

高效能抗反轉錄病毒療法

嘉義基督教醫院藥劑科藥師 洪愉涵、林慧娟

摘要

高效能抗反轉錄病毒療法俗稱雞尾酒療法，是目前用於人類免疫缺乏病毒感染者的主要治療方法。近幾年由於抗病毒藥物的快速發展，HIV 的治療已不若以往，常會因嚴重的藥物副作用導致治療中斷，加上近年來單藥錠處方的上市，大大增加了感染者接受治療的意願與服藥順從性。本篇旨在簡介高效能抗反轉錄病毒療法與抗人類免疫缺乏病毒藥物的特性與使用注意事項。

關鍵字：高效能抗反轉錄病毒療法、人類免疫不全病毒、雞尾酒療法、HAART、HIV

壹、前言

高效能抗反轉錄病毒療法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 俗稱雞尾酒療法，是目前用於人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者的主要治療方法，其藥物組合至少包含三種抗愛滋病毒藥物：以兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse-transcriptase inhibitors; NRTI) 為骨幹，再從非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non- nucleoside reverse-transcriptase inhibitors; NNRTI)、蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors; PI)、嵌入酶抑制劑 (integrase strand transfer inhibitors; INSTI) 或 CCR5 (chemokine coreceptor 5; CCR5) 抑制劑中挑選一種藥物搭配使用。HAART 對於 HIV 感染者來說除了可以有效抑制 HIV 病毒量並降低 HIV 病毒傳播之外，亦可提高感染

者的 CD4 淋巴球數量，減少感染者因為免疫功能缺陷而導致伺機性感染的風險¹。

HIV 病毒主要分為 HIV-1 和 HIV-2 兩種亞型，HIV-1 為目前多數感染的病毒株，而 HIV-2 則主要分布在西非。HIV-1 和 HIV-2 的致病力並不相同，與 HIV-1 相比，HIV-2 的感染者有較長的無症狀期、較低的血中病毒量與較低的死亡率，但與 HIV-1 感染者一樣，皆有可能會進展到愛滋病 (acquired immune deficiency syndrome; AIDS) 階段²。在治療 HIV-1 與 HIV-2 的起始時間與 HAART 選擇上兩者並無太大差異，唯一的差異在於目前已知 HIV-2 病毒對 NNRTI 類藥品具抗藥性²，因此治療 HIV-2 時 NNRTI 類藥品便不會在 HAART 組合的考慮之列。

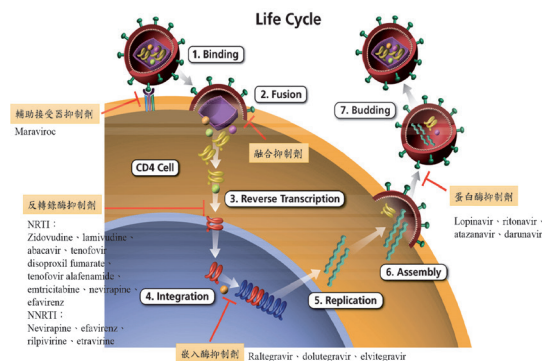
貳、HIV 病毒的複製

HIV 為反轉錄病毒，其生活史包括七

通訊作者：洪愉涵／通訊地址：嘉義市忠孝路 539 號

服務單位：嘉義基督教醫院藥劑科藥師／聯絡電話：(0) 05-2765041 ext 5121

個部分：與宿主細胞膜接合 (binding)、細胞膜融合 (fusion)、反轉錄 RNA (reverse transcription)、嵌入宿主 DNA (integration)、複製病毒 RNA (replication)、病毒組裝 (assembly) 與離開宿主細胞 (budding)。目前用於治療 HIV 的抗反轉錄病毒藥物作用機轉皆與 HIV 病毒的複製過程息息相關，包括作用在 HIV 病毒與宿主細胞接合時的輔助接受器抑制劑、HIV 病毒與宿主細胞膜融合時的融合抑制劑、抑制 HIV 病毒 RNA 反轉錄成 DNA 的反轉錄酶抑制劑、抑制 HIV 病毒 DNA 嵌入宿主 DNA 的嵌入酶抑制劑還有最後阻止病毒蛋白酶切割出具功能性的蛋白質進而阻止病毒成熟的蛋白酶抑制劑。HIV 病毒的複製過程與台灣目前現有各類 HIV 治療藥物 (圖一)。



