人免疫缺陷病毒感染及其合并症防治研究进展专题

·综 述·

加拿大人免疫缺陷病毒暴露前预防和非职业性暴露后预防指南解读

齐唐凯，卢洪洲*
（上海市（复旦大学附属）公共卫生临床中心感染与免疫科，上海 201508）

摘要：人免疫缺陷病毒（HIV）是一种攻击人体免疫系统的病毒，可使感染者丧失免疫功能，易于感染各种疾病，并可发生恶性肿瘤，其病死率较高，严重威胁人类的生命与健康。暴露前预防（PrEP）和非职业性暴露后预防（nPEP）是预防 HIV 感染的两个重要策略。2017 年底加拿大 HIV 临床试验网络更新了加拿大 HIV PrEP 和 nPEP 指南。本文就该指南主要内容作一简介，以供国内临床工作者参考。

关键词：人免疫缺陷病毒（HIV）；暴露前预防（PrEP）；非职业性暴露后预防（nPEP）；指南解读
中图分类号：R512.91；R978.7　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）11-0727-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.11.002

Interpretation for Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis

QI Tang-kai, LU Hong-zhou*
（*Department of Infection and Immunology, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China*）

Abstract: Human immunodeficiency virus（HIV） is the virus, which attacks body's immune system. It can make the infected person to lose immune function and easily infect all kinds of diseases. HIV may produce malignant tumors, which seriously threatens human life and health. The pre-exposure prophylaxis（PrEP） and non-occupational postexposure prophylaxis（nPEP） are two important strategies to prevent HIV infection. At 2017, The Canadian HIV clinical trial network updated the Canadian guideline on HIV PrEP and nPEP. This article gives a brief interpretation of this guideline to provide a reference for domestic clinical physicians.

Key words: human immunodeficiency virus（HIV）; pre-exposure prophylaxis（PrEP）; nonoccupational postexposure prophylaxis（nPEP）; interpretation for guideline

暴露前预防（PrEP）和非职业性暴露后预防（nPEP）是预防人免疫缺陷病毒（HIV）感染的两个重要策略。PrEP 是针对持续存在感染 HIV 高风险的个体，在潜在的 HIV 暴露前及之后一段时间内通过应用抗逆转录病毒药物从而降低感染风险。暴露后预防是指在 HIV 暴露后立即采用 28 d 的抗逆转录病毒药物治疗；其中，性暴露和注射吸毒暴露被定义为非职业性暴露，而工作环境如医疗保健中发生的暴露事件定义为职业性暴露。加拿大 HIV 临床试验网络于 2017 年底更新了加拿大 HIV PrEP 和 nPEP 指南（以下简称“2017 版加拿大 HIV 预防指南”）[1]。2017 版加拿大 HIV 预防指南根据 GRADE 系统制定，将推荐强度分为强烈及一般两种；将证据强度分为

收稿日期：2018-09-04；**修回日期：**2018-09-26
作者简介：齐唐凯，主治医师，博士，研究方向：获得性免疫缺陷病毒及其机会感染的防治。
通信作者：卢洪洲，主任医师，教授，研究方向：感染性疾病的诊治与发病机制研究。
基金项目：十三五“重大新药创制”国家科技重大专项（2017ZX09304027）。

高、中、低及极低四级[2]。对于上述两种预防措施的适应人群、预防方案及综合管理给出了详细的意见。本文就该指南主要内容作一简介，以供国内临床工作者参考。

1 风险评估

HIV 感染风险主要取决于暴露源及感染途径，故 2017 版加拿大 HIV 预防指南从上述两方面对暴露个体进行风险评估。

2017 版加拿大 HIV 预防指南根据既往的研究调查结果将暴露源风险分为高、低及无风险[3-5]。其中，高风险指 HIV 抗体阳性且存在病毒血症（例如，HIV 病毒载量＞ 40 copies/ml）；或 HIV 感染状态未知，但来自 HIV 高流行的人群（例如男男性行为、静脉注射毒品）。低风险指 HIV 抗体阳性，估计 HIV 病毒载量＜ 40 copies/ml 且暴露时患有其他性传播感染。无风险或几乎无风险则指确认 HIV 阴性；或 HIV 抗体阳性，病毒载量＜ 40 copies/ml 并且暴露时不患有其他性传播感染；或属于一般人群、HIV 感染状况未知。

此外，2017 版加拿大 HIV 预防指南根据既往文献数据将感染途径评估分为高、中及低 3 级[6]。其中高风险感染途径主要为肛交（被插入方）及共用针头；中等风险为肛交（插入方）及经阴道性交；低风险为口交、肛 - 口接触、共用性玩偶及不完整的皮肤接触血液。

