

出國報告（出國類別：進修）

2020 年美國加州人類免疫缺乏病毒感染治療及預防之觀察

服務機關：高雄榮民總醫院內科部感染科

姓名職稱：師三級主治醫師吳冠陞

派赴國家/地區：美國

出國期間：2019/10/15-2020/10/14

報告日期：2020/10/15

摘要

美國加州對於 HIV 感染的治療，目前以含有 integrase strand transfer inhibitor 的 single tablet regimen 為主流。展望未來，長效注射型抗病毒藥物可望在 2021 年第 1 季上市，且有機會在十年內成為抗病毒藥物的主流治療方式。HIV 預防方面，除了教育、篩檢、安全性行為外，暴露前預防性投藥 (pre-exposure prophylaxis, PrEP) 是目前新興的主流策略，藉由 PrEP 給藥流程的優化，可讓有適應者的民眾最有效率的接受及利用 PrEP。本報告建議本院短期內可統合組建 PrEP 團隊；中長期則應做好給予注射型長效抗病毒藥物的準備；細菌性性病發生率逐年提升，值得投入資源；同時，為利於未來各面向研究之展開，且鑑於數據資料是未來醫療產業決勝的關鍵點，院內宜即刻開始思考並策畫資料格式化、跨平台資料統整、提升資料存取便利度等事宜。

關鍵字

人類免疫缺乏病毒感染，暴露前預防性投藥，長效注射型抗病毒藥物

目次

一、目的	4
二、過程	5
三、心得及建議（包括改進作法）	15
附錄	19

一、目的

1. 學習人類免疫缺乏病毒(human immunodeficiency virus, HIV) 感染之治療趨勢

- (1) HIV 感染曾經是不治之症，但自從 1997 年高效能抗病毒療法(highly active antiretroviral therapy, HAART)問世之後，HIV 感染之治療方式突飛猛進，目前雖仍無法治癒 HIV 感染，但現有之藥物已能夠有效控制感染者體內之病毒，讓感染者在維持生命之同時，亦能夠保有良好之生活品質。換言之，HIV 感染症已成為不折不扣的慢性病。
- (2) HAART 甫問世之際，藥物副作用大、顆數多、且每天要多次服用，因此感染者之藥物遵從性容易受到影響而隨之下降，進而影響療效。近年來，一天一次、一次一顆的 single tablet regimen(STR)已經成為主流，HIV 感染者一天只需要服用一顆藥物，就可以長期壓制體內的 HIV 病毒，而且多數 STR 的副作用不高，也增加了感染者服用之意願。
- (3) 不可諱言的，台灣對於 HIV 感染之治療仍落後美國數年，至美國進修、觀摩對於 HIV 感染之治療方式，乃至於整個治療預防系統，從而瞭解其優缺點，可以作為改善國內治療、優化愛滋照護體系之參考。加州不但是美國人口最多的一州，HIV 感染者數目也是全美國最多，在全美國人口數前十大的城市，加州就佔了三個，分別是第人口排第二的洛杉磯、第八的聖地牙哥、以及第九的聖荷西。選擇加州聖地牙哥作為進修的場域，是因為該區域 HIV 感染者的年紀性別、感染途徑與台灣近似，也都是在都會地區感染密度較高；而且加州的醫療保險有涵蓋到 HIV 感染，感染者就算沒有私人保險，往往也可以申請到費用相對低廉的 HIV 治療給付，這一點也與台灣類似。

2. 進行 HIV 急性感染之相關研究

- (1) HIV 急性感染係指感染 HIV 起六個月內的這段期間稱之。此段期間感染者體內之 HIV 病毒量相當高，因此傳染性也比較高，再加上 HIV 急性期有許多感染者尚未被診斷，因為自己不知道被感染，因此在進行風險行為時不見得有使用保護措施，也增加了傳播病毒的可能性。曾經有文獻指出，HIV 的傳播有將近一半是由 HIV 急性感染者所傳播出去的。
- (2) HIV 急性感染不容易診斷，因為感染者有可能處於檢驗的空窗期，或是感染者檢驗的頻率不見得夠頻繁。如何有效減少空窗期，或藉由特別之策略來增加 HIV 急性感染之診斷，不但對感染者之免疫力保存有幫助，如果在診斷急性感染之後搭配即刻治療，更能降低社區整體傳播力，有公共衛生之意義存在。整體來說，有效診斷 HIV 急性感染，搭配快速治療，對 HIV 感染防治有重大意義。

3. 瞭解 HIV 感染預防策略之最新趨勢

- (1) 預防重於治療是大家都清楚的道理，對於 HIV 感染當然也是如此。一旦感染了 HIV 就無法痊癒，如果能夠預防感染自然是最佳策略。對許多感染症而言，施打疫苗是預防的最佳方式，但很可惜的是，即便經過了 30 年的研究，HIV 的疫苗仍然效果不佳。過往 HIV 的預防策略著重於教育，希望有感染風險的人能夠使用保險套、能夠減少性伴侶數目等等，這些策略雖然有效，但有其侷限，我們實在是需要更多的預防手法。
- (2) 這幾年來，HIV 預防有所謂 combination prevention 的概念，也就是單一預防策略效果不佳，因此建議同時實施多個經過科學驗證有效的預防措施，在多管齊下的預防策略之下，能夠最有效率的預防 HIV。
- (3) 此外，近來以 antiretroviral therapy 為核心的預防策略經由科學證據證實有效，包括暴露前預防性投藥(pre-exposure prophylaxis, PrEP)、暴露後預防性投藥(post-exposure prophylaxis, PEP)、治療即預防(treatment as prevention, TasP)等。其中又以 PrEP 的證據最為強烈，應用範圍最為廣泛，許多國家也都紛紛推出 PrEP 的準則，包括我國也於 2016 推出 PrEP 的準則，並於 2018 年修訂。
- (4) 美國是最早推出 PrEP 的國家之一，美國境內使用 PrEP 的人數高居世界之冠。即將前往之加州大學聖地牙哥分校(University of California, San Diego, UCSD)是早期大幅推廣 PrEP 的機構之一。前往觀摩、進修、參訪可以帶回第一手之觀察結果，有助於往後國內大幅推動 PrEP。

二、過程

1. 2019 年 10 月 15 日至 2019 年 11 月 14 日

初來乍到 UCSD 的抗病毒研究中心(AntiViral Research Center, AVRC)，先了解一下環境及流程。介紹如下：

- (1) Primary Infection Research Consortium (PIRC) program: PIRC 是一項已經持續十餘年、由美國 NIH 資助的一項大型計畫。計畫內容著重於 HIV 初期感染之診斷、研究，首先藉由篩檢找出 acute and early HIV(AEH)的感染者，詳細記錄其資料、收集檢體，檢體妥善保存外，資料則系統性的儲存在資料庫中，藉由 Redcap 系統存取。這項研究旨在回答各項關於 AEH 的問題。這樣的規劃相當有前瞻性，因為有許多問題在資料或檢體收集的時候根本還沒出現，不過等到有了問題之後要回過頭去收集這些資料或檢體卻已經是不可能。
- (2) PIRC research meeting:每周一下午 2:00-3:00 舉行，由 PIRC 總計畫主持人 Dr. Susan Little 主持，由每項 PIRC 下的子計畫的負責人報告進度。藉由這樣的研究會議可以迅速了解進度、垂直與水平溝通整合。
- (3) High Round：每周五上午 8:00-9:00 有個類似台灣 Grand round 的繼續教育課程，演講的主題大多數跟 HIV 有相關，內容相當全面，從基礎、臨床、流病、共病症、

