

HIV预防: 现状及策略

张福杰 教授
北京地坛医院

 大爱无界



大纲

■ HIV预防策略概述

- HIV治疗即预防(TasP)
- HIV暴露后预防(PEP)
- 暴露前预防(PrEP)在减少新发感染中的潜在作用

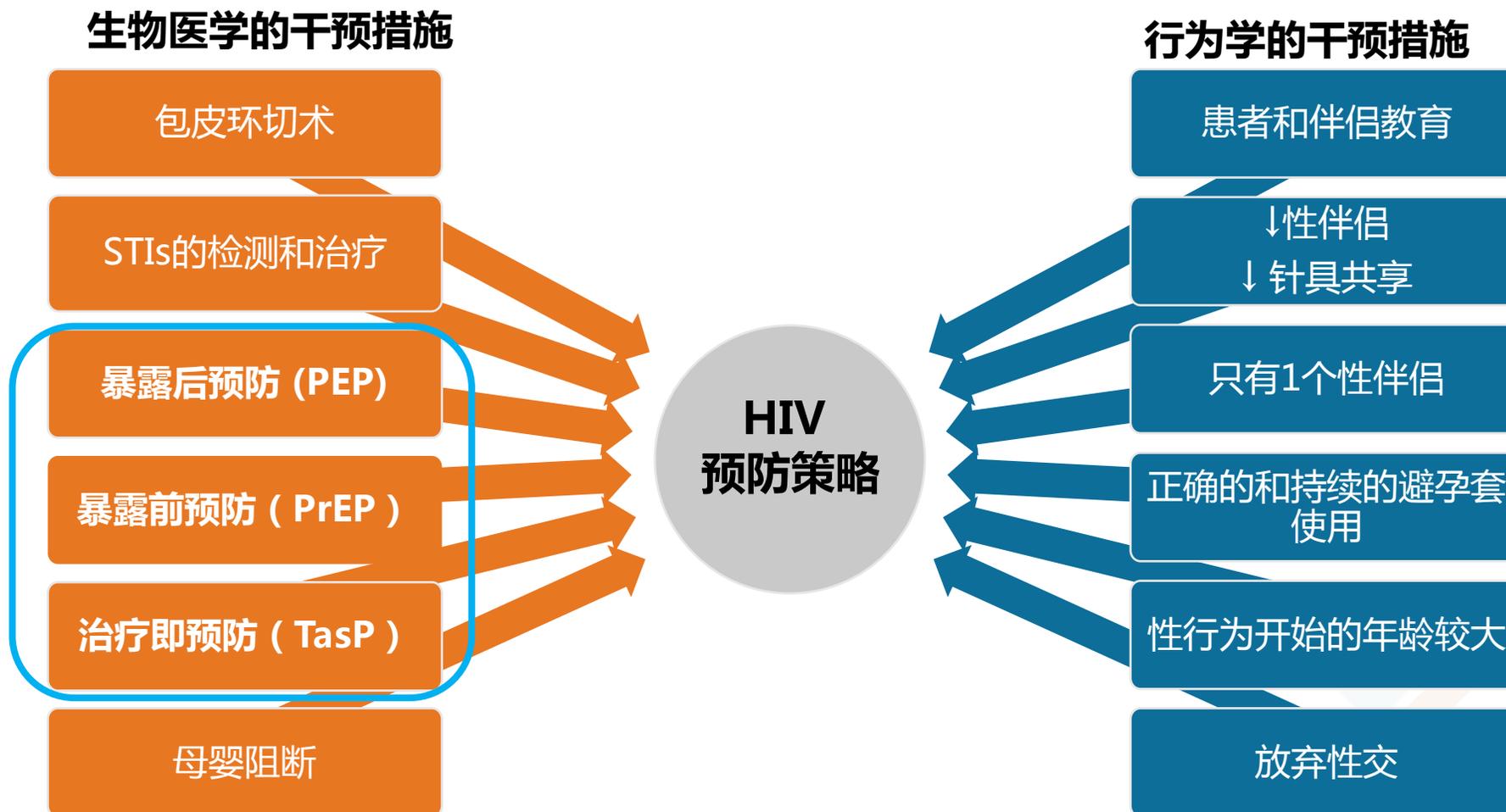
■ 中国的PrEP项目背景



HIV预防策略概述



高效HIV预防包括多种干预措施



1. Cohen M, et al. *J Int AIDS Soc.* 2008;11:4.

2. Cohen M, et al. Sexual HIV Transmission and Its Transmission. www.medscape.org/viewarticle/416415. Accessed March 10, 2016.



预防HIV的生物医学干预

+ 治疗和预防HIV传播感染

- 预防获得性感染

TasP^{4,5} (治疗即预防) 感染后	PEP^{2,3} (暴露后预防) 暴露时	PrEP¹ (暴露前预防) 暴露前
<ul style="list-style-type: none">▪ HIV阳性患者使用ART治疗，以抑制体液中的病毒载量，从而减少将HIV病毒传播给HIV阴性伴侣的机会	<ul style="list-style-type: none">▪ 在未受感染者接触到具有HIV感染风险的体液后，使用完整的抗反转录病毒方案治疗▪ 暴露后预防是必要的医疗紧急事件，必须在暴露后72小时内启动，才可能限制病毒感染	<ul style="list-style-type: none">▪ 在具有感染HIV高风险的阴性个体发生HIV暴露之前，每天使用抗反转录病毒药物帮助降低风险▪ 两种药物TDF/FTC，与常规HIV/STI检测、依从性和性行为定期咨询和支持项目同步应用

1. Centers for Disease Control and Prevention. Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2014: a clinical practice guideline. 2. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach—second edition. 3. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for antiretroviral post-exposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other non-occupational exposure to HIV—United States, 2016. 4. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention benefits of HIV treatment. <https://www.cdc.gov/hiv/research/biomedicalresearch/tap/>. Accessed April 2017. 5. White House Office of National AIDS Policy. National HIV/AIDS Strategy for the United States: updated to 2020. Published July 2015.