圖一 HIV 病毒的複製過程與台灣目前現有各類 HIV 治療藥物³

參、藥物簡介

台灣現有治療 HIV 感染的藥物主要分為五大類：CCR5 antagonist、NRTI、NNRTI、PI、INSTI，各類藥物介紹如下。

一、CCR5輔助接受器拮抗劑

HIV 病毒在進入 CD4細胞的過程中除了醣蛋白 gp120與 CD4的受器結合外，

還需要輔助接受器 CCR5或 CXCR4 (CXC chemokine receptor-4) 的幫忙，而 HIV 病毒感染細胞的向性 (cellular tropism) 與輔助接受器有關⁴，與輔助接受器 CCR5結合的 HIV 病毒稱為 R5病毒，與輔助接受器 CXCR4結合的則稱為 X4病毒。Maraviroc (MCV) 為 CCR5輔助接受器拮抗劑，可以阻斷 R5病毒與 CCR5輔助接受器結合，進而阻止病毒進入 CD4細胞，因此在使用 MCV 前必須先做 HIV 病毒趨性試驗，僅 R5病毒可以使用 MCV 治療⁵。MCV 常用劑量為300 mg 早晚各一次，常見副作用包括腹瀉、噁心、頭痛與倦怠，當 MCV 合併 CYP3A4誘導劑 (如 PI, ketoconazole, itraconazole, clarithromycin 等) 或抑制劑 (如 rifampin, efavirenz, etravirine 等) 使用時需進行劑量調整¹。

二、NRTI

HIV 病毒所攜帶的遺傳物質為 RNA，因此在進入宿主細胞後必須先利用反轉錄酶將 RNA 反轉錄成 DNA 才能進行後續的複製。NRTI 類藥物結構與核苷酸類似，主要是藉由提供錯誤的核苷酸讓病毒 RNA 無法順利反轉錄出 DNA 而達到阻斷病毒複製的目的，是目前 HAART 藥物組合中的骨幹藥物，依照不同的核苷酸類型可分為：(一) Adenosine 類似物：tenofovir disoproxil fumarate (TDF)、tenofovir alafenamide (TAF)。(二) Cytosine 類似物：emtricitabine (FTC)、lamivudine (3TC)。(三) Guanosine 類似物：abacavir (ABC)。(四) Thymidine 類似物：zidovudine (ZDV)⁵。Stavudine 與 didanosine 是古老的核苷酸反轉錄酶抑制劑，因其副作用大，目前已不用於常規的使用組合中。

NRTI 對 HIV-1和 HIV-2皆有效，其中

TDF、TAF、FTC 與3TC 更同時具有抗B型肝炎病毒的效果，對於合併B型肝炎感染的 HIV 患者來說是優先的選擇⁵。NRTI 主要副作用為粒線體毒性，相關症狀包括：周圍神經病變、胰臟炎、脂肪萎縮、乳酸代謝性酸中毒等，毒性大小與 NRTI 和粒線體 DNA

的親和力有關 (ZDV > 3TC、TDF、TAF、FTC、ABC)⁵，其他副作用如貧血、白血球降低、嘔吐、腹瀉、頭痛、遠端腎小管損傷 (TAF 發生率較 TDF 低) 與骨質流失 (TDF) 等¹。各藥品使用劑量與注意事項詳述 (表一)。

表一 核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse-transcriptase inhibitors; NRTI) 藥物簡介