伺機性感染等都有。COVID-19 疫情爆發後，也出現了許多跟 COVID-19 有相關的題目。

- (4) 與指導教授的定時會議：Dr. Susan Little 是我的指導教授，我每周固定有一次跟她的會議。
- (5) Good to Go: 這是一處位在 San Diego 市中心的篩檢場所，我會在接下來的段落專篇來介紹。

2. 2019 年 11 月 15 日至 2019 年 12 月 14 日：Good To Go(GTG)參訪與介紹

- (1) Good to Go 位在 San Diego 的 Hillcrest 區，隱身在一棟不起眼建築物的一樓，從外觀無從辨識內部是做什麼的，這樣設計的是為了讓需要這裡服務的民眾不會因此而受到異樣的眼光。GTG 簡單來說就是一個 HIV 與性病篩檢站，提供一站式服務，從 HIV 篩檢、常見細菌性性病篩檢、衛教、到提供快速 PrEP(當日給予)。
- (2) Good To Go 在 2018 年底重新整修後開張，有自己的機構辨識系統、內部有了更富色彩的設計，有舒適的沙發區、自拍區、有水和咖啡、隱密的外觀，在在都希望提高篩檢意願。另外也針對特定族群打廣告，目前有 4 名固定的員工，分成兩班來篩檢，另外有四名工讀生。
- (3) HIV 篩檢分成 Total Test 及 Early Test。所謂的 Early Test 就是 HIV 快速篩檢，加上 HIV NAT 檢驗；Total Test 則包括 Early Test、三種細菌性性病篩檢(syphilis, gonorrhea, chlamydia infection)、Hepatitis B、Hepatitis C、以及快速 PrEP 服務。
- (4) HIV 快速篩檢目前第一線使用的試劑是 INSTI，一分鐘就知道結果，如果是陽性，會利用第二種快速篩檢來檢驗，如果兩者都是陽性就確診 HIV。如果 INSTI 陰性，或兩種結果不一致，會送到外部合作實驗室進行 HIV NAT 檢測，如果 NAT 陽性，那就是 primary infection 了。
- (5) Bacterial STI 檢驗有梅毒(syphilis)、淋病(gonorrhea, GC)、披衣菌感染(chlamydia infection, CT)三種，GC/CT 使用 cepheid GeneXpert 篩檢三個部位:oral swab, urine, anal swab；syphilis 抽血外送(EIA-> RPR -> TPPA)
- (6) 流程：要接受篩檢到要先行預約。先由 tester 詢問基本資料、基本問題、並填寫受試者同意書(因為這是 PIRC 研究的一環，因此必須要填受試者同意書，同意讓研究者運用資料及剩餘檢體，當然啦，資料都會去識別化，無法追溯到特定人)，這個過程如果第一次來要 30 分鐘，如果之前已經來過的話大概 15 分鐘就完成。接下來進行篩檢，先扎指尖血來驗 HIV 快篩，之後抽三管血驗 HIV NAT、syphilis、hepatitis B and C，之後篩檢者到廁所內自行取三個部位的檢體(口腔、尿液、肛門口)來送驗 GC/CT，採檢完後，經由小窗口送到檢驗室，受檢者就可以離開了。
- (7) 整體感覺與台灣的 HIV 及性病匿名篩檢類似，但值得一提的是這裡的篩檢並非是匿名的，在美國有匿名篩檢的地方也相當少，因為在美國 HIV 是規定要通報的疾病，因此在篩檢前就會要求受檢者提供基本資料。如果真的要匿名，民眾可以購買篩檢工具在家中自己篩檢。

3. 2019 年 12 月 15 日至 2020 年 1 月 14 日：提出研究計畫

- (1) 在熟悉了環境、人員、以及相關資源之後，指導教授要我提出相關的研究計畫，我個人提出自己的意見之後，與教授討論，預計在接下來的時間投入以下兩項計畫，介紹如下：
- (2) 第一是 PrEP 的研究，GTG 從 2018 年 11 月開始提供 PrEP 到目前已經有接近一年半的時間，累積了一定的資料，曾經開始使用 PrEP 的人數也有 200 多人。研究目的主要是要瞭解對 PrEP 有興趣的族群特性為何？又那些人會接下來開始使用 PrEP，並繼續使用 PrEP，這也就是所謂的 PrEP 服用流程(PrEP uptake continuum)。
- (3) 第二是服用抗病毒藥物後體重增加的議題(weight gain on antiretroviral therapy) 的研究，這是一個最近很熱門的題目，起源於研究者與醫療人員發現使用新一代抗病毒藥物(antiretroviral therapy, ART)的病人，體重很容易增加，於是大量的研究投入 HIV 體重增加的領域。由於我進修的單位，累積多年 AEH 病人的資料，而 weight gain in AEH 之前並沒有人研究過，所以我想這會是很值得投入的領域，相信也可以提供未來的醫療人員、病人、研究者更多資訊。

4. 2020 年 1 月 15 日至 2020 年 2 月 14 日: UCSD Hillcrest 分院見習

- (1) Infectious diseases (ID) training program: ID specialist 在這裡不用做 primary care 的事情，主要是擔任 consultation 的角色，每一周都會有 ID 醫師輪值來做這件事情，我這一週跟的醫師 Dr. Daniel Lee 說他是 full time HIV care physician，一年要輪六次到醫院看住院的 HIV 感染者的會診，也就是要輪六周，其他還有一些 part-time physician，大概有十來個 HIV associated ID physician 一起輪值。這週還有一位 ID fellow 在這裡(Sydney Ramirez)，功能很像台灣的感染科總醫師，有會診單來了，她會先去看，給意見，隔天再跟 Dr. Lee 報告，然後挑幾個重點的人一起去看。
- (2) ID fellowship 共有三年，第一年主要在臨床，每個月每個月 rotate，詳細的 courses 很有彈性及個人化，可能這個月在 hillcrest，下個月回到 La Jolla 等等的，第二第三年主要在研究，需要跟隨一位指導教授，然後花兩年做研究、寫文章等。三年之後就會拿到 ID board，就是合格的 ID physician 了。
- (3) 在美國要證明自己有能力照顧 HIV 病患，有三種路徑。第一，完成 ID fellowship，拿到 board，就像台灣拿到感專一樣；第二，藉由參加 American Academy of HIV Medicine 的繼續教育課程拿到學分，累積一定的學分後就被認可有能力；第三，提出自己照顧過 20 位 HIV 病患的證明。所以在美國，原則上每一種專科都可以來證明自己有能力照顧 HIV，但大多數還是以 ID 或內科醫師為主
- (4) 美國醫院與台灣不同之處
 - A. 口罩的穿戴：台灣都是在病房單位就戴著，直到吃飯喝水、或回到辦公區才拿下；美國不是，只在進入需要飛沫隔離、或空氣隔離的病人病室中之前才戴，然後離開病房後就拿下。所以走在病房幾乎大家都沒有戴口罩啊，即便是在 ICU 中也是如此，真是很難想像。當然在 COVID-19 疫情爆發後，所有醫護人員只要