HIV治疗即预防(TasP)



HIV治疗即预防(TasP)

- **HPTN 052^{1,2}**
- **2011**

- N=1,171 对来自非洲、亚洲、北美洲和南美洲的情侣
- 8,494 PYFU
- 终点：将HIV传播给阴性伴侣

- **PARTNER³**
- **2015**

- N=888 对来自14个欧洲国家的情侣
- 进行1.4至2.8年的随访,每对情侣平均有35-42次的无安全措施性行为。
- 终点：将HIV传播给阴性伴侣

- **Opposites Attract⁴**
- **2017**

- N=343对来自澳大利亚、巴西和泰国的MSM情侣
- 591 CYFU (19% 的CYFU由接受PrEP的HIV阴性伴侣组成)
- 16,889 次无安全措施性行为
- 终点：将HIV传播给阴性伴侣

结果: 抗反转录病毒治疗成功抑制病毒[†]使得HIV阳性研究参与者没有将HIV病毒传播给他们的HIV阴性伴侣。

[†]在Opposites Attract研究中, 病毒载量在95.2%的随访情侣中检测不到。

ART : 抗反转录病毒治疗, CYFU : 随访多年的情侣; MSM : 男男性行为者; PYFU : 随访多年患者

1. Cohen MS, et al. IAS 2015, Vancouver, Canada. Oral # MOAC0101LB
2. Eshleman S, et al. IAS 2015, Vancouver, Canada. Poster # MOLBPE18
3. Rodger A, et al. *JAMA*. 2016;316(2):171-181
4. Grulich A, et al. IAS 2017. Paris, France. Oral # TUAC0506LB



病毒学持续检测不到 = 不具有传染性

每天按处方服用抗反转录病毒药物，病毒载量保持在检测不到的患者，基本上没有将病毒通过性传播给HIV阴性伴侣的风险¹⁻²

1. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/factsheets/cdc-hiv-care-continuum.pdf>
2. <https://www.cdc.gov/hiv/library/dcl/dcl/092717.html>. Accessed 2018



HIV暴露后预防（PEP）



出现以下情况均需进行PEP

最好在暴露后4小时内进行，不应迟于48/72小时

治疗持续4周

暴露风险	暴露途径	暴露源状态
血液接触	进行皮下或静脉穿刺	HIV感染阳性或HIV感染状态未知， 但存在HIV危险因素
	利器（如外科手术刀）或肌注/sc针头以及缝合针造成的经皮损伤； 与黏膜或不完整的皮肤接触 > 15分钟	HIV感染阳性
生殖器分泌物接触	肛交或阴道交	HIV感染阳性或HIV感染状态未知， 但存在HIV危险因素
	口交伴射精（暴露者为接受者）	如果暴露源正在接受ART治疗，则应启动PEP，并重复检测HIV病毒载量（VL），当检测不到VL时可停止PEP
静脉注射毒品接触	交换注射器、针头、制备材料或任何其他材料	HIV感染阳性



HIV暴露风险评估



评估暴露风险的高低需考虑以下3方面的内容：

- (1) 暴露源是否已知为HIV感染阳性
- (2) 暴露者被暴露于哪种具有感染性的体液
- (3) 暴露面和暴露点

具有**重大**HIV暴露风险

- **暴露者的暴露部位：**

阴道、直肠、眼、嘴、其他黏膜、有缺损的皮肤表面、经皮接触

- **暴露者接触的体液：**

血液、精液、阴道分泌物、直肠分泌物、母乳、任何明显被血液污染的体液

- **暴露源属性：**

已知为HIV感染阳性

具有可忽视的HIV暴露风险

- **暴露者的暴露部位：**

阴道、直肠、眼、嘴、其他黏膜、完整或有缺损的皮肤表面、经皮接触

- **暴露者接触的体液：**

未明显被血液污染的尿液、鼻腔分泌物、唾液、汗液或眼泪等

- **暴露源属性：**

- 无论是否已知HIV感染状态

注意事项

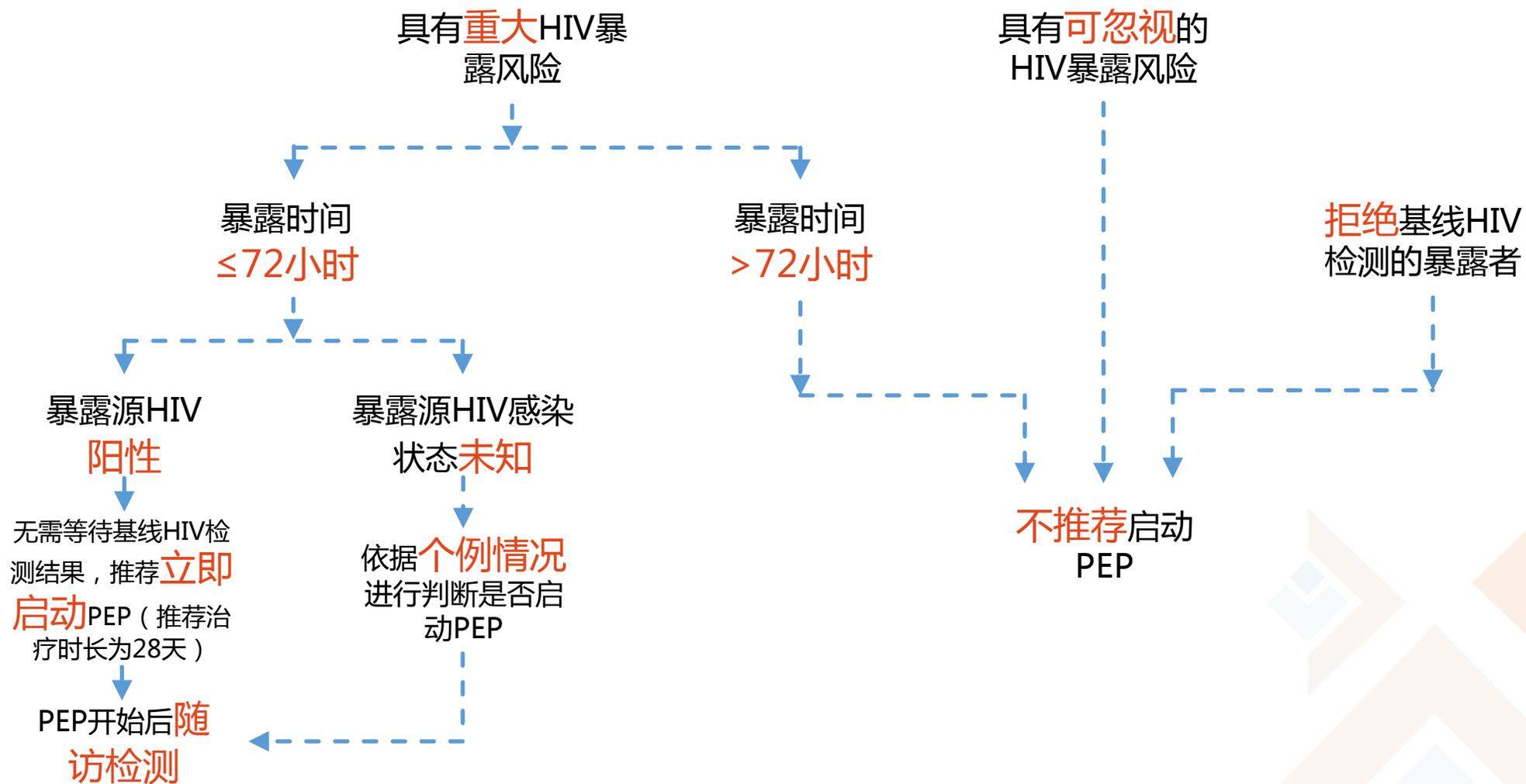
- 暴露源HIV感染状态未知时，建议对其快速进行HCV和HIV感染状态的检测
- 如果暴露源HIV阳性并正在进行ART，当可以检测出HIV病毒载量时建议进行耐药性测试
- 根据暴露者的治疗历史和既往耐药测试结果进行个性化PEP
- 对于性暴露，如果HIV阳性暴露源被证明无法检测到HIV病毒载量，则不再推荐PEP
- PEP最理想的状态是在暴露后4小时内开始，且不应迟于48/72小时