商品名	學名縮寫	常用劑量	常見副作用	使用注意事項
單方				
Retrovir	ZDV	300 mg BID 或200 mg TID	貧血、白血球降低、腸胃不適、乳酸代謝性酸中毒等。	
Epivir	3TC	150 mg BID 或300 mg QD	鮮少發生副作用。	
Viread	TDF	300 mg QD	嘔吐、腹瀉、頭痛、腎功能受損、Fanconi 症候群、遠端腎小管損傷、骨質流失、骨軟化症、乳酸代謝性酸中毒等。	1. 建議每年追蹤腎功能。對於已發生腎功能異常或併用其他具腎毒性藥物的患者，須留心追蹤。 2. Clcr < 60 mL/min 不建議使用。 3. 骨質疏鬆者不建議使用。
Ziagen	ABC	300 mg BID 或600 mg QD	過敏反應：發燒、皮疹、嘔吐、疲憊、咽喉痛、喘等。乳酸代謝性酸中毒。	1. HLA-B*5701陽性請勿使用。 2. 如發生過敏反應，應儘速找照顧愛滋病人的醫師求診。如果病情需要，必須繼續或重新使用，應謹慎追蹤。
Vemlidy	TAF	25 mg QD	嘔吐、腹瀉、頭痛、腎功能受損、Fanconi 症候群、遠端腎小管損傷、骨質流失、骨軟化症 (發生率較 TDF 低)。	1. Clcr < 30 mL/min 不建議使用。 2. 需使用 rifamycin 者不建議使用。
複方				
Combivir	ZDV/3TC	一次一顆，一天二次		
Kivexa	ABC/3TC	一次一顆，一天一次		1. 同 ABC 2. 請勿合併 EFV 或 ATV/r 治療 VL > 100,000 copies/mL 的患者。
Truvada	TDF/FTC	一次一顆，一天一次		1. 同 TDF

三、NNRTI

NNRTI 僅對 HIV-1有效，作用機轉是直接抑制反轉錄酶，使病毒 RNA 反轉錄 DNA 受阻而達到阻斷病毒複製的目的⁵。此類藥品半衰期長，因此大多一天一次使用，第一代藥品包括 efavirenz (EFV) 與 nevirapine (NVP)，rilpivirine (RPV) 與 etravirine (ETR)

則為第二代 NNRTI。EFV、NVP 與 RPV 最大的缺點就是藥品基因屏障 (generic barrier) 低，很容易因為病毒單點突變而導致抗藥性產生，另外第一代的 EFV 與 NVP 還存有交叉抗藥 (cross resistance) 的問題，當 HIV 病毒的突變發生在基因點 K103N 時，則第一代的 NNRTI 會全部失效。ETR 在 NNRTI 中

具有較高的藥品基因屏障，因此當 EFV 或 NVP 因抗藥性問題失效的時候，ETR 或許可以考慮做為後線選擇⁶。各藥品使用劑量與注意事項詳述 (表二)。

表二 非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non- nucleoside reverse-transcriptase inhibitors ; NNRTI) 藥物簡介

商品名	學名縮寫	常用劑量	常見副作用	使用注意事項
第一代				
Viramune NVP		首二週：200 mg QD 維持劑量：200 mg BID或400 mg QD	皮疹、肝功能異常、 藥物性肝炎等。	1. 皮疹發生機率較其他藥物高且嚴重，好發於開始使用後2-3週內。 2. 未曾接受過抗病毒藥物治療的感染者，如果開始接受含有 NVP 的藥物組合之前，男性感染者的 CD4 > 400 cells/ μ L，女性的 CD4 > 250 cells/ μ L 時較容易發生藥物性肝炎。 3. 合併美沙冬療法者需增加美沙冬劑量。
Stocrin EFV		600 mg HS	皮疹、肝功能異常、 (頭暈、嗜睡、作 夢、注意力不集中、 幻想、失憶等)。	1. 此藥在動物實驗中引致畸胎，不建議用於懷孕或打算懷孕的婦女。 2. 為減少中樞神經系統副作用，此藥建議睡前空腹服用。 3. 合併美沙冬療法者需增加美沙冬劑量。
第二代				
Edurant RPV		25 mg QD	憂鬱、頭痛、失眠、 紅疹 (較 EFV 發生率低)。	1. 不建議用於病毒量 > 100,000 copies/mL 或 CD4 < 200 cells/ μ L 的患者，容易導致治療失敗。 2. 避免和制酸劑、proton pump inhibitor 併用，會降低 RPV 藥物濃度。RPV 與 H2 blocker 要分開使用。 3. 建議與食物併服。 4. 有精神疾病患者不建議使用。 5. 合併美沙冬療法者需增加美沙冬劑量。
Intelence ETR		200 mg BID	皮疹、過敏反應、腸 胃不適、噁心	適用於曾有抗病毒藥物治療經驗，對過去的治療無效，且對 NNRTI 及其他抗反轉錄病毒藥物產生抗藥性之愛滋病毒 HIV-1 感染之成人患者。