- 進到醫院，就被要求戴上口罩了。
- B. 防護裝備：放在病房門口入口旁邊的牆上，依據病人需要隔離的種類不同做不同標示、並提供不同的防護裝備，要進去之前穿戴、離開病室後脫除。全部都是拋棄式的，相當奢侈。
 - C. 洗手設備：全部都是感應式的 gel，洗起來觸感舒服，不黏手、沒有刺激感、沒有味道，每一次感應出來一定的量，病室內外都有，但都是固定在牆上、沒有掛在床頭的。大家洗手的習慣都很不錯，各種職類都有洗手。
 - D. 資訊系統：都是電子病歷了，包括處方、檢驗報告、影像等，都整合在同一套系統上面。要登入系統之前，要先使用 badge 感應一下電腦旁的感應器，電腦才會解鎖，然後打入自己的密碼登入系統，要登出時也要用 badge 感應一下感應器。也就是所謂的 badge in, badge out。
 - E. IV 給予都是透過 IV pump，設定好滴數給予，沒有人工調控滴數的。
 - F. 其他像病室的大小、配備、儀器面板等和台灣相差不遠，有一位 TB 病人在 ICU 中治療，號稱有負壓，但我看既沒有前室，也沒有負壓偵測表，通氣口看起來也不大，也沒有咻咻咻的聲音，門也開開關關、沒有關得很確實，非常懷疑是否能夠提供足夠的負壓。

5. 2020 年 2 月 15 日至 2020 年 3 月 14 日

- (1) 聽了一場精彩演講的內容，主要是介紹抗 HIV 的長效藥物與植入物的最新進展，抗 HIV 長效藥物是下一世代的抗 HIV 藥物，有可能顛覆改變整個 ART 治療的思維，感染者可望以每個月接受一次的肌肉注射，來取代每天服用藥物以治療 ART。茲將演講內容整理如下：
- (2) Topic: Long-Acting Drugs and Formulations for HIV: QUO VADIS?
- (3) Speaker: Charles W. Flexner, MD
Professor
Division of Clinical Pharmacology and Infectious Diseases
Department of Medicine, Pharmacology and Molecular Sciences, and
International Health University of Johns Hopkins University
- (4) LA(long-acting)/ER(extended-release) drugs: not new。至少有以下三個面向，已經大量使用長效藥物，包括 schizophrenia, contraception, osteoporosis。因此在 HIV 治療與預防使用 LA 藥物相當合理。
- (5) LA/ER ART 的好處與壞處：
 - A. 好處: convenience, good adherence, stable PK, (以下這三個講者認為以病人觀點而言更是有好處)solve pill fatigue, keep health privacy, reduce stigma
 - B. 壞處: needs to implant and remove, needs a procedure, how to keep stable PK, cost
- (6) 目前我們已經有 LA 劑型的有 cabotegravir, rilpivirine，但尚未有 LA 的 NRTIs，我們需要 LA NRTIs 的，但是要做成長效劑型，藥物必須 hydrophobic，如果是

hydrosoluble 一打進體內很容易就 decay 掉了，可惜 NRTI 藥物都比較是水溶性的，因此科學家的作法是在藥物上加上一個 side chain 讓他比較不容易溶於水，這個在基礎實驗已經有人在做，而且初步的成果不錯。(講者說這種作法也不是新的，很多長效藥物的合成都是使用這樣的原理，例如抗癌製劑)

(7) Broadly neutralizing monoclonal antibodies (bNAbs)

- A. bNAbs 也是長效的，因此今天也提出來說。介紹一種叫做 VRC01 的 bNAb，效果維持不久，因此改變一些結構，改良成 VRC01-LS，效果可以維持到 24 周，另外一種 VRC07-LS 結構和 VRC01-LS 幾乎一樣，但卻維持不了那麼久，原因講者也不是很清楚。
- B. bNAbs 最大的問題是使用一段時間之後(大概是 2-10 周)，幾乎都會產生抗性，無一例外，因此科學家的方向是並用兩種 bNAbs，或是 bNAbs 加上一種以上的長效 ART，例如目前就有 VRC07 + LA cabotegravir 的臨床試驗在 enroll 受試者。

(8) LA ART implants

- A. 分享好處與壞處，並指出由於男女的脂肪分布不同，這類 implants 往往在男女體內的 PK 是不一樣的，需要注意。
- B. LA TAF implants 動物實驗失敗，因為植入處產生了 local inflammation and tissue necrosis，跟之前治療 B 型肝炎的藥物 entecavir 做成長效劑型植入物時遇到同樣的情況 (entecavir LA implant 目前已經停止研發了)

(9) LA/ER techniques: transdermal drug delivery “microneedles” :

- A. 貼在身體上，過幾個小時後就可以撕掉，藥物會停留在皮下一段時間、緩慢釋放
- B. 提到去年全球有 80000 個小孩因為 HIV 感染死亡，這種藥物對這個族群最有好處。貼在小孩子的背上，他們手搆不到所以撕不掉，然後就可以維持好幾周的治療效果。
- C. 講者也提到他之前到新加坡開會時，試貼了一片小片的 microneedles 的親身體驗。結果是：根本沒有感覺，貼了一天之後撕掉，局部也沒有任何的紅腫熱痛，非常舒服。他認為這個東西很有前景。

(10) 提到最近 LA cabotegravir/rilpivirine 送到 US FDA 審核被退件，原因並不是藥物本身的 efficacy and safety(這兩者已經證明沒有問題了)，主要的問題出在所謂的 chemistry manufacturing and controls (CMC)，也就是如何確保每一批產品、運送過程、直到打在每一個病人身上，都能維持藥物品質與濃度的穩定。在 LA 藥物研發上，這個問題是比 efficacy and safety 困難 10 倍以上。

(11) 介紹一種叫做 physiological-based PK modeling(PBPK)的技術，就是使用電腦程式模擬某種藥物進到體內後，可能產生的 PK、以及可能和其他藥物產生 drug-drug interaction 的影響。透過這種 PBPK 模型，可以大幅減少新藥在真人身上進行臨床試驗的數目與必要性。去年 US FDA 核准了 20 種藥物，是經由 PBPK 模型而非真人產生的結果。

(12) 展望：試想，如果以後可以用 LA 藥物來治療 TB, malaria, hep C, LTBI，該會是個怎麼樣的局面？

6. 2020 年 3 月 15 日至 2020 年 4 月 14 日

- (1) 今年的 CROI 因為遇到 COVID-19 疫情，在會議開始前 2 天改成全線上舉行。以下摘錄整理 2020 CROI 幾個比較重要研究的結果。
- (2) DISCOVER trial week 96 results: 這是一個比較 F/TDF vs F/TAF 作為 PrEP 的 RCT，結果是 F/TAF non-inferior to F/TDF，這樣的結果不令人意外，但大家更關心的結果是 F/TAF 是否比 F/TDF 導致更多的 weight gain，結果是在 96 周時，F/TAF 組增加體重 1.7 公斤，F/TDF 增加體重 1.0 公斤，有統計學上顯著的差異 ($p < 0.001$)，但發表者評論是 F/TAF 組增加的體重與 iPrEx study 中 placebo arm 增加的體重一致，換句話說就是並非 F/TAF 會增加體重，而是 F/TDF 會抑制體重。
- (3) IMPAACT 2010 study: 針對第二孕期的懷孕婦女，分成三組，分別給予 DTG+F/TAF、DTG+F/TDF、EFV+F/TDF，end point 主要有兩個，一個是在生產的時候母親 viral suppression 的比例，另一個媽媽和新生兒的併發症。這是一個 RCT，在懷孕婦女的 RCT 何其少，更何況比研究做得相當漂亮，成果當然很受重視。結果是：
 - A. DTG-based regimen 比 EFV-based regimen 更能夠在生產時讓媽媽達到 viral suppression
 - B. DTG+F/TAF 比 DTG+F/TDF 造成較少的懷孕併發症(較少的 preterm delivery、較少的 small for gestational age)
 - C. DTG+F/TAF 組的孕婦體重增加最多，但在這裡體中增加反而是好事情，因為這一組反而最接近理想中的體重增加量。
 - D. 這個研究並沒有回答 DTG 是否會增加新生兒 neural tube defect 這個問題。因為新生兒的 neural tube 的發育關鍵是在受孕後的前 6 周，因此取決於受孕時孕婦是否有使用 DTG。
- (4) ADVANCE study: 分成 DTG-F-TAF、DTG-F-TDF、EFV-F-TDF 三組，在中低收入國家比較療效及安全性，主要的結果是療效三組一致，已經發表在 2019 年 8 月份的 NEJM，在同一篇文章中大家對於主要結果一點都不感到意外，也沒有太大興趣，反而是對於同篇文章的三組的體重變化比較有興趣，結果是 DTG-based regimen 比起 EFV-F-TDF 造成顯著的體重上升，尤其是 DTG-F-TAF 這一組。今年 CROI 主要是分析 ADVANCE 研究的 metabolic outcome，結果是 DTG-F-TAF 這一組比起 EFV-F-TDF，到了 96 周時，會增加 metabolic syndrome 的機會(p value 0.031)，如果以 QRISK 或 QDIABETES 來算，DTG+F/TAF 這一組都有顯著增加 10 年 CVD 的機率。
- (5) 關於 blips 和 low-level viremia 的研究
 - A. BIC/F/TAF vs DTG/ABC/3TC(study 1489)以及 BIC/F/TAF vs DTG+F/TAF(study 1490)中發現，造成 blips 的機率皆沒有不同，也就是說 DTG-based regimen vs BIC-based regimen 造成 blips 的機率相同。但是研究也發現在 DTG-based regimen 的使用者中，blips are associated with lower suppression rate
 - B. 根據 NA-ACCORD 的研究發現 low level viremia does not impact survival
 - C. Swedish cohort 研究發現：low-level viremia during ART increases the risk of death, AIDS, and serious non-AIDS events，這一個研究與上一個 NA-ACCORD 的研究結果剛好相反。講者 Sax 的看法是比較相信 NA-ACCORD，他說 Swedish