- PEP持续时间：4周（除非出现因缺乏指征而停止用药的情况）
- 为防止性暴露，需进行全面的性健康筛查
- 性暴露后需进行紧急避孕咨询
- 随访：
 - 暴露后48小时内进行以下检查：HIV血清学+HBV和HCV病毒检测，妊娠试验（女性）
 - HIV专家需在48-72小时内重新评估PEP适应征
 - 评估PEP方案的耐受性
 - 如果暴露源HCV感染阳性（经证实或被怀疑），在暴露后第1个月时需检测暴露者转氨酶、HCV-PCR和HCV血清学水平



艾滋病暴露后预防临床处理路线图

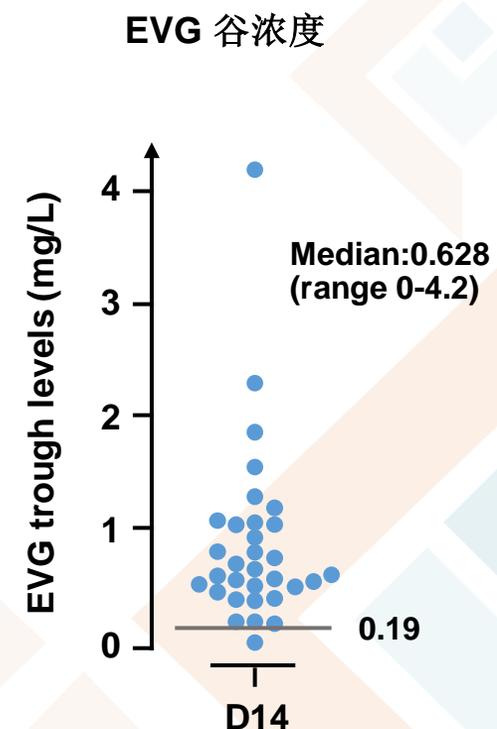
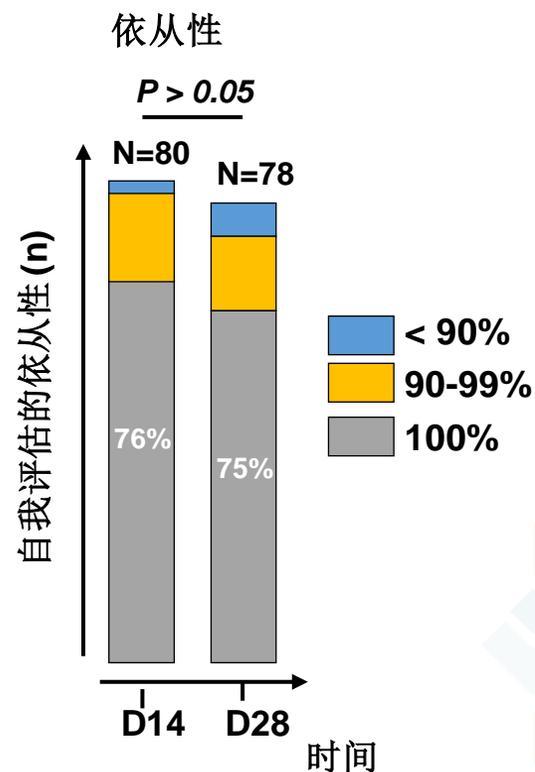


E/C/F/TAF 用于PEP完成率高，耐受性好



符合PEP启动标准的近期HIV暴露的个体接受E/C/F/TAF 28天的前瞻性，开放性，单臂试验 (n=96)

- 96 HIV 暴露 (8 例职业暴露, 88例性暴露)
- 81% 受试者完成28天 PEP (n=78). 未完成个体 (n=18, 19%) 的原因包括失访(n=16), 个人选择(n=1), 以及撤回合同 (n=1)
- 第14天88%的受试者EVG 谷浓度中位值高于0.19 mg/L
- 无因不良事件或肾脏不良事件而中断PEP
- 研究期间没有检测到HIV阳性感染者



