

# 暴露前预防 (PrEP)——一个新的选择

## 卷首语

除了安全套，科学家和一些倡导者一直关注生物预防技术的进展和试验，试图找到新的方法来减少HIV病毒给人们的威胁。原本用于HIV感染者的抗逆转录病毒药物（ARVs）是否可以用于阴性人群？这种暴露前预防药物是否可以成为降低HIV感染风险的一个新选择？

全国艾滋病信息资源网络（CHAIN）非常关注这项生物预防策略的研究和试验进展，着手翻译和收集有关的资料和信息供艾滋病防治领域的工作人员参考。在这期通讯里，主要介绍了国际上预防药物的研究成果及挑战，和目前正在开展的验证试验项目。

您可以登录中国红丝带网的专题，获得更多信息或者下载此通讯。

[www.chain.net.cn/prep](http://www.chain.net.cn/prep)

如果您有任何意见和建议，请发送邮件到：[chain.postmaster@gmail.com](mailto:chain.postmaster@gmail.com)

## 什么是暴露前预防，我们为什么需要它

暴露前预防 (Pre-Exposure Prophylaxis, PrEP) 是目前正在进行试验研究的生物医学性HIV预防策略之一，在美国已经获得批准进行使用。

暴露前预防是一项使用抗逆转录病毒药物（ARVs）来降低 HIV 阴性的高危人群感染 HIV 风险的措施。在这种干预措施中，HIV 阴性人员接受单种或联合使用抗病毒治疗药物，以期在暴露于HIV情况时降低HIV阴性人群感染的风险。2010年11月，公布了第一份有关口服暴露前预防药物疗效的实验数据。结果表明，每日口服特鲁瓦达（一种包含替诺福韦酯（Tenofovir disoproxil fumarate, TDF）和恩曲他滨（FTC）的复方药物，商标名为特鲁瓦达（Truvada））可以使男男性行为人群（men who have sex with men, MSM）中的总体HIV感染风险减低44%，对于那些坚持服药的试验对象，保护水平超过90%。另外两项研究（单阳配偶PrEP试验和CDC的TDF2试验）在非洲男女异性恋人人群中进行了暴露前预防的效果评估，结果显示在服药人群中的保护率约为73%。

最近在泰国曼谷进行的暴露前预防研究表明，如果坚持服药可以使注射吸毒人群的保护率达到70%。其它相关研究正在进行之中，未来将会提供在全球其它地区和其它人群中有关暴露前预防药物疗效的更多信息。

暴露前预防的一个潜在优势是个人可以在不与他/她的性伴协商的情况下自行使用，这样可以使那些不能与性伴协商使用安全套的人群或不能使用安全套的人群降低感染HIV的风险。暴露前预防并不能取代其他的已证明有效的策略，而且如果能与现行的HIV预防方法相结合则会更加有效，包括安全性行为、使用男性和女性安全套、性病治疗、减低危害咨询、提供清洁针具和男性包皮环切术。暴露前预防将不会取代这些现行的预防策略，它将成为另外一项抗击艾滋病的有力武器。

### ☆暴露前预防如何降低HIV感染的风险？

抗逆转录病毒药物可以阻断HIV感染细胞或者阻断HIV在细胞内进行一次自我复制。TDF和特鲁瓦达是逆转录酶抑制剂，被细胞吸收后可以阻断病毒复制的一个重要步骤（病毒自我复制的过程）。在HIV阳性人群中，这种作用将会帮助控制病毒的复制和降低病毒载量（HIV阳性人群必须使用多种药物来阻断病毒生命周期中的多个阶段来达到抑制病毒的目的）。在HIV阴性人群中，药物可以通过成功阻断HIV的自我复制而达到提供保护的目。一旦HIV不能再细胞中进行复制，那么感染进程将不会再继续。在iPrEx试验中有一项重要发现，即那些使用特鲁瓦达并能够在血液中检测到药物的目标人群感染HIV的风险最小。那些虽然使用了特鲁瓦达，但却未能在血液中检测到药物的目标人群感染HIV的风险较高。血液中药物的存在与预防HIV感染相关。也就是说，如果你能够坚持服用暴露前预防药物，那么它们可以保护你避免感染HIV。