四、INSTI

HIV 病毒將自身的 RNA 反轉錄為 DNA 後會利用嵌入酶將自身 DNA 嵌入宿主細胞的 DNA 中，一旦病毒 DNA 嵌入宿主 DNA，兩者將終生併存，嵌入酶抑制劑作用在此步驟，直接阻斷病毒 DNA 的嵌入，讓 HIV 病毒無法順利複製⁵。INSTI 對 HIV-1 和 HIV-2 皆有效且耐受性良好⁵，藥品包括第一代的 raltegravir (RAL) 與 elvitegravir (EVG)

和第二代的 dolutegravir (DTG)。Clotet B 等人發現使用 DTG 為基礎的 HIV 感染者在服藥四周後有接近八成的受試者病毒量可降至 50 copies/mL 以下，第八周更有高達 87% 的患者可達此標準，而使用 darunavir/ritonavir (DRV/r) 為基礎的 HIV 感染者在第八周則只有 31% 可達此標準，展現了 INSTI 優異的病毒抑制效果⁷。美國 DHHS (Department of Health and Human Services) 治療指引自 2015

年起已將 INSTI 放至優先建議處方²。

在 INSTI 三種藥品中，DTG 因其流線型的結構有助於 DTG 與嵌入酶長時間結合，因

此較 RAL 與 EVG 有較高的藥品基因屏障⁸，可用於因 Y143C 或 N155H 突變所導致 RAL 或 EVG 治療失敗的患者⁶，各藥品詳述 (表三)。

表三 嵌入酶抑制劑 (integrase inhibitors; InSTI) 藥物簡介

商品名	學名縮寫	常用劑量	常見副作用	使用注意事項
第一代				
Isentress	RAL	400 mg BID	噁心、頭痛、腹瀉、發燒、CPK上升	1. 建議與食物併服。
為 Genvoya 中的成分之一，目前臺灣無 EVG 單方藥品。	EVG	1 tab QD	噁心、腹瀉、憂鬱、自殺傾向 (少見，較易發生於原本就有精神疾病的患者)	
第二代				
Tivicacy	DTG	50 mg QD	過敏反應、肝功能異常、失眠、頭痛、憂鬱、自殺傾向 (少見，通常較易發生於原本就有精神疾病的患者)。	1. 可能讓 serum creatinine 上升但實際上不影響 GFR。 2. 不建議用於計畫懷孕的婦女*。 3. 育齡婦女於使用含 DTG 成分藥品期間應採行有效之避孕措施*。

* FDA Safety Alerts for Human Medical Products. Juluca, Tivicay, Triumeq (dolutegravir): FDA to Evaluate - Potential Risk of Neural Tube Birth Defects (05/18/2018)

五、PI

新的病毒 RNA 被轉錄出來後會被運送到細胞質轉譯出多蛋白，新的病毒 RNA 與所轉譯出來的多蛋白會聚集在一起組成另一個新的 HIV 病毒，新聚合的病毒以出芽方式離開宿主細胞，過程中病毒的蛋白酶會將多蛋白切割成分子較小且具有功能性的蛋白質，此時病毒才真正成熟且具感染力，PI 類藥品直接抑制病毒蛋白酶，使其無法切割出

具功能性的蛋白質進而阻止病毒成熟⁵。

PI 對 HIV-1 和 HIV-2 皆有效，與其他類別的藥品相比其最大優勢在於具有高的基因屏障，不容易有抗藥性問題發生，也因此對於服藥依順性較差的患者會是優先的用藥選擇。PI 常會與增效劑 (booster) 併用，藉由抑制 PI 的代謝增加藥品血中濃度，常見的增效劑為 ritonavir (r) 與 cobicistat (c)。PI 副作用以代謝問題最常見，包括血糖、血脂以及脂肪分布改變，各藥品詳述 (表四)。