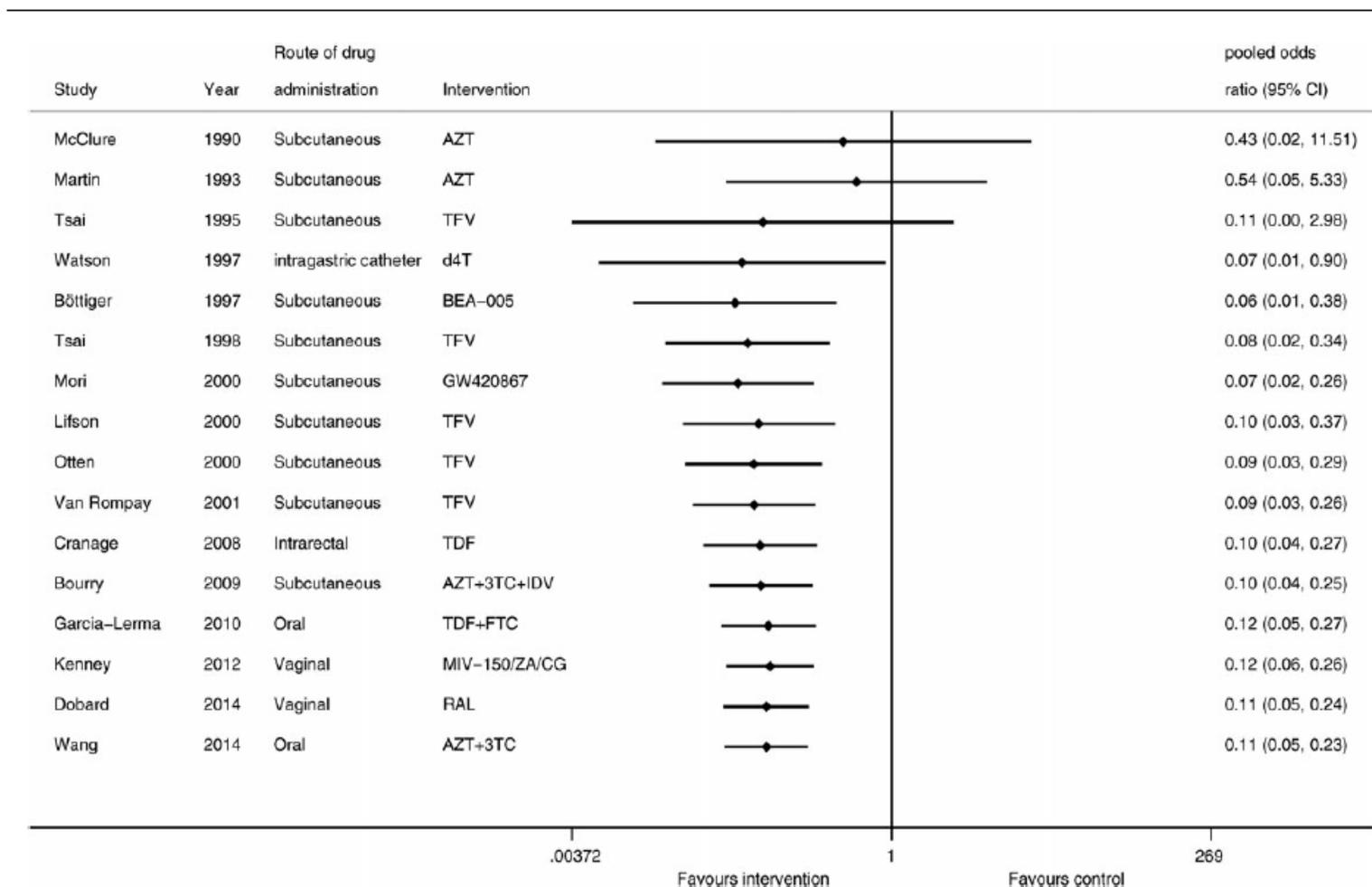
E/C/F/TAF 用于 PEP，自我评估报告和药物水平都显示出依从性良好



Meta分析显示：采取PEP可降低HIV/SIV感染风险达89%

背景和方案：该Meta分析纳入了1990年到2014年共25篇研究，来自5个不同的国家，其中共有408例灵长类暴露于HIV或者SIV。主要的暴露方式为静脉注射。

结论：相比较于没有PEP预防的对照组，采取PEP预防组感染HIV或者SIV的风险降低89% (OR, 0.11 [95% CI, .05-.23])



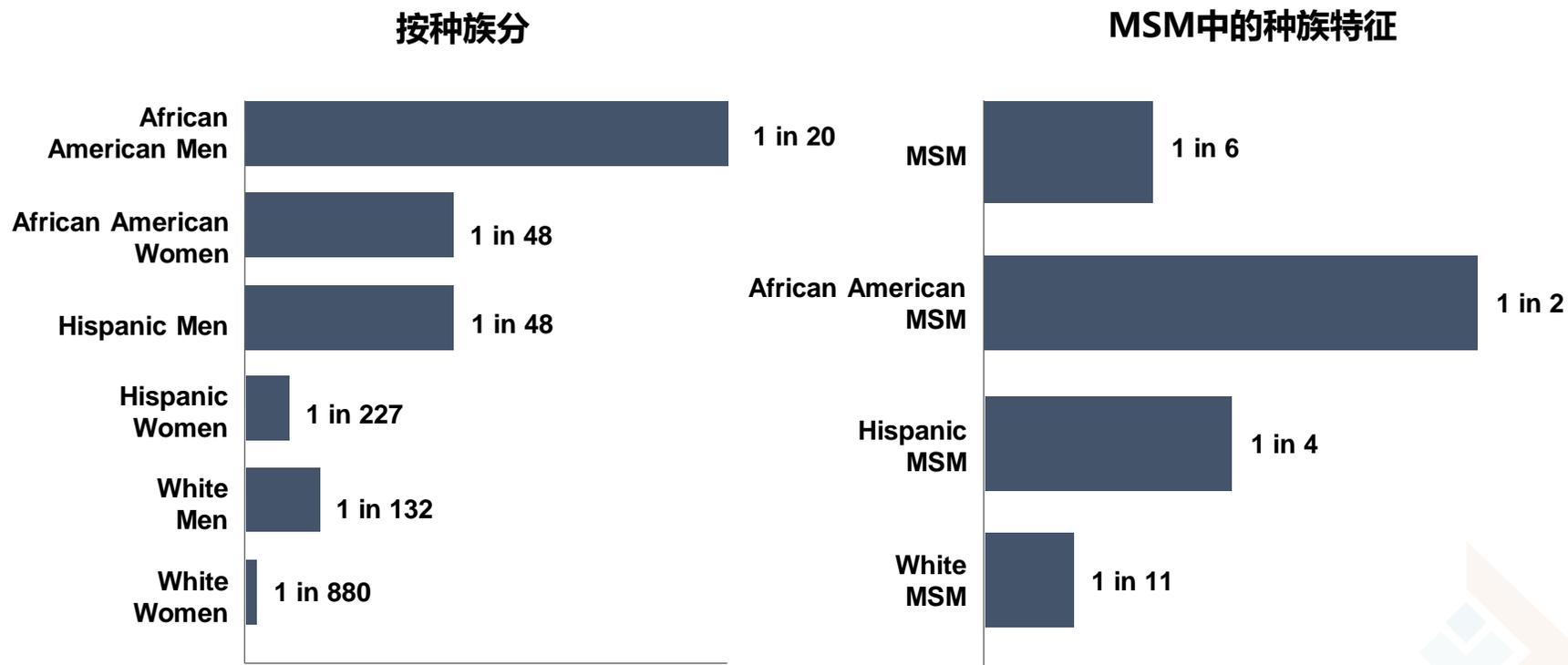
1. Irvine C, et al. Efficacy of HIV Postexposure Prophylaxis: Systematic Review and Meta-analysis of Nonhuman Primate Studies, *Clin Infect Dis*. 2015 Jun 1;60 Suppl 3:S165-9.