### ☆暴露前预防不是？

在iPrEx试验中，每日使用抗逆转录病毒药物特鲁瓦达可以预防HIV阴性的MSM感染HIV，这些人群同时还接受每月HIV检测、咨询、安全套、治疗性传播感染和其它服务。

iPrEx试验评估了一种HIV复合治疗药物(特鲁瓦达)作为暴露前预防药物的效果。其它的HIV

治疗药物也在进行作为口服暴露前预防药物效果的试验，但尚无表明有效结果的数据。

目前在中国和其它多数国家尚未批准暴露前预防药物的使用。但鉴于目前的iPrEx试验、单阳配偶试验、CDCTDF2试验和曼谷暴露前预防研究都是利用了已经获得批准的药物（特鲁瓦达或TDF）进行效果评估，因此有可能迅速得到批准应用。美国FDA于2012年批准将特鲁瓦达作为暴露前预防药物在性活跃的高风险男性和女性中使用。美国疾病预防控制中心发布了关于在性活跃的高风险成年人中使用暴露前预防药物作为一项HIV预防策略的临时指南，指导美国的医务人员考虑将每日口服特鲁瓦达作为暴露前预防策略，正式指南将在今年发布。除南非外，其它国家和国际机构尚未发布正式的指南，南非的艾滋病临床医师学会发布了他们自己的指南。

即使服用了暴露前预防药物仍可感染HIV。所有的试验都发现使用特鲁瓦达或单用TDF作为暴露前预防药物只是部分有效。如果被批准作为预防策略，它应该被用来与（而不是取代）安全套、安全性行为和其它HIV预防方法一起使用。

暴露前预防药物不是“疫苗”或“事后补救”药物。试验要求在发生性行为前后或共用针具前后持续服用药物。在试验中，那些报告坚持服用特鲁瓦达的人群通常具有最高的保护水平。

## 暴露前预防试验获得的重要进展和结论

- 在任何一个以替诺福韦为基础的暴露前预防的试验中**没有观察到明显的副作用**。
- **依从性非常关键**。每一个发现试验有保护作用的研究中都发现，依从性高的人群血液中的药物浓度较高，因此保护水平也较高。依从性低的人群中保护水平也较低或者没有保护。
- 试验中对暴露前预防药物出现**耐药的情况很少**，主要是出现在那些HIV阳性但在开始服药时尚处于“窗口期”的HIV早期感染者中，这些试验对象在参加试验筛查时检测结果为HIV阴性。这就强调了对暴露前预防试验对象进行定期检测的重要性。
- 特鲁瓦达和TDF两种药都是对HIV阳性人群进行抗病毒治疗的关键药物。从道德层面来讲，探索使用以替诺福韦为基础的暴露前预防试验**只能在全世界的感染者都能够得到抗病毒治疗的条件下进行**。

### ☆有四项试验已经获得以替诺福韦为基础的暴露前预防药物对HIV预防有力的证据

多个国家共同开展的iPrEx试验表明每日一次口服特鲁瓦达可以使同性恋和跨性别女性总体的HIV感染风险减少42%，但在坚持服药的试验对象中保护率超过90%。

在单阳配偶中开展的暴露前预防药物试验，试验数据中期评审后停止了安慰剂组的试验，结果表明每日一次口服特鲁瓦达和每日口服一次TDF都可以有效地减少参加试验的单阳异性配偶中阴性配偶感染HIV的危险，其中每日一次口服特鲁瓦达可使总体的HIV感染风险减少75%，每日一次口服TDF可使HIV感染风险减少67%。

在博茨瓦纳男女异性恋人中开展的TDF2试验结果表明，每日一次口服特鲁瓦达可以使总体的HIV感染风险减少63%。

曼谷的替诺福韦研究发现每日口服TDF可以使注射吸毒人群的HIV感染风险减少49%，但在坚持服药的试验对象中保护率超过70%。

### ☆也有两个试验结果表明以替诺福韦为基础的暴露前预防药物没有效果

女性暴露前预防试验（FEM-PrEP），在东非和南非评估了妇女每日一次口服特鲁瓦达的暴露前预防试验，结果发现尽管药物是安全的，但没有发现其有效的证据，在试验的早期阶段就停止了试验。2012年早期，FEM-PrEP的试验团队发表了分析结果，指出在FEM-PrEP试验过程中，服药依从性低可能是导致出现无效结果的原因。也就是说女性目标人群未能坚持服药，因此药物也就不能保护她们避免感染HIV。