cohort 沒有針對 demographic 做很好的 adjustment

- (6) ATLAS-2M study: LA CAB+LA RPV q4w vs q8w 的研究，結果發現兩者都 well tolerated, efficacy not different, 副作用皆很輕微(第 1 或第 2 級), 受試者比較喜歡 LA 劑型更甚於口服劑型, 喜歡 q8w more than q4w dosing

7. 2020 年 4 月 15 日至 2020 年 5 月 14 日: PrEP 研究初步成果

- (1) 我與同事 Gabriel 一同進行的 PrEP uptake continuum 研究有了初步的結果, 茲整理如下:
- (2) 從 2018 年 11 月 27 日至 2020 年 3 月 31 日止, 共有 2149 位受檢者在 GTG 接受 Total Test, 其中 1348 位是 immediate PrEP 的潛在受試者。在這 1348 位受試者中, 有 517 位(38.4%)對 PrEP 有興趣, 有 333 位(24.7%)開始服用 PrEP, 有 278 位(20.6%)linkage to PrEP clinic, 有 78 位(5.6%)在服用 PrEP 後三個月還持續服用
- (3) 本研究針對 1348 位潛在受試者進行分析, 想要了解什麼樣的 predictors 跟對 PrEP 有興趣有相關。經過多變數的分析, 最後結果顯示具有以下因子的受試者比較會對 PrEP 有興趣: 年紀較輕、拉丁族裔、過去三個月內被診斷有細菌性性病、曾經使用過娛樂性藥物、過去三個月內有比較多的性伴侶數目、過去三個月內進行肛交時比較少使用保險套、接受篩檢當下被診斷出有淋病
- (4) 以下變數跟開始使用 PrEP 有相關: 比較高的收入、非黑人族群、接受篩檢當下被診斷出有淋病
- (5) 以下變數跟願意被轉介到 PrEP clinic 有相關: 有私人保險、非黑人族群、接受篩檢當下被診斷出有淋病
- (6) 以下變數跟持續使用 PrEP 三個月有相關: 有私人保險、過去三個月內有比較多的性伴侶數目
- (7) 總結來說, 這個研究顯示出在南加州聖地牙哥郡的 PrEP uptake continuum, 並針對這個 continuum 的每一階, 找出其相關的變數, 可供往後的醫療提供者與政策制定者做為參考。其中比較有意思的兩個變數, 首先是淋病, 有淋病的受試者比較會對 PrEP 有興趣, 也比較高比例會開始服用 PrEP 以及連結到 PrEP clinic, 但卻對 retain in PrEP at 3 month 沒有顯著影響; 接著是私人保險和 linkage and retention 有關聯性, 這表示在美國現行的醫療制度下, 有沒有私人保險對病人能否長期使用 PrEP 影響力很大。

8. 2020 年 5 月 15 日至 2020 年 6 月 14 日

- (1) COVID-19 在美國疫情大爆發, 一下子許多演講、學術研討、webinar 都開始談論 COVID-19, 以下整理一場關於 COVID-19 的演講內容
- (2) Topic: COVID-19 Modeling: Making Sense of the Chaos
- (3) Speaker: Sanjay Mehta, MD
Associate Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases & Global Public Health

Department of Medicine
University of California, San Diego

- (4) 內容：講者引用了許多文獻，由病毒演化的觀點來說明 SARS-CoV-2 病毒可能的起源、可能初次感染人類的時間點，並運用模型來計算 COVID-19 的 R0 值
- (5) Where did SARS-CoV-2 come from? 一般來說，隨著時間的推演，病毒突變的位點數目會越來越多，有學者推估 SARS-CoV-2 一年產生的突變數目為 27 個，因此藉由不同 SARS-CoV-2 病毒株與原始 SARS-CoV-2 病毒株突變數目的差異數目，可以推估與原始 SARS-CoV-2 病毒株產生的時間。文獻分析亞洲地區分離出來的 SARS-CoV-2 病毒株的突變數目都比較少，歐美的則比較多，因此合理推估病毒是由亞洲往歐美擴散。再由生物演化樹(phylogenetic tree)來看，中國分離出來的病毒株在最上游，接著傳到鄰近的亞洲國家，之後再擴散到歐美。有趣的是，美國的病毒株有兩大群，一群是在西岸的華盛頓州，這一群與亞洲地區的病毒比較接近；另一群是在紐約州，與歐洲的病毒比較接近。因此可以推論美國西岸的 COVID-19 疫情是由亞洲越過太平洋而來；東岸則比較可能是歐洲越過大西洋而來。
- (6) SARS-CoV-2 起源的時間一般推論是在 2019 年的 11 月底到 12 月初。SARS-CoV-2 是天然的病毒，絕非人工於實驗室合成。
- (7) Are there any “bad” strain? 有些病毒株似乎比較 fit，有些病毒株做 PCR 時的 Ct 值比較低(意味著體內的病毒量比較高)，但並沒有發現有特別 virulent 的病毒株
- (8) Epidemic modeling：文獻中已經有很多針對中國，尤其是武漢地區的疫情模型，有幾個發現：
 - A. R0 值不同的文獻有不同的估算值，落在 2.3 到 5 之間不等
 - B. 武漢市的病例被嚴重低估，模型推估實際的病例可能是確診的 10 倍
 - C. 武漢封城時感染的病例可能已經來到 18700 例，封城後顯著地降低了 R0 值
 - D. 由中國湖北省 1 月中的疫情看來，之後的全球大流行是無法避免的
- (9) R0 值的分析：會影響 R0 值除了病毒本身的特性外，也會受到社會結構、個體間的距離、人口密度、環境等有關係。Social distancing 當然也顯著降低了 R0 值
- (10) 口罩是有用的！演講中分享了一張 slide 來說明口罩的功用，並且量化了口罩的防護效果，令人印象深刻：
 - A. Inward protection (protect one who wears the mask): when there are 100 particles in the environment, with tea cloth home made mask, 33 particles leak through the mask; with surgical mask, 25 particles leak; with N95 mask, only 1 particle leaks.
 - B. Outward protection (protect others): when 100 particles produced during coughing, with tea cloth mask, 90 particles leak to the environment; with surgical mask, 50 leak; with N95 mask, 30 leak
 - C. 如此看起來，戴口罩對自己的保護甚至還大過對他人的保護。
- (11) 最後，講者提到了他目前正在進行的一項分析，他比較全美國數百個 counties，每 1000 位 65 歲以上居民的病床數目，與 COVID-19 造成的死亡率的關係，用視覺化的兩個地圖來表示。可以看到病床密度越低的 county，死亡率越高，相當令人印象深