2 适应证

2.1 nPEP 适应证

2017 版加拿大 HIV 预防指南指出 HIV 阴性的个体，在通过中 / 高风险感染途径与高风险暴露源接触后 72 h 内应接受 nPEP 措施（强烈推荐，证据质量低）；HIV 阴性的个体，在通过中 / 高风险感染途径与低风险暴露源接触后 72 h 内可考虑接受 nPEP 措施（一般推荐，证据质量低）。对于暴露于低风险感染途径的个体，无论其暴露源风险评估结果如何， 均不推荐接受 nPEP 措施。此外，对于与无风险或几乎无风险暴露源发生接触的个体，无论发生何种途径的暴露，指南均不推荐接受 nPEP 措施。

尽管目前尚未有成人 nPEP 有效时限的相关数据，但动物试验显示，暴露后预防措施越早实施其效果越佳，若超过 72 h 未能开始落实相关措施则将失效[7-8]。因此，2017 版加拿大 HIV 预防指南建议在暴露后 72 h 内尽快开始 nPEP（强烈推荐，证据质量极低）。

2.2 PrEP 适应证

2017 版加拿大 HIV 预防指南建议在过去 6 个月中有过无男安全套肛交的男男性行为者（强烈推荐，证据质量高）及变性人（变性前为男性，强烈推荐，证据质量中等）且具有以下任一情况者（强烈推荐，证据质量中等）接受 PrEP 措施：①传染性梅毒或肛门直肠的细菌性性传播疾病，尤其是 12 个月内确诊的；②经常接受 nPEP 措施（＞ 1 次）；③与高传播风险的 HIV 阳性者保持持续性关系；④高发危险指数 - 男男性行为风险评分≥ 11 分者。此外，2017 版加拿大 HIV 预防指南还建议存在以下人群接受 PrEP 措施：①异性恋伴侣 HIV 抗体阳性且传播风险高，存在无套的经阴道性交或肛交，HIV 阴性的一方（强烈推荐，证据质量高）；②异性恋伴侣 HIV 抗体阳性且传播风险低但不可忽视，存在无套的经阴道性交或肛交，HIV 阴性的一方（一般推荐，证据质量中等）；③与传播风险虽低但不可忽视的 HIV 感染者共用针具的吸毒者（一般推荐；证据质量中等）。

3 干预方案

3.1 nPEP 方案

nPEP 干预药物一般均需连续使用 28 d，故对于适应证已明确的对象应给予 28 d 的药物，而非几天的药物，以免其在失访后中断用药。

2017 版加拿大 HIV 预防指南提出的 nPEP 首选方案为恩曲他滨 / 替诺福韦片 300 mg/200 mg（一日 1 次）＋拉替拉韦钾片 400 mg（一日 2 次）或多替拉韦钠片 50 mg（一日 1 次）或达芦那韦 / 利托那韦片 800 mg/100 mg（一日 1 次）。若因故无法获取上述药物，可有以下替代方案。其中，恩曲他滨 / 替诺福

韦片可用齐多拉米夫定片 300 mg/150 mg（一日 2 次）或替诺福韦片 300 mg（一日 1 次）＋拉米夫定片 300 mg（一日 1 次）替代；其他药物则可用阿扎那韦 / 利托那韦片 300 mg/100 mg（一日 1 次）或达芦那韦 / 可比司他片 800 mg/100 mg（一日 1 次）或埃替格韦 / 可比司他片 150 mg/150 mg（一日 1 次）或洛匹那韦 / 利托那韦片 800 mg/200 mg（一日 1 次）或长效拉替拉韦片 1 200 mg（一日 1 次）。

3.2 PrEP 方案

2017 版加拿大 HIV 预防指南提出 PrEP 方案的首选方案为恩曲他滨 / 替诺福韦片 300 mg/200 mg，一日 1 次（强烈推荐，证据质量高），这与大部分高质量研究的结果一致[9-12]。该方案的主要不良反应为对肾功能及骨代谢的影响。目前尚未有相关研究数据可证明除恩曲他滨 / 替诺福韦片外的其他任何药物可用于 PrEP。

此外，2017 版加拿大 HIV 预防指南还提供了一种 PrEP 的“按需”服用方案，具体用法为：在第一次性暴露前 2 ～ 24 h 服用 2 片该药，然后每日服用 1 片直至最后一次性活动后 48 h。如果 1 周内再次发生性活动，建议性生活前服用 1 片药物。如果超过 1 周后恢复性活动，则重新开始“按需”方案，首剂仍然采用 2 片。有研究显示，该“按需”方案的有效率可达 86%[13]。不过，需要注意的是“按需”方案在我国属于超说明书范围用药，需谨慎对待。