VOICE是一个每日口服一次特鲁瓦达、每日一次口服TDF和每日使用1%TDF凝胶的五组试验，口服TDF和使用TDF凝胶组的试验在2011年进行中期评估后提前终止，试验结果表明干预方法虽然安全但是在研究人员中无效。2013年3月，剩下

的三个试验结果都发表了，数据表明三个经VOICE试验检验的干预方法都未能提供额外的HIV预防保护作用，原因很可能是因为只有少数的妇女按照医嘱使用了药物。

### ☆正在开展上述试验的后续研究以便获得更多的结果信息

iPrEx开放临床扩大试验，在降低监督和随访强度以更加接近现实条件的情况下，每天给HIV阴性试验对象提供特鲁瓦达。试验数据分析结果将在2014年公布。TDF2正在设计一个男女每日一次口服特鲁瓦达追踪试验，目的是研究在监督力度较弱的现实生活环境下，干预的效果。VOICE和FEM-PrEP试验小组分别正在继续分析服药依从性、危险行为和其他可能导致低保护性，从而影响TDF和特鲁瓦达有效性的因素。FEM-PrEP试验小组2012年7月发表了一份通过同行评议的数据分析报告。曼谷的替诺福韦研究仍在继续向HIV阴性的试验参与者每日提供TDF，以进行一年的追踪试验来评估其真实的疗效。



特鲁瓦达（Truvada）是一种抗逆转录病毒药，主要成分为恩去他滨和替诺福韦，主要用于治疗艾滋病病毒感染。

## 目前的研究进展和主要活动

目前有多项暴露前预防试验正在进行。这包括检测其它药物和间隔性服用药物的效果，这种药物可以只在发生性行为时服用而不是每天都服用。同时还有在许多国家开展的“验证项目”来探索如何在现实条件下更好的使用暴露前预防药物。

口服暴露前预防药物试验正在检测替诺福韦酯（TDF，有时被称为替诺福韦）或TDF与恩曲他滨（FTC）复合物的疗效。TDF的商品名为替诺福韦，特鲁瓦达复合药物的商品名为特鲁瓦达（Truvada），都是由Gilead Sciences公司生产的。马拉维罗是另一种正在研究的药物，但与特鲁瓦达不同，该药物目前处于研究的早期阶段，尚未证明其有效性。研究人员同时也在评估另一种抗病毒药物TMC278LA的有效性，该药物目前正在英国进行一项小型试验以评估其长期注射的效果。

目前还有研究正在评估替诺福韦凝胶作为阴道或直肠杀菌剂和阴道内植入内含达匹韦林(Dapivirine)的阴道环的预防效果。

科学家们首要关注TDF和特鲁瓦达作为口服暴露前预防药物的研究，因为使用这两种药物在治疗时只需每日单次使用即可，如果仅为预防目的可能需要的量将更少。同时副作用的发生概率较低，并有显著性的数据表明其在HIV阳性人群中长期使用的安全性和低耐药性。

### 制定管理和指南的活动:

2012年7月美国FDA公布批准使用每日一次口服特鲁

瓦达作为暴露前预防药物。

同样在2012年7月，WHO颁布了针对单阳配偶、男男性接触者、跨性别女性的验证项目的暴露前预防指南。这个研究将促进在2015年陆续出台其他的有针对性的指南。WHO最近刚刚颁布了使用抗病毒治疗药物进行预防和治疗的综合指南。

美国CDC正在制定使用特鲁瓦达作为暴露前预防药物的公共卫生服务指南，预计将于2013年底出台。这些将更新之前制定的针对男同性恋和其他男男性接触人群、性活跃的成年异性恋人群和静脉注射人群的相关临时指南。