暴露前预防(PrEP)在减少新发感染中的潜在作用

来自美国CDC的数据分析：美国黑人有很高的感染HIV的风险

一生中感染HIV的风险



- 美国黑人是最容易感染HIV的种族，一生中感染的几率为：男性 1/20，女性 1/48
- 美国黑人的MSM和西班牙人的MSM感染HIV的几率分别为：1/2和1/4



谁将受益于PrEP?

美国公共卫生部/ CDC 临床实践指南 ¹ :		
MSM	异性恋女性和男性	注射药物使用者
<ul style="list-style-type: none"> • HIV感染者的性伴侣 • 近期细菌性的性病* • 多个性伴侣 • 有不持续的或无避孕套使用史 • 性工作者 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV感染者的性伴侣 • 近期细菌性的性病† • 多个性伴侣 • 有不持续的或无避孕套使用史 • 性工作者 • 住在发病率高的地区 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV阳性注射伴侣 • 共用注射针具

根据传播途径，美国CDC估计美国PrEP适应症人群数量

	MSM	异性	注射吸毒	总数
之前 CDC 估计值 ²	492,000	624,000	115,000	1,232,000
最新CDC 估计值³	814,000	258,000	73,000	1,145,000

1. USPHS. *Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2017*
 2. 2015 HIV Surveillance Data. AtlasPlus <https://www.cdc.gov/nchhstp/atlas/index.htm>
 3. Smith D, et al. CROI 2018. Boston, MA. Oral #86

* 淋病, 衣原体, 梅毒, MSM包括注射吸毒者
 † 淋病, 梅毒, 异性恋女性和男性, 包括注射吸毒者



风险筛查工具有助于识别PrEP的使用者

PrEP 适应症评估 ¹ :			
有高危HIV感染风险的个体且需要PrEP评估			
<ul style="list-style-type: none"> •有阳性性伴侣的个体 -或- •在高流行病区或社会圈性活动频繁的患者和有以下风险: <ul style="list-style-type: none"> - 无 / 不持续的避孕套使用 - 性病诊断 - 因金钱, 食物, 住所或药物进行性交易 - 毒品使用或酒精依赖 - 入狱 - 伴侣的HIV状态未知 			
HIRI-MSM Risk Index ²			CDC Guidelines ³ :
1.	你今年多大 (岁)?	<18 岁 0分 18-28岁 8分 29-40岁 5分 41-48岁 2分 ≥ 49岁 0分	过去6个月内任何男性性伴侣
2.	过去6个月内, 男性性伴侣数量是多少?	> 10 男性伴侣 7分 6-10男性伴侣 4分 0-5男性伴侣 0分	
3.	过去6个月内, 与男性发生无套性接受性肛交的次数多少?	1次以上 10分 0 次 0分	<ul style="list-style-type: none"> • 任何无套肛交(接受型或插入型)
4.	你的男性伴侣中有多少是HIV感染者?	>1 阳性伴侣 8分 1 阳性伴侣 4分 <1阳性伴侣 0分	
5.	过去6个月内, 与男性HIV感染者发生无套性插入性性肛交的次数多少?	5 次以上 6分 0-4 次 0分	
6.	过去6个月内, 是否使用过中枢兴奋剂药品, 比如冰毒或兴奋剂?	是 5分 否 0分	<ul style="list-style-type: none"> • 过去6个月内的任何 STI 诊断或报告
7.	过去6个月内, 是否使用过催情剂 (硝酸戊酯)?	是 3分 否 0分	
在正确的列中添加相应的条目来计算总分			总分

1. TRUVADA Prescribing Information. Gilead Sciences, Inc. 2016.

2. Adapted from Smith D. JAIDS 2012;60:421-427

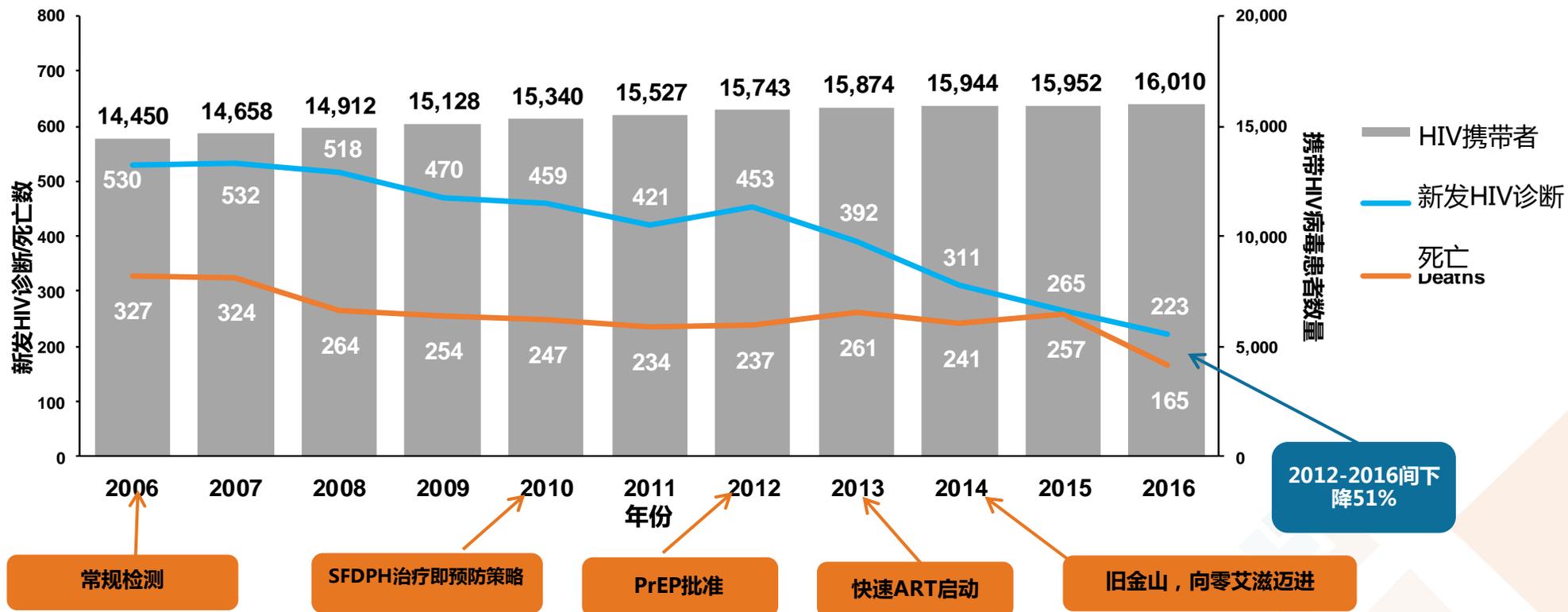
3. USPHS. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States–2014. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPguidelines2014.pdf>