4 综合管理

4.1 nPEP 综合管理

4.1.1 HIV 检测

如果已知暴露源是 HIV 阳性，可在获得被暴露者本人同意后，详细询问抗逆转录病毒治疗史，并检测 HIV 病毒载量，以帮助确定 nPEP 的必要性和具体方法。若暴露源的 HIV 状态不明，可以在获得其本人同意后，进行第四代 HIV 抗体检测。如果怀疑暴露源患有急性 HIV 感染，则进行额外的实验室评估，包括 7 ～ 14 d 后进行 HIV RNA 核酸扩增试验，以及重复第四代 HIV 抗体检测。若暴露源的 HIV 感染状况不明但流行病风险较高，或 HIV 阳性、且无法联系或不愿意接受额外的病毒载量测试（或确证病毒是否已测不出），应该假定为传播 HIV 感染的高危暴露源。应在暴露后 12 周（nPEP 完成后 8 周）进行最终随访，使用第四代 HIV 血清学试剂进行检测。

此外，需要注意的是可采用第四代 HIV 抗体检测试剂或替代方法确定基线 HIV 感染状态，也可以采用现场护理点完成 HIV 测试，但上述方法均不可取代标准血清学测试。

4.1.2 其他实验室检测

接受 nPEP 措施的个体除 HIV 检测外，还应评估肝、肾功能、肝其他性传播疾病（包括梅毒，淋病，衣原体）以及肝炎的感染情况，以便进行适当的后续管理。2017 版加拿大 HIV 预防指南建议仅针对那些基线期即有实验室结果异常，或在治疗期间出现器官功能障碍或药物不良反应相关症状体征的个体，在 nPEP 期间应对血液常规和生化指标进行持续地监测。

4.1.3 依从性支持

从开始实施 nPEP 时，即应与被暴露者讨论并建立支持坚持用药的干预措施，并在每次随访中进行监测，根据个体的具体情况定制个性化干预措施。具体方法包括个体咨询、相关知识宣教、用药提醒、行为反馈和加强、同伴支持、电话或短信随访以及一些减少药物丢失的相关措施。

4.1.4 提前终止 nPEP

如果暴露源经过第四代 HIV 检测其结果显示为阴性，应尽早终止 nPEP（临床资料显示暴露源为急性 HIV 感染且其他实验室检测结果尚未确定的情况除外）。若暴露源为 HIV 阳性，病毒载量＜ 40 copies/ml 的状态不少于 6 个月，并且没有证据表明暴露时存在并发其他性传播疾病，可提早停止 nPEP。此外，若错过 nPEP 连续 72 h，应考虑停止 nPEP。

4.2 PrEP 综合管理

4.2.1 HIV 检测

每次随访开具处方以及停药 2 个月时均推荐采

用第四代 HIV 抗体检测试剂检测 HIV 抗原抗体。初筛结果异常者，应当进行急性 HIV 感染的体征和症状的评估。如果怀疑急性 HIV 感染，可额外采用 HIV RNA 扩增试验进行评估，或 7 ～ 21 d 后采用第四代 HIV 抗体检测试剂复检，等待结果期间应当推迟或暂停 PrEP。

4.2.2 其他实验室检测

在实施 PrEP 前，须对个体进行尿液分析和肾功能检查，排除潜在的肾脏疾病。肾小球滤过率＞60 ml/min 方可使用。由于 PrEP 方案中的药物对骨代谢存在一定影响，故而对低骨量或骨质疏松人群，应在充分讨论风险及益处后开始 PrEP。需要注意的是，除非有骨质疏松症的表现，否则不建议常规采用双能 X 射线吸收法评估骨密度。

此外，还应对被暴露者进行其他性传播疾病及病毒性肝炎的检测。2017 版加拿大 HIV 预防指南建议在基线期及每季度随访时进行性传播疾病的实验室筛查，并对已确诊的疾病给予相应的治疗。对于病毒性肝炎的筛查，2017 版加拿大 HIV 预防指南建议在基线对被暴露者进行甲、乙及丙型肝炎的血清学检查，同时对无免疫力的个体进行甲型及乙型肝炎疫苗接种；对未接种乙肝疫苗及未感染丙型肝炎的个体建议每 12 个月重复血清学筛查。乙肝病毒感染的个体，在停药后应根据乙肝治疗指南进行监测，必要时接受病毒性肝炎专家的会诊，评估继续抗乙肝治疗的必要性，不需治疗的患者则应监测是否存在乙肝急性发作。

4.2.3 依从性支持及随访频率

实施 PrEP 时依从性支持的相关措施与实施 nPEP 时一致。随访频率建议在用药后 30 d 以后每 3 个月 1 次，进行随访临床和实验室评估。此外，需要注意到是每个预备处方应不超过 3 个月，不可以自动补药。