2012年6月南非临床医师协会颁布了针对男同性恋和其他男男性接触人群使用特鲁瓦达作为暴露前预防药物的指南。

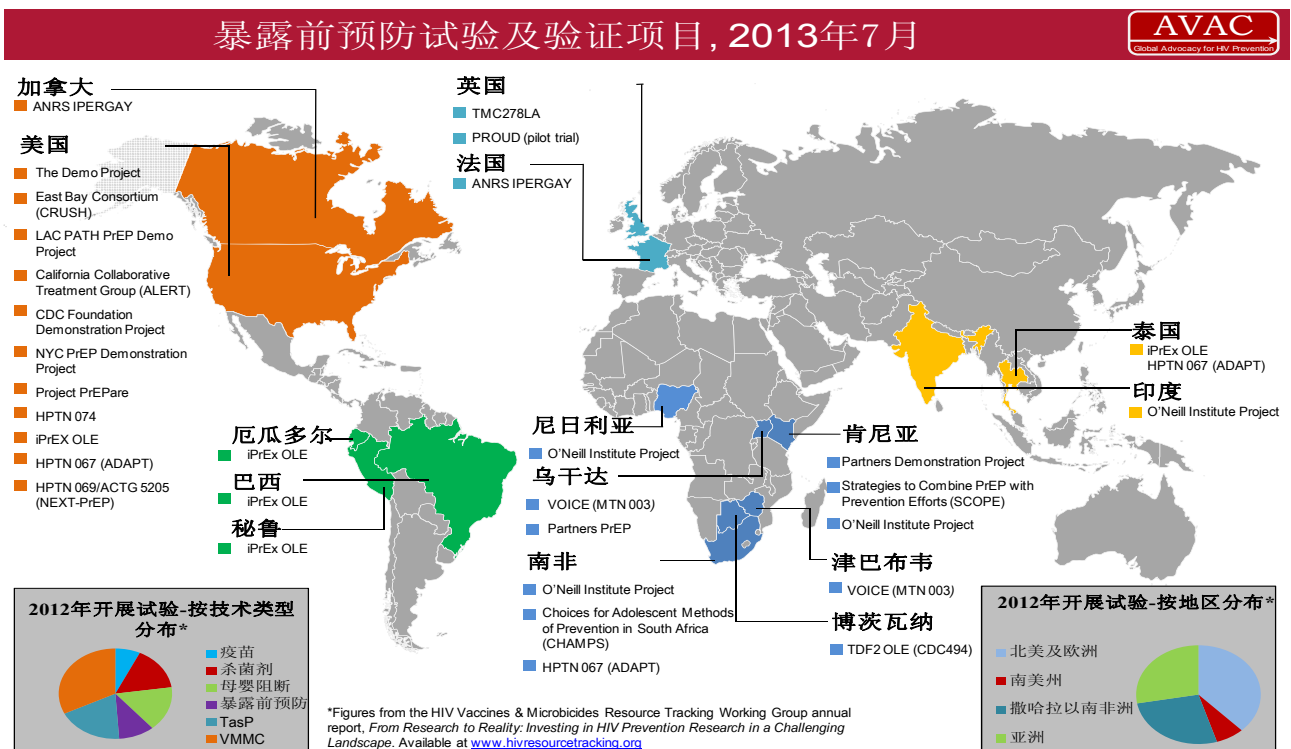
欧洲临床医师机构（欧洲的管理机构）正在更新制定药物预防HIV感染的意向文件。

### 同时也有一些部门采取了保守的策略:

英国HIV协会和英国性健康和HIV协会声明，基于目前获得的数据，暴露前预防药物只能用于临床试验，直到有更多的数据能够表明其效果。

### 验证项目:

在现实条件下，对暴露前预防药物的安全性和有效性需要有进行更多的了解。验证项目是用来收集有关安全性和有效性信息的，同时可以用来设计新的干预方法。他们有助于指导随后的大规模推广。这些项目正在印度、肯尼亚、尼日利亚、乌干达和美国实施或计划实施。