旧金山，向零艾滋迈进

暴露前预防(PrEP)在减少HIV新发感染的潜在作用

2006-2016年间，旧金山HIV新诊断患者、HIV携带者以及死亡者数量

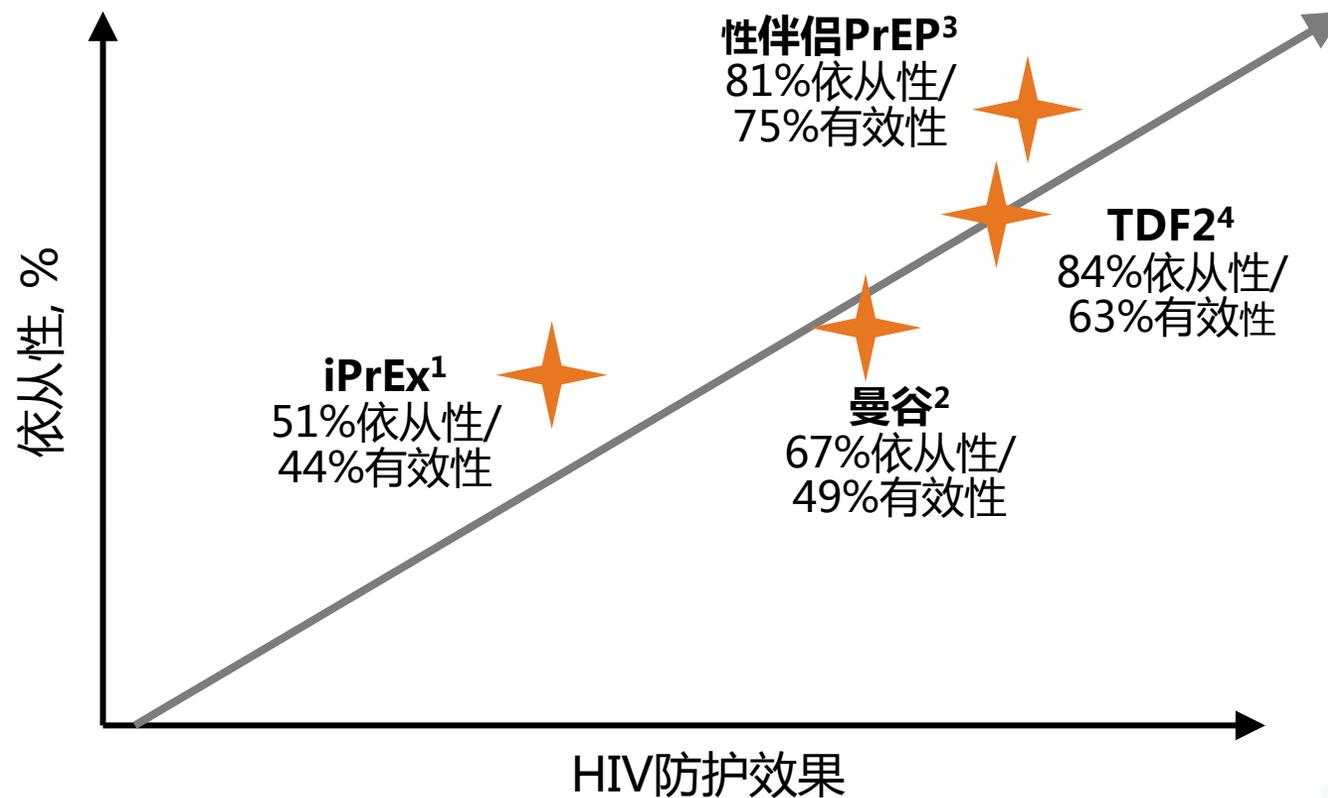


在旧金山，PrEP的使用在不断增加，该举措和治疗级联的改善与HIV新发感染减少相关。

1. Buchbinder S, et al. CROI 2018. Boston, MA. Oral #87.



PrEP：依从性更好与有效性更高相关



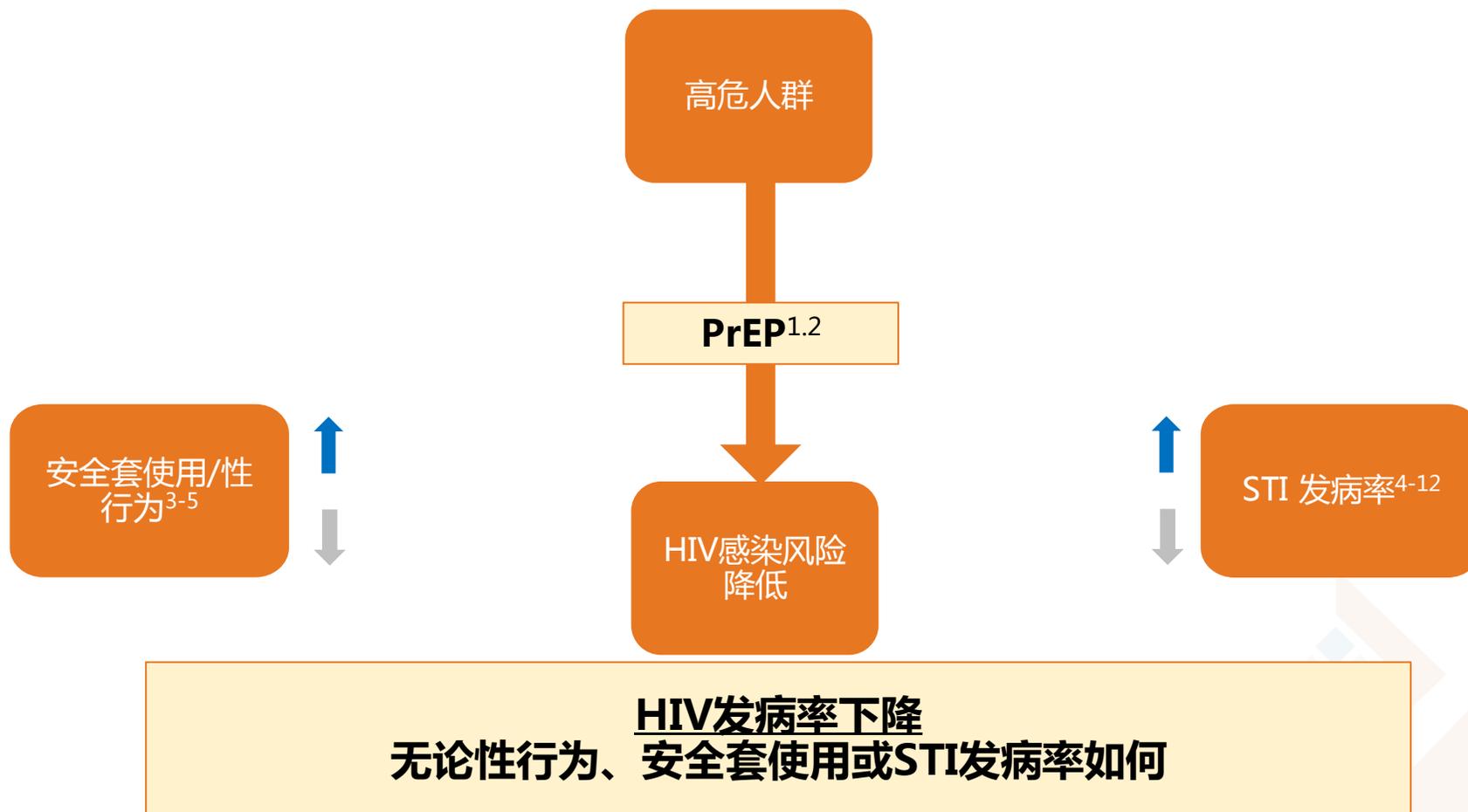
**试验中若大多数受试者依从性好，显示出可以防护HIV，据此推断
当更多受试者依从治疗时，防护效果估计更高**