刻。

9. 2020 年 6 月 15 日至 2020 年 7 月 14 日：weight gain in AEH study

- (1) 在 HAART 剛問世的時候，由於並非每位 HIV 感染者都即刻接受治療，而是依據 CD4 數目的高低來決定何時開始治療，一開始治療的門檻從 350 cells/ μ L，後來提高到 500 cells/ μ L，因此治療之後感染者的體重普遍都會上升，尤其是開始接受治療後的第一年，這種體重上升的現象大多數都認為是好事情，是一種恢復健康的現象(return to health phenomenon)。但近年來，隨著 integrase strand transfer inhibitors (INSTI)和 tenofovir alafenamide(TAF)的問世，有越來越多的文獻顯示體重增加更加普遍，且體重增幅似乎也在擴大。
- (2) 過往文獻中，與體重增加相關的因子包括有比較高的起始 HIV 病毒量、比較低的起始 CD4 數目、黑人族群、女性，使用 INSTI 者、使用 TAF 者。過往的研究對象大多數都是 chronic HIV-infected 感染者，沒有針對 AEH 做研究的 weight gain study。AEH 感染者因為感染時間比較短，受到 HIV 影響比較少，因此預期會有比較少的 return to health phenomenon，這樣或許可以少一點干擾因素。
- (3) 我大概從 4 月就著手進行 data cleaning，由於資料量龐大，而且橫跨多個 database，因此資料合併清理的工作並不簡單，我大概花了近一個多月，建立了兩個 dataset(Dataset A, Dataset B)，Dataset A 記錄受試者從 HIV 診斷開始的體重變化，Dataset B 記錄受試者開始使用 ART 之後的體重變化。
- (4) 預計在接下來的兩個月開始針對建立的 datasets 進行分析。

10. 2020 年 7 月 15 日至 2020 年 8 月 14 日

- (1) 由於 COVID-19 pandemic 的關係，美國幾乎所有的病毒研究單位都投入了 SARS CoV-2 的研究，UCSD 也不例外，我的指導教授 Dr. Susan Little 自己不但有提出關於 COVID-19 的研究，也參與其中。她在 High round 中為大家介紹了三種美國進行，進度比較領先的疫苗研究。
- (2) 目前為止，有三種在美國最早進入 phase III 的 COVID-19 疫苗，分別由 Moderna, AZ, Janssen 三間公司研發，預計分別收 3 萬、3 萬、與 10 萬人，其中前兩支疫苗只在美國收案，第三支會在全球收案，規模相當龐大驚人。其中 Susan 有加入 AZ 這支疫苗的臨床試驗，預計在八月中開始收案，預計花 8 周就會完成收案。這三種疫苗都是施打兩劑，第 0 天先打第一劑，一個月之後再打第二劑，然後追蹤兩年。
- (3) Susan 詳細介紹了前兩種疫苗從動物實驗，到第一、二期臨床試驗的結果，以及第三期臨床試驗的 protocol，而事實上，有這兩間藥廠的疫苗都已經開始生產了，也就是說，生產與第三期臨床試驗同步進行，如果第三期臨床試驗證實有效，則疫苗就可以立刻大規模施打，但若沒效，現在生產的疫苗可能就要通通泡湯。

11. 2020年8月15日至2020年9月14日：weight gain study 成果

- (1) 經過一連串的分析，針對 AEH 感染者的體重分析的研究終於有了初步的結果，試敘述如下。
- (2) 從 2000 年 1 月 1 日到 2019 年 12 月 31 日止，共收錄了 463 位 AEH 感染者，這些感染者都在 PIRC 計畫中接受至少 24 周的追蹤，且都有基礎體重、以及 24 周或之後的至少一次體重記錄。
- (3) 這 463 位被納入研究分析的受試者中位數年齡為 33.7 歲，中位數體重為 75.8 公斤，中位數起始 CD4 數目為 507 cells/ μ L，中位數起始 HIV 病毒量為 log 5.0 copies/mL。在這 463 位成員中，有 331 位在 HIV 感染的 96 周內接受 ART 治療(歸入 Early Treatment Group)，另外 130 位則沒有在 96 周內接受治療(歸入 Deferred Treatment Group)
- (4) 本研究使用 Multivariable linear mixed-effect regression models，藉由 Dataset A 來分析兩組間體重的變化，並在每個模型中針對重要的變數進行校正(例如年紀、種族、CD4 數目、HIV 病毒量、有無接受 ART 治療、ART 的 class 等)，結果顯示 Early Treatment Group 以及 Deferred Treatment Group 的成員在 96 周內的體重增加沒有組間的差異，基礎 CD4 數目如果以 500 或 350 cells/ μ L 作為切點，則組間也沒有差異，但如果 CD4 數目以 200 cells/ μ L 作為切點，則起始 CD4 數目低於 200 cells/ μ L 者，相較於起始 CD4 數目高於 200 cells/ μ L 者，在 HIV 診斷 96 周內體重有顯著的增加。可是，起始 CD4 數目低於 200 cells/ μ L 者只有 12 位，占所有受試者的 2.6%而已。
- (5) 另外，以起始 HIV 病毒量高或低(以 log 5 copies/mL 為切點)、acute or early HIV 感染來區分受試者，組間體重的增加都沒有統計學上的顯著差異。
- (6) 如果以 Dataset B 進行分析，則可發現，初始 ART 使用 INSTI 者，比初始 ART 是 NNRTI 者，有明顯的體重增加，但如果是 INSTI vs. PI、或是 NNRTI vs. PI、或是 TAF vs. non-TAF，組間差異則尚未到達 p 值小於 0.05 的程度。
- (7) 結論：在本研究的 AEH 族群中，return to health 現象並不明顯。影響 AEH 感染者體重增加的最主要因素，是 INSTI 的使用。隨著 HIV 感染者診斷時間的提前，以及現今各大 HIV 治療準則都建議把 INSTI 當作 ART 的一線，可以預期的是，未來接受治療的 HIV 感染者體重增加的趨力最主要會來自於 INSTI，而非過往的高 HIV 病毒量或低 CD4 數值。

12. 2020年9月15日至2020年10月14日：weight gain study 的發表

- (1) 在指導教授 Susan 的建議之下，我也在 2020 年 9 月 25 日的 High round 上，分享 weight gain study 的成果。由於 COVID-19 疫情，High round 從 3 月中開始就改成線上進行，這次也不例外。先進行 40-45 分鐘的分享，之後 10-15 的討論與 QA。
- (2) 另外，也同時把研究成果整理成文字，準備投稿至相關之醫療期刊。