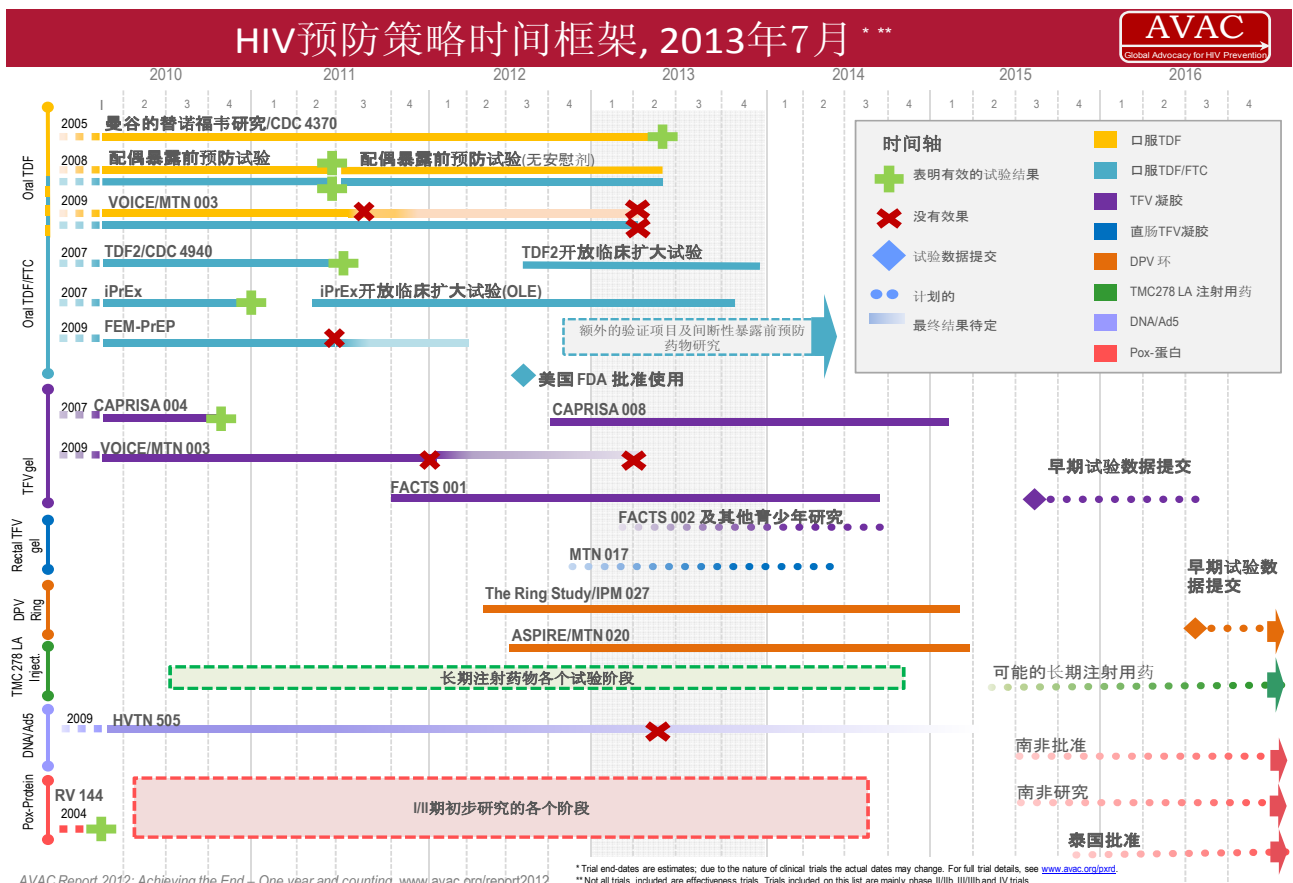
## 开展暴露前预防的挑战

四项试验获得的积极结果是利用生物医学技术预防HIV的重要进展。然而即使目前进行的效果评估试验和随访研究的结果都表明这项技术有效，要将这项技术在试验环境外进行应用仍面临众多挑战。这些挑战包括：宣传这种新方法的作用和局限，设计新的项目将其纳入综合预防工具包的内容，并为项目募集足够且持续的资金支持。由于暴露前预防措施要为HIV阴性人群提供抗逆转录病毒治疗药物，在采用该措施时还要注意同时向其提供HIV检测、安全性监督和转介等服务。

目前必须要针对这些事项制定相应的规划，利益相关者应该：

- 确定后续研究重点并进行投入，例如服务提供、效果、安全性、替代剂量和药物及其它事项。
- 为更好地利用暴露前预防措施，现在就应制定规划以探索：

- 哪些情况适合采用暴露前预防措施？
- 暴露前预防措施要确保达到何种效果？
- 哪些人群将从暴露前预防措施中获得最大收益？
  - 如何将暴露前预防措施与其他预防干预措施相结合以达到最好的预防HIV的效果？
  - 需要采取哪些干预措施以确保目标人群的高危行为不会因采用暴露前预防措施而增加？
  - 在哪里适合提供目标服务？
  - 在提供暴露前预防措施时还需同时提供哪些其他服务（如常规的HIV检测、咨询）？
  - 暴露前预防需要的成本是多少？
  - 如何支付暴露前预防药物的费用？
- 做好暴露前预防药物的采购和发放准备。
- 提供足够的资金支持。
- 增加HIV检测能力。