表四 蛋白酶抑制劑 (Protease inhibitors; PI) 藥物簡介

商品名	學名縮寫	常用劑量	常見副作用	使用注意事項
Kaletra	LPV/r	2 tab BID 未接受過治療者：4 tab QD	腸胃不適、腹瀉、嘔吐、倦怠、肝功能異常、血糖上升、血脂上升、脂肪分佈改變症候群、可能會引起血友病人容易出血。	1. 合併美沙冬療法者需調整美沙冬劑量。
Reyataz	ATV	150 mg 2 tab QD + RTV 100 mg 1 tab QD 或 ATV 200 mg 2 tab QD	膽紅素上升、部分使用者心電圖顯示PR延長、血糖上升、脂肪分佈改變症候群。	1. 建議與食物併服。 2. 合併美沙冬療法者需調整美沙冬劑量。

商品名	學名縮寫	常用劑量	常見副作用	使用注意事項
Prezista	DRV	未接受過治療者：400 mg 2 tab QD + RTV 100 mg 1 tab QD 曾接受過治療者：600 mg 1 tab BID + RTV 100 mg 1 tab QD	皮疹、腹瀉、嘔吐、頭痛、血脂上升、肝功能異常、血糖上升、脂肪移位症候群、可能會引起血友病人容易出血。	1. 合併美沙冬療法者需調整美沙冬劑量。 2. 建議與食物併服。 3. 含 sulfonamide 成分，避免用於磺胺藥過敏者。
Norvir	RTV	每日100-400 mg 和其他 PI 併用，藉以增加其他 PI 的血中濃度。		

HIV 的治療過程中，服藥依順性是穩定控制病毒量和防止病毒抗藥性產生的關鍵。近幾年開始出現單藥錠處方 (single-tablet regimen, STR) 劑型，STR 將原本顆粒數很多的 HAART 處方合併成一顆藥錠，大大提升患者的服藥意願、順從性與方便性。衛生福利部疾病管制署自106年9月起修定抗人

類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範，將目前現有的四種 STR (包括兩個以 NNRTI 為基礎的 TDF/FTC/EFV (Atripla)、TDF/FTC/RPV (Complera) 以及兩個以 INST 為基礎的 ABC/3TC/DTG (Triumeq) 與 TAF/FTC/EFV/c (Genvoya)) 移至第一線優先推薦使用處方。各藥品詳述 (表五)。

表五 台灣目前現有 STR 藥物簡介

商品名	學名縮寫	成分含量	常用劑量	使用注意事項
Atripla	TDF/FTC/EFV	300/200/600 mg	1 tab HS	為減少 EFV 中樞神經系統副作用，此藥建議睡前空腹服用。
Complera	TDF/FTC/RPV	300/200/25 mg	1 tab QD	1. 建議與食物併服。 2. 不建議用於病毒量 > 100,000 copies/mL 或 CD4 < 200 cells/ μ L 的患者，容易導致治療失敗。
Triumeq	ABC/3TC/DTG	600/300/50 mg	1 tab QD	1. 空腹或隨餐皆可，不可與多價陽離子藥物同時服用。 2. 育齡婦女於使用含 DTG 成分藥品期間應採行有效之避孕措施*。
Genvoya	TAF/FTC/EFV/c	10/200/150/150 mg	1 tab QD	建議與食物併服。

* FDA Safety Alerts for Human Medical Products. Juluca, Tivicay, Triumeq (dolutegravir): FDA to Evaluate - Potential Risk of Neural Tube Birth Defects (05/18/2018)

肆、治療時機與療效評估

在過去 CD4 數量是決定患者是否該使用 HAART 治療的關鍵，由於 CD4 數量與人體免疫力相關，2013 年衛服部疾管署建議當 CD4 < 350 cells/ μ L 時應建議患者盡快服藥以降低後續伺機性感染的風險，而 CD4 > 500 cells/ μ L 者則沒有明確的治療定論。

2015 年 START 及 TEMPRANO 兩大試驗結果顯示在患者 CD4 數量尚未低於 500 cells/ μ L 時即給予 HAART 治療可顯著降低後續相關感染與死亡的發生^{9,10}，因此目前所有的治療指引皆建議不論患者的年齡、性別、CD4 數量多寡，一經確診 HIV 後即應開始 HAART 的治療^{1,2}。

治療過程中，病毒量 (viral load, VL)