三、心得及建議（包括改進作法）

1. HIV 治療與預防方面

(1) PrEP 的推廣與流程優化

- A. 在有效可靠的 HIV 疫苗問世之前，PrEP 可說是截至目前為止預防 HIV 最有效的措施，尤其是在 men who has sex with men (MSM) 族群（我國現階段新增 HIV 感染者有超過九成是 MSM），只要正確使用 PrEP 藥物，PrEP 預防 HIV 感染的效果甚至比使用保險套更好。放眼國際，大家討論 PrEP 的重點已經不再是有沒有效、或安不安全，大家討論的焦點是如何尋找到有需要的族群、提供 PrEP 這個選項、並優化 PrEP 給藥的流程與後續追蹤。
- B. PrEP 從尋找接觸有適應症的族群、到評估、給藥、追蹤等，絕對需要一個團隊共同合作，單憑一位醫師是絕對不夠的。我認為在人員方面除了感染科醫師之外，還可以考慮加入家醫科醫師、臨床藥師、護理師、與 PrEP 個管師；給藥流程優化上，可以考慮成立 PrEP 特別門診（名稱可以使用如「感染症預防保健門診」等比較中性者）、給藥流程優化、使用手機協助評估遵從性、使用視訊軟體協助評估有無併發症等。
- C. 實際整合流程或許可以如下所述：在各 HIV 篩檢時機點當受篩檢者 HIV 陰性、且符合 PrEP 適應症時，立刻詢問使用 PrEP 之意願。若有意願，即刻給予免費 PrEP 藥物 7-14 天，之後追蹤使用 PrEP 之情形、有無不適、並回答疑惑。追蹤方式第一次使用電話或視訊，之後可考慮使用手機 app 或即時通訊軟體。回診前可先使用特定問卷讓民眾填寫，減少問診時間，回診後由醫師評估並開立檢驗單與藥物，取藥除了平日白天，也可小夜在急診窗口取藥，甚至將藥物直接送到家中。
- D. 由於 PrEP 藥物目前健保尚無給付，需要民眾自費，這也是現階段我國 PrEP 推廣的首要難題之一。如果本院 PrEP 使用者眾，或許能夠取得價格成本較優之 PrEP 藥物，減輕民眾負擔。由於 PrEP 使用者多為年輕族群，且多數沒有在本院長期就診之記錄。如果本院藉由 PrEP 流程建立起這些民眾之信賴感，未來就醫時勢必會將本院列為就醫首選。

(2) 長效針劑與給藥裝置的導入

- A. 一個月一次、甚至兩個月一次的注射型長效抗病毒針劑用來治療 HIV 感染，是未來 HIV 感染治療的長期趨勢。以 Long acting injectable RPV/CAB 為例，該藥物的效果與安全性已經藉由大規模第三期臨床試驗證實，美國 FDA 在 2019 年底推遲了該藥的核准日期主要是對該藥物在大量生產時的藥物品質的穩定性、品管及後勤補給流程尚有疑慮，例如如何確保在大量生產過程中，可以同時確保藥物的濃度正確、品質管理完善，又運送過程中能夠妥善冷藏、直到施打到感染者身上之前。加拿大 FDA 已經於 2020 年 3 月核准該藥，而美國 FDA 預計在 2021 年第一季出會再次給出是否核准該藥物正式上市之決定。一般認為，此藥

物上市是早晚的問題，以台灣新藥流程一般晚美國 2-5 年來看，預計最快 2023 年台灣就可以見到此藥物。

- B. 注射型長效抗病毒針劑是個改變 HIV 治療的里程碑(game changer)，許多調查顯示感染者對於長效針劑施打的意願高於每天服藥。在後續的新藥研發排程上，尚有為數不少的針劑藥物進行中，所以我們更應做好準備，往後 HIV 感染的治療可能不再是處方口服藥物，而是施打長效針劑。如何在門診內完成評估、施打，或是可以建立快速通道，都是需要及早規劃因應的。誠然，本院目前已經有門診注射室，施打疫苗、或其他注射型藥物，但若 HIV 感染者施打者眾，或考量到個人隱私因素，能於特定診間或快速通道直接施打，將提高感染者於本院治療之意願。
- C. 除此之外，PrEP 也有長效藥物在研發中，所以建立起上述的針劑藥物給藥流程，以後也可以套用在針劑型 PrEP 上。除了針劑劑型之外，還有長效貼片、長效植入物等不同給藥模式在研發當中，這些多元給藥模式在在考驗醫療院所保存藥物、給予藥物、移除藥物、評估藥效及副作用等之能力。

2. HIV 研究方面

(1) 資料之格式化與資料庫之建立

- A. Data(資料、數據)是未來世界最重要的財產之一，這句話只對了一半。並不是所有的 data 都值錢，必須是可用的 data 才值錢，無法被有效率利用的 data 就是垃圾了。醫療生醫產業下一個殺手級的應用，很有可能就是醫療界的大數據(big data)。Data 要能夠被有效利用，在 data 建立的時候就要有規劃，必須是格式化的、有一致性的、且能夠被有效率的存取，換句話說，在 data 產生的時候就是 data 收集的開始，這樣的概念應該適用於所有產業。綜觀本院的各種 data，並非全部都是格式化的，許多科部有屬於自己的系統，化平台之間就無法統整了，之後要資料整併是事倍功半，因此建議院內應該逐一統整全院的 data 存取格式，慢慢將之一致化，當然一開始的時候這會是相當吃力不討好的工作，尤其本院已經累積了許久的資訊量。但這件工作有其重要性，如果要作，早做一定比晚做來得好。
- B. UCSD 的抗病毒研究中心的資料都已經格式化，統一存放在受保護的資料庫中，以 Redcap 系統管理。各種資料輸入後就直接進到系統中存放，有固定的防錯、偵錯設計，不同的人員對資料存取有不同的權限。據說 UCSD 眾多單位都有自己的 data，資訊量相當龐大，卻只需要 3 個全職人力來管理這套系統，算是相當經濟。
- C. 從資料收集到匯集成資料庫，加上適當之管理，讓資料處於立即可用之狀態。一旦研究者有任何的想法，不需要重複資料調閱、病歷回顧等繁瑣程序，只需短短的時間，就可驗證自己的假設與想法。營造這種對研究者友善的資訊環境與研究氛圍，會大幅提高研究者研究的動機。

(2) 研究團隊的分工

- A. 大多數的人應該都會同意：研究是團隊合作，從實驗設計、執行、資料收集輸入、資料庫維護、統計、實驗室工作、IRB 申請、文書工作、英文編修等，需要的人力相當龐雜。如果能夠有專人專任某項工作，能夠做得快又好，但在本院，大多數的研究工作往往落在研究者與研究助理身上。不可能每位研究者在提出研究構想的同時，除了負責研究之執行外，還要精通生物統計、實驗室工作、英文編修、文件編修等不同面向之工作。但研究之完成需要每一個環節的配合，只要有一個環節缺少，就會造成研究過程的限制，我想這是許多本院研究者的苦衷。
- B. 建議院內能夠責成專人，專責研究某環節之工作，例如生物統計小組就應該擴編、又如實驗室工作、英文編修、研究設計等，如果能有專人專責(而非現有之人力兼任)，一定能大幅改善現有之研究環境，提供研究人員之研究意願。

(3) IRB 的效率與規範鬆綁

- A. IRB 是醫學研究必備之環節，IRB 應該是在幫忙研究者，而非增加研究者之負擔。本院 IRB 申請之文件之繁瑣、介面之艱深難用、IRB 非醫療委員對醫療現況之不了解、審查時間之冗長，已經不再是對研究者之幫忙，而是一大阻礙。
 - B. 我加入的 PIRC 團隊，有專人負責 IRB 之填寫、修改，由於對於 IRB 之審核流程相當熟悉，也對於團隊進行之研究有了解，往往可在最短時間內完成 IRB 之申請。在 PIRC 計畫中，對於 IRB 的修改相當普遍，但每次修改大多都能在一兩周內完成。
- (4) 綜合以上，從資料格式整合、資料庫建立、專人協助、IRB 申請流程優化，都是研究的基礎建設。要提升本院的研究風氣，用獎勵(獎金或積點)、懲罰(扣獎金或不能晉升)、檢討等方式都是治標不治本，有些臨床醫師並非不想做研究啊，只是不友善的環境讓他力有未逮、望而卻步啊！把資源投入在改善研究的基礎建設，比提供論文發表後的獎金還值得。