1. Grant R, et al. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99. 2. Choopanya K, et al. *The Lancet*. June 13, 2013. 3. Baeten J, et al. *N Engl J Med* 2012;367:399-410. 4. Thigpen M, et al. *N Engl J Med* 2012;367:423-34.



HIV发病率下降

无论性行为、安全套使用或STI发病率如何



- 有的研究中，性病筛查建议6个月一次²
- 较高的性病发生率可能与增加筛查有关⁶
- 但同时，增加性病筛查也可能有助于减少人群的性病发生率。⁶

1. TRUVADA Prescribing Information. Gilead Sciences, Inc. 2017. 2 USPHS. Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States–2017. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPguidelines-2014.pdf> 3. Montano M, et al. CROI 2017; Seattle, WA. Poster #979 4. Kojima N, et al. ID Week 2016; New Orleans, LA. P504 5. White E, et al. IAS 2017. Paris, France. Oral #TUAC0101 6. Jenness SM, et al. CROI 2017. Seattle, WA. Poster #1034 7. Mayer K, et al. IDWeek 2016; New Orleans. Oral #2379. 8. Marcus J, et al. *J AIDS* 2016: epub ahead of print 9. Beymer M, et al. IAS 2017. Paris, France. TUPEC0779 10. Liu A, et al. *JAMA Intern Med* 2016; 176(1):75-84. 11. Crouch PC, et al. IAS 2017. Durban, South Africa. FRAE0104 12. Nakelsky S, et al. IAPAC 2017. Miami, FL. Poster #316



PrEP持续得到广泛支持



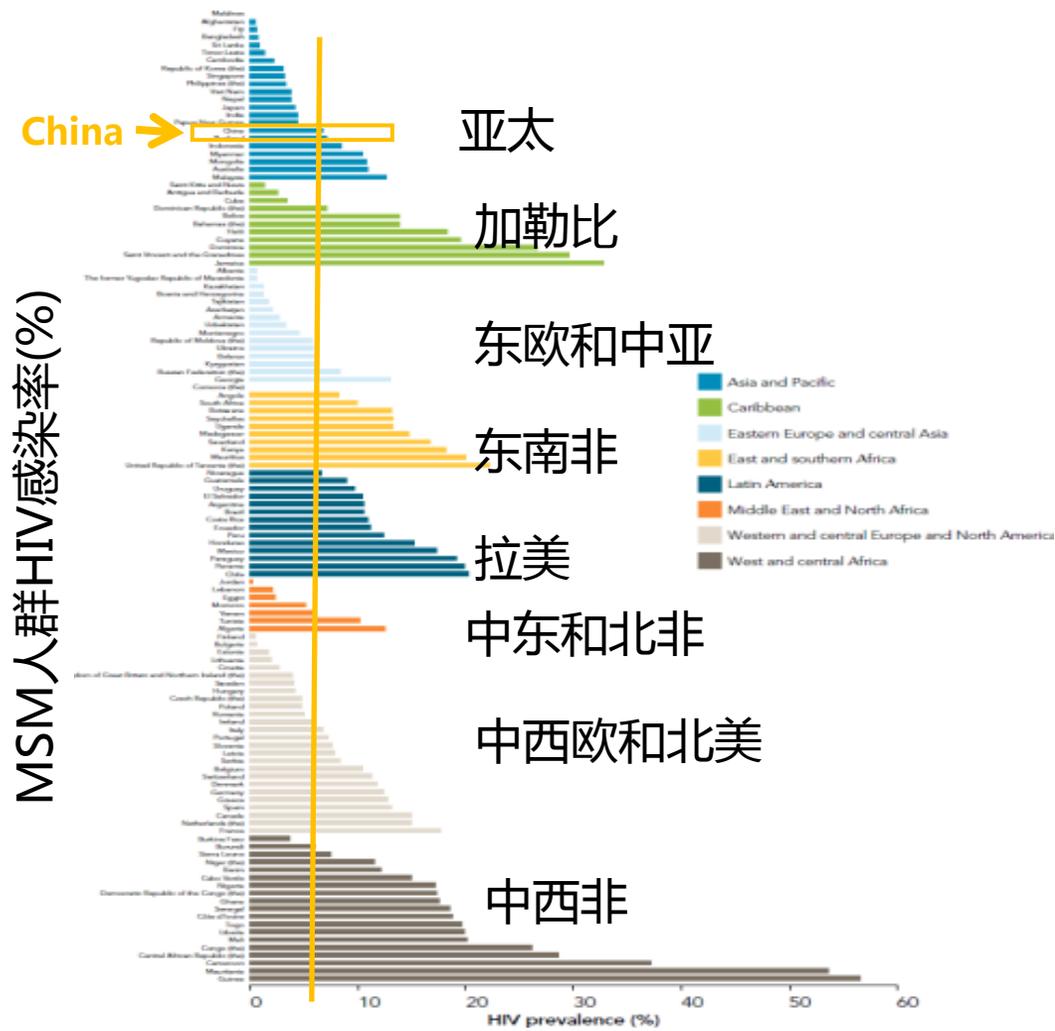
1. HIV/AIDS Historical Time Line 2010 – 2017, <https://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIV/AIDS/History/ucm279695.html> 2. CDC PrEP Guidelines 2015 3. US Public Health Services. Preexposure Prophylaxis For The Prevention of HIV Infection In The United States, 2014. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPguidelines2014.pdf> 4. Centers for Disease Control and Prevention. Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2014: a clinical practice guideline. 5. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach—second edition. 6. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for antiretroviral post-exposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other non-occupational exposure to HIV—United States, 2016. 7. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention benefits of HIV treatment. <https://www.cdc.gov/hiv/research/biomedicalresearch/tap/>. Accessed April 2017. 8. White House Office of National AIDS Policy. National HIV/AIDS Strategy for the United States: updated to 2020. Published July 2015. 9. Buchbinder S, et al. CROI 2018. Boston, MA. Oral #87.



