

# 抗愛滋藥物於預防母子垂直傳染之安全性討論

賴文琪、柯榮川

## 一、前言

在 2006 年之初，全世界有一千 7 百萬個女性感染了 HIV。每一天，有將近 1800 個嬰兒由母親垂直感染到 HIV，在 2005 年已知新感染的孩子有 70 萬個。母子垂直感染，主要藉由子宮、分娩期間，或是產後哺乳的途徑。母傳子的感染最重要的危險因子，為母親血中 HIV RNA 的量。抗反轉錄病毒藥物經由減少懷孕婦女體內病毒複製而減少傳染的危險，也就是減少血中 HIV RNA 的量，而產生對新生兒的預防作用。

抗病毒藥物在使用上有四個主要的分類；the nucleoside and nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs/NtRTIs)，the protease inhibitors (PIs)，the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)，the fusion inhibitors。

使用抗病毒藥物，作為預防母傳子傳播的介入方法，在 1994 年首次以 ACTG (AIDS Clinical Trials Group) 076 trial 來評估：這發現 Zidovudine 的單一療法，用於產前(開始於妊娠 14 週到 34 週)、分娩期間，作為新生兒的預防

使用達 6 週，減少了母傳子的危險性約 68%。這項發現造成已發展國家在臨床治療的快速改變，並促使其他國家發展研究較不需要照護及更負擔得起的抗病毒預防療法。

HAART 目前為 HIV 感染病人臨床上與免疫治療的標準療法。因此，有許多 HIV 感染的婦女，當她們懷孕時都已經在使用 HAART。雖然懷孕婦女的 HIV 治療建議在各國間皆有其差異，但大部分沒有接受抗病毒療法的懷孕婦女在懷孕期間都會開始接受 HAART，以延緩疾病的惡化以及預防母子傳染。在資源豐富的國家可普遍地使用 HAART，母傳子的傳播率已由 ACTG 076 trial 之前的 20-25% 減低到小於 2%。

懷孕婦女、胎兒與嬰兒暴露在抗反轉錄病毒藥物所可能發生的危險性，依暴露的時間長短與強度而定，例如，藥物的種類與數量。由於 HAART 療法在減少母傳子感染的危險性之益處極大，還有在母體延緩疾病惡化的效果，廣泛的使用合併療法已經被接受，雖然它在人類懷孕安全性資料仍缺乏。

## 二、嬰兒/胎兒的安全性問題

### 1. 致畸胎性

動物研究指出，使用某一抗反轉錄病毒藥物，與增加畸形(malformation)的危險性有關。中樞神經系統畸形(CNS malformation)可在子宮暴露在 Efavirenz 的長尾猴(狒狒)身上發現；且有數個案例發現，嬰兒暴露在 Efavirenz 下，有發現中樞神經系統畸形(主要為神經管缺陷)，因而 Efavirenz 的 FDA 分類改為 D 級。至於 Delavirdine，當老鼠的子宮暴露在高劑量下，與增加心室間隔缺損有關。計

畫懷孕或已懷孕婦女應避免使用這兩種藥物。

雖然大部分的 NRTIs 與 NNRTIs 顯示會通過人類與動物胎盤，而在 PIs 有低的胎盤交換率，或不會通過胎盤。由於在懷孕婦女相關的安全性資料不足，目前沒有任何一個抗病毒藥物在美國 FDA 懷孕分級為 A 級，大部分為 B 級或 C 級；而 Efavirenz，在 2005 年改為 D 級。

由實驗與監視系統的研究顯示，沒有證據顯示暴露在預防性的 Zidovudine 會增加先

天性的畸型危險性。

European Collaborative Study 發現，在子宮暴露在抗反轉錄病毒藥物的 2000 名嬰兒 (602 with HAART)，先天性異常的發生率約為 1.5%；而子宮暴露在 Zidovudine 單一療法、雙重療法或 HAART，並未增加缺陷的發生率，而第一期暴露在任何抗反轉錄病毒藥物之下的嬰兒的出生缺陷發生率為 1.8%，而在之後的暴露，缺陷發生率為 1.4%，但無統計上差異。

## 2. 血液毒性

預防性的 Zidovudine 治療(預防母傳子的感染)，與嬰兒常見輕微可逆的貧血有關，但罕有嚴重的貧血。在一個法國生產前後研究 4249 個未感染嬰兒(2745 個暴露於抗反轉錄病毒藥物下)年紀最大達 18 個月，暴露的時間 median duration 為 171 天，有暴露者比起未暴露者其血小板、淋巴球與中性球有輕微減少，在統計上具有意義。

在 European Collaborative Study，約 1500 位未感染兒童長期追蹤，指出在胎兒與(或)新生兒時期暴露在預防性的反轉錄病毒藥物下(主要為 Zidovudine 單一療法)與未暴露者，持續追蹤達至少至 8 歲大，發現兒童的中性球數有意義地降低。

另外有一個對於 1663 位未感染兒童的分析，胎兒新生兒時期暴露在抗反轉錄病毒藥物下，可能與淋巴球數值與 CD8+ 數量減少長達 8 年，以及在生命的第一年減少 CD4+ counts 有關聯；暴露於藥物的時間長短與藥物強度(單一療法與合併療法，包括 HAART)，則是跟中性球及淋巴球數值有關。