3. 細菌性性病診斷及治療

- (1) 美國部分地區(如灣區、聖地牙哥市)的 HIV 新增感染人數近幾年已經下降，這可歸功於 HIV 篩檢的普遍、PrEP 的逐漸普及、treatment as prevention 的概念落實、以及民眾接受篩檢的意願增加。在台灣也有類似現象，HIV 新增感染人數已經連續兩年下降。
- (2) 但是，美國細菌性性病(常見的細菌性性病包括有梅毒、淋病、披衣菌感染)的發生率卻逐年上升，與 HIV 剛好相反。可能的原因如下：首先，由於 PrEP 普及後可以有效預防 HIV，所以無套進行性行為的人數增加了，因此性病發生率也隨之提高；再者，接受 ART 治療的 HIV 感染者，在病毒量連續 6 個月以上偵測不到的情形下，基於 U 等於 U(undetected equals untransmissible)的概念下，這些感染者發生性行為時也可能選擇不使用保險套；最後，細菌性性病篩檢的工具進步與普及，也可能是性病發生率上升的原因之一。許多學者都同意性病是很容易被低估(underdiagnose)的一種疾病，即便如此，美國與我國的細菌性性病在近年來仍然逐

年上升。但這些疾病似乎不像 HIV 一樣受到重視。

- (3) 細菌性性病的診斷有其重要性，除了其發生率逐年上升之外，另外一個原因就是發生性病的時候，會增加 HIV 傳播或感染的風險。此外，雖說絕大部分的性病沒有生命上的危害，但卻會對生活品質、自信心上產生重大影響，甚至造成焦慮、失眠等。
- (4) 我國對於淋病、披衣菌感染的診斷大多是留取尿液或尿道分泌物進行培養或 PCR，美國則已經有越來越多的醫療機構常規進行三處篩檢(three-site screening)，也就是除了泌尿道之外，還採集肛門及咽喉檢體送檢。過往文獻顯示，多採檢肛門及咽喉兩個地方，大約可增加 30-50%淋病與披衣菌的個案。有些淋病或披衣菌的感染者是無症狀者，或是症狀相當輕微，因此自己不知道自己已感染。但即便是無症狀者也有機會傳播給他人，因此針對無症狀但有感染風險的族群採檢(例如：性病病人的性伴侶)是阻絕性病進一步擴散的有效策略。
- (5) 我國針對淋病及披衣菌感染進行 three-site screening 的研究相當有限，但基於其對於個人、公衛上的重要性，確實有深入探索研究之必要，也是未來值得投入醫療資源與深入研究的領域。

附錄

1. 認證



Biomedical research certificate



GCP certificate



Certificate of UCSD Human Research Protections Program

2. 參加 webinar 的證明



IAS-USA
 International Antiviral Society-USA
 131 Stewart St, Suite 500 Phone: 415-544-9400
 San Francisco, CA 94105 Fax: 415-544-9401

CERTIFICATE OF PARTICIPATION

The IAS-USA certifies that
Kuan-Sheng Wu
 has participated in the activity
CROI 2020 Update: Prevention and Epidemiology
 on April 21, 2020

The International Antiviral Society-USA (IAS-USA) is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) to provide continuing medical education for physicians.
 The IAS-USA designates this live activity for a maximum of 1.25 AMA PRA Category 1 Credits™.
 Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.

Nursing Credits
 Educational Review Systems is an approved approver of continuing nursing education by the Alabama State Nursing Association, an accredited approver by the American Nurses Credentialing Center's Commission on Accreditation. Provider # 5-115. This program is approved for 1.25 hours of continuing nursing education.
 Educational Review Systems is also approved for nursing continuing education by the state of California, the state of Florida and the District of Columbia.
 This program is approved for 1.25 hours of pharmacotherapy credit.

Pharmacy Credits
 Educational Review Systems is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE) as a provider of continuing pharmacy education. This program is approved for 1.25 hours (0.125 CEUs) of continuing pharmacy education credit. Proof of participation will be posted to your NABP CPE profile within 4 to 6 weeks to participants who have successfully completed the post-test. Participants must participate in the entire presentation and complete the course evaluation to receive continuing pharmacy education credit.
 UAN # 0761-9999-20-048-L02-P

Certificate Number: 664104

Paul A. Volberding, MD University of California San Francisco San Francisco, California	Constance A. Benson, MD University of California San Diego San Diego, California	Peter C. Devere, JD New County Motor Car Group, Inc. Burlingame, CA New York	Julius S. Cortes, MD University of California Los Angeles Los Angeles, California	Carolee de Ru, MD Emory University Atlanta, Georgia	Ray H. Galvin, MD, MPH Cornell University New York, New York	James B. Herbeck, MD, MPH University of Alabama at Birmingham Birmingham, Alabama	Douglas D. Richman, MD University of California San Diego San Diego, California	Michael S. Seng, MD University of Alabama at Birmingham Birmingham, Alabama	Robert T. Schoenly, MD University of California San Diego La Jolla, California	Dennis M. Jordan Executive Director/President IAS-USA
--	---	--	--	---	--	--	--	--	---	---



IAS-USA
 International Antiviral Society-USA
 131 Stewart St, Suite 500 Phone: 415-544-9400
 San Francisco, CA 94105 Fax: 415-544-9401

CERTIFICATE OF PARTICIPATION

The IAS-USA certifies that
Kuan-Sheng Wu
 has participated in the activity
On-Demand Webinar: CROI 2020 Update: Highlights in Clinical Research
 on May 13, 2020

The International Antiviral Society-USA (IAS-USA) is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) to provide continuing medical education for physicians.
 The IAS-USA designates this live activity for a maximum of 1.25 AMA PRA Category 1 Credits™.
 Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.

Certificate Number: 681172

Paul A. Volberding, MD University of California San Francisco San Francisco, California	Constance A. Benson, MD University of California San Diego San Diego, California	Peter C. Devere, JD New County Motor Car Group, Inc. Burlingame, CA New York	Julius S. Cortes, MD University of California Los Angeles Los Angeles, California	Carolee de Ru, MD Emory University Atlanta, Georgia	Ray H. Galvin, MD, MPH Cornell University New York, New York	James B. Herbeck, MD, MPH University of Alabama at Birmingham Birmingham, Alabama	Douglas D. Richman, MD University of California San Diego San Diego, California	Michael S. Seng, MD University of Alabama at Birmingham Birmingham, Alabama	Robert T. Schoenly, MD University of California San Diego La Jolla, California	Dennis M. Jordan Executive Director/President IAS-USA
--	---	--	--	---	--	--	--	--	---	---



IAS-USA
 International Antiviral Society-USA
 131 Stewart St, Suite 500 Phone: 415-544-9400
 San Francisco, CA 94105 Fax: 415-544-9401

CERTIFICATE OF PARTICIPATION

The IAS-USA certifies that
Kuan-Sheng Wu
 has participated in the activity
Neurologic Manifestations of COVID-19: What Do We Know and What Do We Need to Learn?
 on May 19, 2020

The International Antiviral Society-USA (IAS-USA) is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) to provide continuing medical education for physicians.
 The IAS-USA designates this live activity for a maximum of 1.25 AMA PRA Category 1 Credits™.
 Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.