## 相关知识:

### 治疗作为预防策略 (Treatment as Prevention, TasP)

随着国际上长期开展抗病毒治疗积累经验的分析和多项临床研究结果的公布, 科研人士和医生发现, 为HIV感染者尽早提供抗病毒药物治疗(无论他们的CD4是否达到了“治疗标准”), 不仅仅对感染者的本身健康有益, 而且还是一个可以预防将HIV传染给她人(比如感染者的性伙伴)的有效措施。HIV预防网络在2005-2011开展的一项国际多点临床试验去年结题。此项研究在HIV单阳配偶人群中开展。在阳性方配偶CD4>350也开始抗病毒治疗的一组, 886名阴性配偶中在研究结题时仅有一名感染。而在阳性方CD4<350才开始服药的对照组, 则共有27个原阴性配偶在研究期间转阳。这项研究有力的证明了给HIV感染者尽早服药是一个预防HIV传播的有效措施。

大家可能比较关注的一个问题是, 如果HIV感染者在CD4还比较高的情况下就开始并坚持服用抗病毒药物, 那么药物的副作用, 或者是长期服药会不会对感染者自身的健康带来损害? 其实, 多项研究, 包括世界各地多年来累计的抗病毒治疗的结果显示, 如果在感染者CD4已经很低的时候才开始用抗病毒药物, 那么通常他自身免疫功能的恢复会更慢, 更

困难, 甚至服药多年后也不能让CD4细胞恢复到正常水平。另外在CD4细胞数量低时才服药的患者, 相比在CD4还高的时候就开始服药的患者, 更可能会发生其他慢性疾病。所以总体来说, 早期开始抗病毒治疗对感染者自身的健康来说, 也是利大于弊。

总的来说, 早期服药对感染者长期健康有利, 对预防病毒的传播也非常有效。当然, 预防性治疗也有几个非常重要的前提。其中一个是在服药期间患者和医生需要有很好的沟通, 严格的按要求做检测, 严密观察相关健康指标, 出现服药副作用时能够及时的处理, 必要的时候在医生的指导下才

能替换方案。至关重要的, 还是服药的依从性。服药的依从性如果不好, 不但对自身的健康没有帮助, 对预防将病毒传染给他人也没有效。更严重的是, 不按时坚持服药会引发病毒耐药的毒株出现并大量复制, 对自身的健康极为有害, 而且也增加了耐药HIV毒株传播给他人的危险, 此为公共卫生一大隐患。一般来说一个感染者在CD4还较高, 没有任何症状, 并自我感觉良好的情况下, 坚持每天按时服药可能会更难做到。所以如果计划要开始预防性的早期抗病毒治疗, 医生和感染者都必须要有很好的沟通, 明确早期服药, 坚持服药的利害关系。

### 谁在投资PrEP

目前暴露前预防研究主要是由四个投资方提供资金支持: 比尔和梅琳达·盖茨基金会、美国国立卫生研究院、美国疾病预防控制中心和美国国际发展署。TDF和特鲁瓦达的生产公司Gilead为暴露前预防研究提供试验用药。全球投入暴露前预防的资源从2011年的6200万美元下降到2012年的3100万美元, 但是需求和投入之间仍有巨大差距。仍需要更多的参与和投入以扩大评估新的抗逆转录病毒药物用于暴露前预防的效果。同时还需要资金在全球、国家和地区层面上做好准备工作, 以便将暴露前预防研究的结果展现给利益相关群体, 从而使得他们理解并实施该措施。

目前和未来针对新的暴露前预防药物和新的处方(不需要每天服用), 以及针对第一代以每日服用TDF为基础的暴露前预防策略效果的验证试验都需要进一步的设计和资助以便能够及时的获得结果。这就意味着需要密切关注招募、保持和发病率等事宜, 试验一旦在这些目标领域中出现不足应及时采取应对措施。暴露前预防的研究和实施复杂而且昂贵, 但是很有前途。应将其列为卫生研究资助的重点。