## 3. 癌症

在動物研究中，胎兒暴露在抗反轉錄病毒藥物與可能致癌的作用有關。但目前沒有證據可以證明胚胎或新生兒暴露在抗反轉錄病毒藥物下，與兒童致癌嚴重危險性增加有關。

最初的研究指出，暴露在抗轉錄病毒藥

物下的兒童確認沒有腫瘤發生。然而，這些研究的追蹤期太短(2-4 年)。另一個更新的 PACTG 研究，平均至少追蹤了 3 年，有一個小孩診斷出癌症。

雖然所有的發現指出，胎兒暴露於抗反轉錄病毒藥物與早期兒童癌症危險性增加無相關性。而在較大兒童可能有突變或致癌危險的可能性也已排除。持續追蹤仍是重要的。

## 4. 粒線體異常(Mitochondrial abnormality)

部分 NRTI 藥物已知會引起粒線體低下(Mitochondrial depletion)與功能異常，是由於對 mitochondrial gamma DNA polymerase 的影響所致；在非人類研究有證據指出，胎兒暴露於抗反轉錄病毒藥物，可能導致粒線體毒性。

學者 Chan 研究顯示，在老鼠身上，暴露於兩個 NRTI 藥物(Zidovudine 與 Lamivudine)比起暴露於單一個藥物者，有較高的粒線體 DNA 損傷有關，不過一旦暴露停止，粒線體 DNA 損傷也就消除。

HIV 感染母親生下的嬰兒，胎兒期暴露在 NRTIs，有報告指出在脊髓血液中的白血球與臍帶內皮細胞，有發現 mitochondrial DNA depletion 與 abnormal morphology of mitochondria。

雖然這些研究不能排除暴露在 ART 之下相關的粒線體異常危險性，整合所有發表的文獻資料，認為其危險性很小，而對於長期的影響也較小。

高乳酸血症(hyperlactataemia)可能意指某種程度的粒線體損傷；有數個研究指出在未感染 HIV 嬰兒暴露於 nucleoside analogues 下，其乳酸值有增高，因此假設可能是因為抗反轉錄病毒藥物通過胎盤造成粒線體毒性。

## 5. 與懷孕相關的安全性問題

### (1) 早產(Prematurity)

關於抗反轉錄病毒藥物對於早產的影響，目前各方看法仍不一。在使用合併療法的女性中，使用含 PI 療程者，產下極輕出生體

重(<1500g)的危險性會升高。

在一個研究，分析自 1990 到 2002 年之 1133 位 HIV 感染婦女生產，其中 999 位使用產前 ART(492 位使用單一療法，373 位使用不含 PI 的合併療法，134 位使用含 PI 的合併療法)，併用 PI 的合併治療比其他合併治療，有較高的早產危險性。

## (2)子癇(Pre-Eclampsia)

“子癇癉症”或稱為“妊娠毒血症”，主要發生在 3% 到 10% 的懷孕婦女。關於在 HIV 婦女的影響，有一個西班牙的研究指出，使用 HAART 的 HIV 懷孕婦女有較高危險會產生子癇。它們收集的資料顯示於 1985–2000 年期間生產的 HIV 感染婦女無發生子癇案例，但在 2001–2003 年，每 1000 個生產有 110 個是子癇案例。由此研究顯示懷孕前就使用 HAART 為最重要的危險因子，它會增加將近 9 倍的危險性。

## (3)胰島素抗性、高血糖與妊娠糖尿病

PI 的使用會對非懷孕婦女產生血糖與血脂代謝異常，因此認為它也可能會加重懷孕期間引起之胰島素抗性。在 PACTG 316 trial 的女性，四分之三除了使用研究藥物(單一劑 Nevirapine)，另外又加上了產前 HAART，其中大約一半的女性使用 PI-containing

HAART。在 PI-containing HAART 的女性有妊娠糖尿病危險性增加的報告，發生率於 PI 和 non-PI 分別為 4.6% 比 1.7%。

## (4)粒線體毒性(Mitochondrial Toxicity)

女性被認為在臨床上對某些粒線體毒性(mitochondrial toxicity)感受性比男性更強，包括乳酸性酸中毒。乳酸性酸中毒是 NRTIs 的一項嚴重，可能致死的不良反應，有一小部份的乳酸性酸中毒發生在懷孕婦女使用包含 Didanosine 與 Stavudine 的 HAART 療法。這些婦女延長使用且都在懷孕後期出現乳酸性酸中毒。因此 FDA 與 Bristol-Myers Squibb 發布警訊指出，除非沒有其他合併療法可用，否則 NRTIs 合併療法避免使用於懷孕婦女。

## (5)肝毒性

嚴重肝毒性是一個已知而罕見的不良反應，發生在持續使用 Nevirapine 於非懷孕的病人身上，其症狀可由肝炎到肝衰竭，也包括嚴重皮膚過敏反應，包括 Stevens-Johnson syndrome。

使用 Nevirapine，女性可能比男性有更高的危險性會增加肝毒性，不過目前證據仍不充足。懷孕婦女使用 Nevirapine 曾出現因猛爆性肝炎死亡的案例。而單次劑量的 Nevirapine 與肝毒性沒有相關性。

## 三、結論

暴露在多種抗反轉錄病毒藥物下的懷孕婦女與胚胎數目越來越增加，反映出這些藥物在預防母子傳播 HIV 的效果。基於目前的研究證據，在懷孕期間使用抗反轉錄病毒藥物需

衡量其益處與可能發生的不良反應。

子宮及新生兒暴露在抗反轉錄病毒藥物之下所可能產生的不良反應，仍需進一步與更長期的監測。

## 四、Reference

1. Safety of Agents Used to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV. *Drug safety* 2007; 30(3): 203-213
2. MICROMEDEX® Healthcare Series
3. FDA U.S. Food and Drug Administration [www.fda.gov](http://www.fda.gov)