Nursing Credits
 Educational Review Systems is an approved approver of continuing nursing education by the Alabama State Nursing Association, an accredited approver by the American Nurses Credentialing Center's Commission on Accreditation. Provider # 5-115. This program is approved for 1.25 hours of continuing nursing education.
 Educational Review Systems is also approved for nursing continuing education by the state of California, the state of Florida and the District of Columbia.

Pharmacy Credits
 Educational Review Systems is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE) as a provider of continuing pharmacy education. This program is approved for 1.25 hours (0.125 CEUs) of continuing pharmacy education credit. Proof of participation will be posted to your NABP CPE profile within 4 to 6 weeks to participants who have successfully completed the post-test. Participants must participate in the entire presentation and complete the course evaluation to receive continuing pharmacy education credit.
 UAN # 0761-9999-20-058-L01-P

Certificate Number: 694935

Paul A. Volberding, MD University of California San Francisco San Francisco, California	Constance A. Benson, MD University of California San Diego San Diego, California	Peter C. Devere, JD New County Motor Car Group, Inc. Burlingame, CA New York	Julius S. Cortes, MD University of California Los Angeles Los Angeles, California	Carolee de Ru, MD Emory University Atlanta, Georgia	Ray H. Galvin, MD, MPH Cornell University New York, New York	James B. Herbeck, MD, MPH University of Alabama at Birmingham Birmingham, Alabama	Douglas D. Richman, MD University of California San Diego San Diego, California	Michael S. Seng, MD University of Alabama at Birmingham Birmingham, Alabama	Robert T. Schoenly, MD University of California San Diego La Jolla, California	Dennis M. Jordan Executive Director/President IAS-USA
--	---	--	--	---	--	--	--	--	---	---

IAS-USA
International Antiviral Society-USA
131 Stewart St, Suite 500 Phone: 415-544-9400
San Francisco, CA 94105 Fax: 415-544-9401

CERTIFICATE OF PARTICIPATION

The IAS-USA certifies that
Kuan-Sheng Wu
has participated in the activity
Fatty Liver Disease and HIV: What the HIV Clinician Needs to Know
on May 26, 2020

The International Antiviral Society-USA (IAS-USA) is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) to provide continuing medical education for physicians.
The IAS-USA designates this live activity for a maximum of 1.25 AMA PRA Category 1 Credits™.
Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.

Nursing Credits
Educational Review Systems is an approved provider of continuing nursing education by the Alabama State Nursing Association, an accredited provider by the American Nurses Credentialing Center's Commission on Accreditation. Provider # 5-115. This program is approved for 1.25 hours of continuing nursing education.
Educational Review Systems is also approved for nursing continuing education by the state of California, the state of Florida and the District of Columbia.
This program is approved for 1.25 hours of pharmacotherapy credit.

Pharmacy Credits
Educational Review Systems is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE) as a provider of continuing pharmacy education. This program is approved for 1.25 hours (0.125 CEUs) of continuing pharmacy education credit. Proof of participation will be posted to your NABP CPE profile within 4 to 6 weeks to participants who have successfully completed the post-test. Participants must participate in the entire presentation and complete the course evaluation to receive continuing pharmacy education credit.
UAN # 0761-0999-20-066-L02-P

Certificate Number: 690195

Board of Directors

Paul A. Hurlberg, MD University of California San Francisco San Francisco, California	Constance A. Benson, MD University of California San Diego San Diego, California	Peter C. Coombs, MD New County MMR Ctr Orange, CA San Diego, California	Judith S. Currier, MD University of California Los Angeles Los Angeles, California	Carole del Rio, MD Emory University Atlanta, Georgia	Ray M. Galik, MD, MPH Cornell University New York, New York	James M. Henson, MD, MPH University of Alabama at Birmingham Birmingham, Alabama	Douglas D. Richman, MD University of California at San Diego San Diego, California	Michael S. Seng, MD University of Alabama at Birmingham Birmingham, Alabama	Robert T. Schoenly, MD University of California San Diego La Jolla, California	Doreen M. Jacobson Executive Director/President IAS-USA
---	---	--	---	--	---	---	---	--	---	---

IAS-USA
International Antiviral Society-USA
131 Stewart St, Suite 500 Phone: 415-544-9400
San Francisco, CA 94105 Fax: 415-544-9401

CERTIFICATE OF PARTICIPATION

The IAS-USA certifies that
Kuan-Sheng Wu
has participated in the activity
Weight Gain: A Growing Issue in Antiretroviral Therapy
on July 21, 2020

The International Antiviral Society-USA (IAS-USA) is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) to provide continuing medical education for physicians.
The IAS-USA designates this live activity for a maximum of 1.25 AMA PRA Category 1 Credits™.
Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.

Nursing Credits
Educational Review Systems is an approved provider of continuing nursing education by the Alabama State Nursing Association, an accredited provider by the American Nurses Credentialing Center's Commission on Accreditation. Provider # 5-115. This program is approved for 1.25 hours of continuing nursing education.
Educational Review Systems is also approved for nursing continuing education by the state of California, the state of Florida and the District of Columbia.
This program is approved for 1.25 hours of pharmacotherapy credit.

Pharmacy Credits
Educational Review Systems is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE) as a provider of continuing pharmacy education. This program is approved for 1.25 hours (0.125 CEUs) of continuing pharmacy education credit. Proof of participation will be posted to your NABP CPE profile within 4 to 6 weeks to participants who have successfully completed the post-test. Participants must participate in the entire presentation and complete the course evaluation to receive continuing pharmacy education credit.
UAN # 0761-0999-20-106-L01-P

Certificate Number: 739687

Board of Directors

Paul A. Hurlberg, MD University of California San Francisco San Francisco, California	Constance A. Benson, MD University of California San Diego San Diego, California	Peter C. Coombs, MD New County MMR Ctr Orange, CA San Diego, California	Judith S. Currier, MD University of California Los Angeles Los Angeles, California	Carole del Rio, MD Emory University Atlanta, Georgia	Ray M. Galik, MD, MPH Cornell University New York, New York	James M. Henson, MD, MPH University of Alabama at Birmingham Birmingham, Alabama	Douglas D. Richman, MD University of California at San Diego San Diego, California	Michael S. Seng, MD University of Alabama at Birmingham Birmingham, Alabama	Robert T. Schoenly, MD University of California San Diego La Jolla, California	Doreen M. Jacobson Executive Director/President IAS-USA
---	---	--	---	--	---	---	---	--	---	---

PIM Postgraduate Institute for Medicine
Professional Excellence in Medical Education

STATEMENT OF PARTICIPATION

The Postgraduate Institute for Medicine certifies that
Kuan-Sheng Wu
has participated in the live activity titled
The Art and Science of Resistance: Fundamentals of HIV Resistance Webinar
on 05/12/2020 in Live Webinar, and is awarded
1.00 AMA PRA Category 1 Credit(s)™

In support of improving patient care, Postgraduate Institute for Medicine is jointly accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME), the Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE), and the American Nurses Credentialing Center (ANCC), to provide continuing education for the healthcare team.

JOINTLY ACCREDITED PROVIDER™
INTERDISCIPLINARY CONTINUING EDUCATION

Postgraduate Institute for Medicine • 304 Inverness Way South • Suite 100 Englewood • CO 80112
(303) 799-1930 • (303) 858-8848 • Fax


 Trace Hutchison, PharmD
 Director of Medical Education
 Postgraduate Institute for Medicine

3. 參加學術會議的出席證明



CROI 2020 會議出席證明



AIDS 2020 年會出席證明

4. 識別證



5. 進修單位之照片