與 CD4 淋巴球數量是用來評估 HAART 療效與患者免疫力的主要指標，理想的藥物治療效果是指患者在初服用抗 HIV 藥物 4-8 週之後病毒量可以下降 1-2 個 $\log_{10}$ ，若服藥後 16-24 週仍無法將病毒量降到 50 copies/mL 以下則需進一步考慮是否有抗藥性的問題產生¹¹。整個治療過程中，患者的 VL 與 CD4 數量是要被定期監測的，根據衛服部疾管署的治療指引，新服藥的患者於服藥前需先檢驗 VL 與 CD4，服藥一個月後再檢驗一次，此後若服藥穩定，則第一年內每三個月檢驗一次即可，若連續兩次（間隔三個月）VL 都檢測不到且患者服藥依順性佳，則每六個月檢驗一次即可；持續服藥且病毒量持續檢測不到的患者若因簡化藥物需求或藥物副作用問題需要更換處方，則建議於處方更動後三個月再次監測 VL¹。

在 HAART 組合的選擇上，除了要依照感染者當下的病毒量與 CD4 條件做初步用藥組合篩選外，還需考慮感染者的身體條件，例如：腎功能是否良好（TDF 與 TAF 使用上有 CrCl 的限制）、骨質是否已有疏鬆的

問題（避免使用 TDF）、是否有代謝方面的問題需要考量、是否有在使用美沙冬療法、是否懷孕或為育齡婦女等，以目前首選的四種 STR 來說，若感染者有中樞方面的疾病（如憂鬱、有自殺傾向等）或是本身已有睡眠障礙問題，則不建議使用含 EFV 之處方；若感染者 VL > 100,000 copies/mL 或 CD4 < 200 cells/ μ L 則不建議使用含 RPV 之處方；在另外兩個以 INSTI 為基礎的處方使用上則無太多的限制條件^{1,2}。

伍、結語

HAART 的治療不僅可降低感染者後續相關伺機性感染的風險，更可進一步降低 HIV 病毒傳播，近年 STR 的上市更大大的提升了用藥的方便性，進一步提高感染者服藥的意願與順從性。HIV 的治療是終生的，過程中必須定期去監測患者的 VL 及 CD4 數量，以確保 HAART 治療的有效性，另外也要定期監測相關的藥品副作用，如肝、腎功能、血糖、血脂肪等，以防止其他副作用的發生而影響 HIV 感染者的健康與生活品質。

Highly Active Antiretroviral Therapy

Yu-Han Hung, Hui-Chuan Lin

Department of Pharmacy, Ditmanson Medical Foundation Chia-Yi Christian Hospital

Abstract

Highly active antiretroviral therapy, also known as “AIDS cocktail”, is nowadays the main treatment in patient who were infected by the human immunodeficiency virus (HIV). In recent years, due to the rapid development of antiretroviral agents, the treatment of HIV induced much less severe side effects unlike before. In addition, the listing of single-tablet regimen has also greatly increased the willingness of infected people to receive treatment and

compliance to take medicine. This article aims to introduce the highly active antiretroviral therapy and the characteristics of current anti-HIV agents.

參考資料：

1. 行政院衛生福利部疾病管制署。愛滋病檢驗及治療指引。台北。第五版，2018。http://www.aids-care.org.tw/member/member_therapeutic.asp
2. Department of Health and Human Services: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services 2018. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
3. AIDSinfo. U.S. Department of Health & Human Services. <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/1596/life-cycle>
4. 陳豪勇：愛滋病與人類免疫不全病毒之最新進展。疫情報導1998; 14(5): 157-169
5. Courtney V Fletcher. Overview of antiretroviral agents used to treat HIV. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on Aug 13, 2018).
6. Michael J Kozal. Interpretation of HIV drug resistance testing. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on Nov 15, 2018).
7. Clotet B, Feinberg J, et al: Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014;383(9936):2222-31.
8. Llibre JM, Pulido F, et al: Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev*. 2015;17(1):56-64.
9. INSIGHT START Study Group., Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807.
10. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. Danel C, Moh R, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-22.
11. Braunstein SL, Robertson MM, et al: Using HIV Viral Load From Surveillance to Estimate the Timing of Antiretroviral Therapy Initiation. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2016;73(2):222-227.