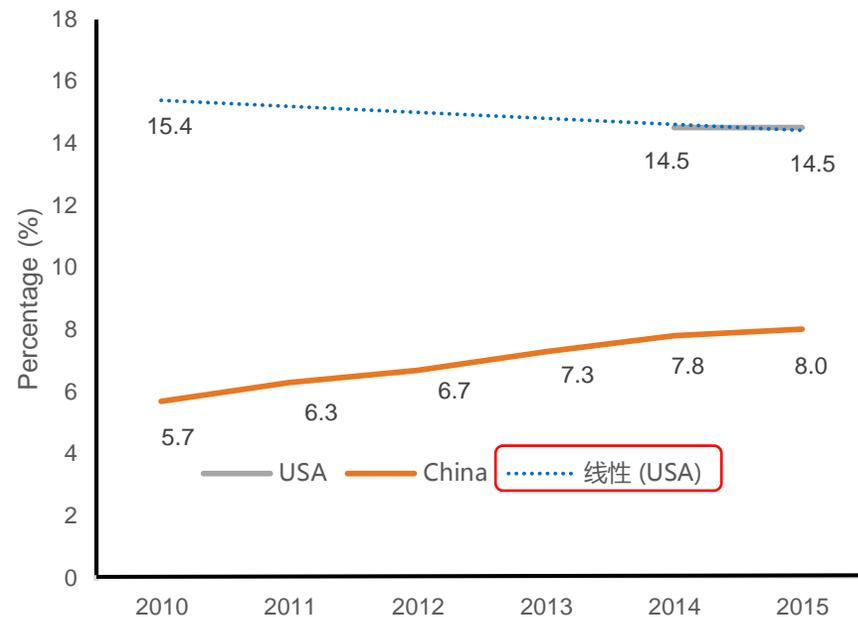
中国的PrEP项目背景



我国MSM人群HIV感染率增速较快



全球及我国MSM人群HIV感染率对比



我国MSM人群HIV感染率变化趋势

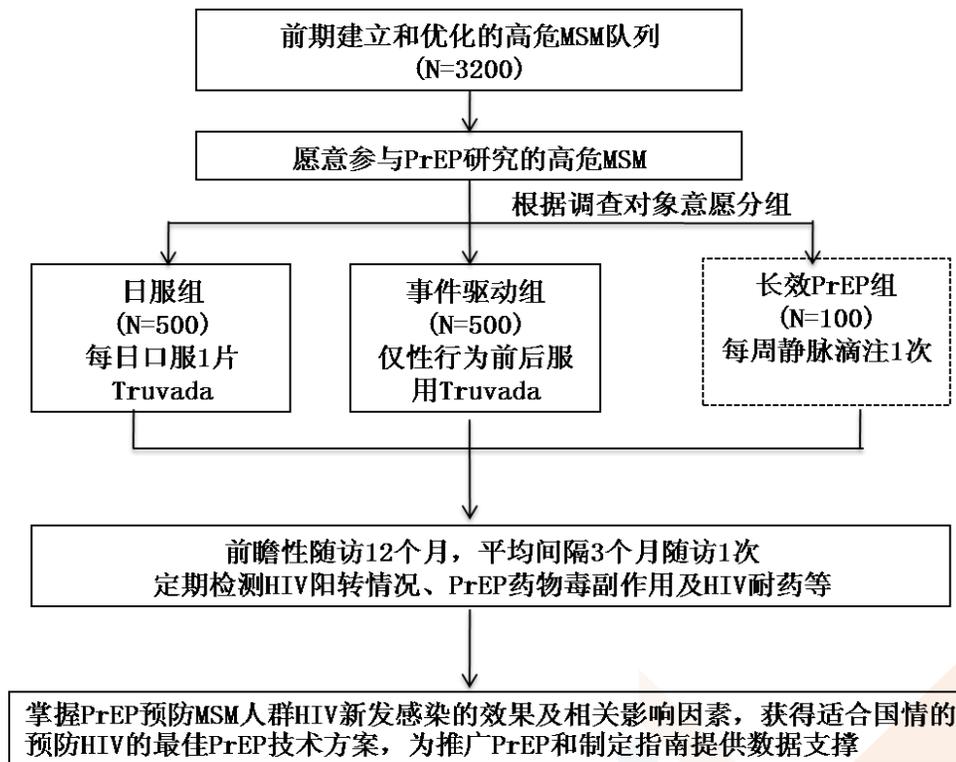
- 我国MSM的HIV感染率在全球处于中低水平
- 但我国MSM的HIV感染率增长迅速



“十三五” MSM人群PrEP预防策略研究方案



多中心PrEP研究现场分布



多中心PrEP研究方案

- 研究现场涵盖了我国MSM人群HIV疫情高、中流行区；
- 明确PrEP在真实世界高危人群和社会文化背景下的HIV预防效果及主要影响因素；
- 为全国制定PrEP应用指南和示范区推广应用降低MSM人群HIV新发感染率提供科技支撑

1. 两种口服TDF/FTC方式预防中国男男性行为者HIV感染的多中心真实世界研究，available at: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=22916>



总结

- 我国MSM人群成为HIV防控的重点
- 高效HIV预防包括多种干预措施，TasP，PEP 和PrEP是其中很重要的生物医学干预措施
- 对于HIV未感染者，PrEP 在临床试验和真实世界均被证明是安全有效的预防措施



Thank you
谢谢