5 特殊人群

5.1 疑似急性 HIV 感染者

若怀疑被暴露者存在急性 HIV 感染，应额外采用核酸扩增试验检测 HIV RNA，或 7 ～ 21 d 后重复第四代 HIV 抗体检测试验。等待结果期间不应停止 nPEP。如果随后发现该个体是 HIV 阳性并已开始使用 nPEP，那么应继续抗逆转录病毒治疗方案，并应尽快咨询 HIV 专家。

5.2 接受 PrEP 者

正在按规范接受 PrEP 的个体（无论是连续使用还是“按需”使用），发生暴露后，2017 版加拿大 HIV 预防指南建议不需要接受 nPEP。对于未按规范接受 PrEP 者，2017 版加拿大 HIV 预防指南则建议可考虑实施 nPEP。

5.3 乙肝病毒感染者

需要接受 nPEP 措施的慢性乙肝病毒感染患者建议实施含有恩曲他滨 / 替诺福韦片的方案；在完成 nPEP 后应考虑对肝炎急性发作进行密切的临床和实验室监测。

5.4 妊娠及哺乳期女性

妊娠期间需要接受 nPEP 的个体口服恩曲他滨 / 替诺福韦片（一日 1 片），联合拉替拉韦钾片 400 mg（每次 1 片，一日 2 次）或达芦那韦 / 利托那韦片 800 mg/100 mg（一日 1 次）。此外，使用 nPEP 期间不建议进行母乳喂养。

对于接受 PrEP 且具有生育潜力的个体，2017 版加拿大 HIV 预防指南建议每 3 个月对其进行妊娠筛查。在与患者讨论益处和风险之后，可以在妊娠和母乳喂养期间使用 PrEP。

6 与其他指南对比

不同指南在 PrEP 适应证的表述上略有差异。世界卫生组织建议任何 HIV 感染风险高于 3% 的群体均应当接受 PrEP[14]。多数指南建议，曾患性传播感染的男男性行为者，可接受 PrEP[15-16]。国际艾滋病学会 - 美国指南推荐，曾接受 nPEP 的男男性行为者，可接受 PrEP。加拿大指南率先使用男男性行为高发病风险指数来精确界定应当接受 PrEP 的人群。英国和欧洲的指南没有推荐 PrEP 用于吸毒人群，但英国指南明确建议为上述人群提供减低危害的预防服务。

参考文献：

[1] Tan DHS, Hull MW, Yoong D, *et al*. Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis[J]. CMAJ, 2017, 189(47): E1448-E1458.

[2] Atkins D, Best D, Briss PA, *et al*. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. Br Med J, 2004, 328(7454): 1490-1490.

[3] Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, *et al*. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda[J]. Lancet, 2001, 357(9263): 1149-1153.

[4] Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, *et al*. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy[J]. J Am Med Assoc, 2016, 316(2): 171-181.

[5] Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, *et al*. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy[J]. N Engl J Med, 2011, 365(6): 493-505.

[6] Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, *et al*. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review[J]. AIDS, 2014, 28(10): 1509-1519.

[7] Tsai CC, Emau P, Follis KE, *et al*. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIVmne infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment[J]. J Virol, 1998, 72(5): 4265-4273.

[8] Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, *et al*. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus[J]. N Engl J Med, 1998, 339(20): 1409-1414.

[9] Grant RM, Lama JR, Anderson PL, *et al*. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men[J]. N Engl J Med, 2010, 363(27): 2587-2599.

[10] Baeten JM, Donnell D, Ndase P, *et al*. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women[J]. N Engl J Med, 2012, 367(5): 399-410.

[11] Grant RM, Anderson PL, McMahan V, *et al*. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(9): 820-829.

[12] McCormack S, Dunn DT, Desai M, *et al*. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial[J]. Lancet, 2016, 387(10013): 53-60.

[13] Molina JM, Capitant C, Spire B, *et al*. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection[J]. N Engl J Med, 2015, 373(23): 2237-2246.

[14] World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV[EB/OL]. Geneva, 2015, (2017-10-19) [2018-08-30]. www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en.

[15] Wright E, Grulich A, Roy K, *et al*. Australasian society for HIV, viral hepatitis and sexual health medicine HIV pre-exposure prophylaxis: clinical guidelines. Update April 2018[J]. J Virus Erad, 2018, 4(2): 143-159.

[16] Günthard HF, Saag MS, Benson CA, *et al*. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the international antiviral society-USA panel[J]. J Am Med Assoc, 2016, 316(2): 191-210.

（责任编辑：王　佳）

《世界临床药物》公众微博、微信号

公众微博
weibo.com/sjlcyw

公众微信
微信号:wcd-wcd