家所推行的抗病毒治疗指南,使我国的抗病毒治疗水平和效果不断提高是非常重要的。

(收稿日期:2008-03-27)

(本文编辑:温少芳)

刘霞,赵燕,张福杰.美国 DHHS 成人与儿童抗反转录病毒治疗指南的修订[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2008,2(4):337-342.