

第一章

臺灣愛滋病毒感染者 抗愛滋病毒藥物的治療指引

李育霖¹、羅一鈞²、洪健清³

¹彰化基督教醫院內科部感染科、²臺灣衛福部疾病管制署、³台大醫院內科部感染科

【前言】

高效能抗愛滋病毒治療簡介

高效能抗愛滋病毒治療（highly active antiretroviral therapy, HAART；或 combination antiretroviral therapy, cART），俗稱「雞尾酒療法」，在 1997 年開始正式在臺灣使用，是組合至少三種抗愛滋病毒藥物，以達到有效控制愛滋病毒感染者的血漿病毒量（plasma HIV RNA load, PVL）、提高 CD4 淋巴球數，大幅降低病患發生愛滋病毒感染相關的伺機性感染（opportunistic infections）、腫瘤與死亡的風險，並且減少愛滋病毒的傳播。一般高效能抗愛滋病毒治療是以兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑（nucleos (t) ide reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs）為治療骨幹（backbone），再從非核苷酸反轉錄酶抑制劑（non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NNRTIs）、蛋白酶抑制劑（protease inhibitors, PIs），嵌合酶抑制劑（integrase strand transfer inhibitorss, INSTIs）或其他不同抗病毒機轉的藥物，例如：CCR5 antagonist（maraviroc），挑選一種藥物，搭配治療骨幹以構成抗愛滋病毒藥物組合。

高效能抗愛滋病毒治療，已將過去普遍致死的愛滋病毒感染，變成長期、可處理的慢性疾病。過去沒有高效能抗愛滋病毒治療的時代，發生過伺機性感染的病患往往需終身服用次級預防（secondary prophylaxis）藥物，以降低伺機性感染復發的風險。在高效能抗愛滋病毒治療時代，這些病患只要規則服藥提升 CD4 淋巴球數到一定數值後，就可安全停用次級預防藥物。而針對未曾發生伺機性感染但 CD4 淋巴球數較低的病患，建議使用多種初級預防（primary prophylaxis）藥物預防伺機性感染發生，但這些病患只要規則服藥提升 CD4 淋巴球數到一定數值後，也可安全停用初級預防藥物。

但是，即便定時長期服藥將血液中的病毒量降低到現有儀器偵測極限以下，現有的藥物治療仍然無法完全根除體內的愛滋病毒。部分感染者服藥不規則，容易導致病毒產生抗藥性，造成治療的困難。其次，抗愛滋病毒藥物須終身服用，可能引起短期、中期和長

期的副作用，例如脂肪重新分布症候群（fat redistribution syndrome 或 lipodystrophy）、新陳代謝異常（如高血脂、高血糖）、心臟血管疾病、骨質病變（骨質疏鬆和骨頭缺血性壞死 [avascular necrosis]）等各種併發症，影響感染者長期健康與生活品質。這些新陳代謝、心血管、腎臟、骨質、神經認知等等副作用在使用早期的抗愛滋病毒藥物處方組合下，發生機會較高，隨著新的藥物組合推廣使用引起這些發生機會降低，但是存活延長所衍生的老化問題，也是目前和未來長期成功治療的一大挑戰。

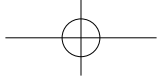
【藥物的個別特性】

國內目前已經引進的各類抗愛滋病毒藥物的個別特性，如表 1-1、1-2、1-3、1-4 所示。為了避免初期用藥過程產生嚴重副作用危及安全，我們建議病患在初次開始用藥的 2 至 4 星期內返診。

返診時臨床醫療人員應該仔細了解用藥過程中的不良反應與服藥遵囑性；有無併用其他治療伺機性感染或腫瘤的藥物、治療慢性疾病的藥物、服用中草藥和不明成分的健康食品等。返診時應抽血追蹤有無短時間內產生的肝功能異常（特別是服用 nevirapine 和併用抗結核藥物、抗黴菌藥物和抗肺囊蟲肺炎藥物等）、過敏反應（特別是 nevirapine、abacavir、darunavir、trimethoprim-sulfamethoxazole、dapsone、抗結核藥物等）、皮疹（特別是 nevirapine、efavirenz、abacavir、darunavir、trimethoprim-sulfamethoxazole、dapsone 和抗結核藥物）、白血球降低或貧血（特別是 zidovudine、trimethoprim-sulfamethoxazole、ganciclovir、valganciclovir 等）等不良反應。

如果病患同時併有其他伺機性感染或心血管疾病，接受其他藥物治療（抗憂鬱藥物、抗黴菌藥物、抗結核藥物、抗組織胺藥物、抗心律不整藥物、降血脂藥物等）時，必須留意藥物與藥物間的交互作用（如表 1-1、1-2、1-3、1-4）。特別是併用蛋白酶抑制劑 ritonavir 或者含有 cobicistat 的抗病毒藥物組合時，可能的交互作用藥物繁多、程度不一，臨床醫療人員在用藥時務必查詢相關資訊。慢性 C 型肝炎病毒帶原的愛滋病毒感染者，使用針對 C 型肝炎病毒治療的 ribavirin，可能增加貧血的風險，另外新一代的抗 C 型肝炎的小分子抗病毒藥物與許多的抗愛滋病藥物間也會有交互作用，也建議在使用前詳細查詢。

靜脈藥癮者感染愛滋病毒者的治療常遭遇困難，例如藥物遵囑性較低、繼續使用海洛英、同時使用美沙冬（methadone）等。現有的一些非核苷酸反轉錄酶抑制劑和蛋白酶抑制劑可能降低美沙冬的血中濃度（如表 1-2、1-3 所示），有可能造成戒斷症候群。醫療人員必須審慎評估與追蹤，並與負責執行美沙冬減害計畫的醫療人員溝通討論，以增加感染者服藥的醫囑順從性。



常用藥物交互作用查詢資訊：

網站	網址
HIV InSite (UCSF) Database of Antiretroviral Drug Interactions	http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=ar-00-02
HIV Drug Interaction (University of Liverpool)	https://www.hiv-druginteractions.org/
Micromedex	https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true

抗愛滋病毒藥物的使用時機（表 1-5）

愛滋病毒感染對人體的影響主要是降低人體的免疫功能，造成許多伺機性的感染或癌症的產生。CD4 淋巴球數常被用來評估感染症病患的免疫狀態及伺機性感染或癌症發生的風險。在 2015 年之前的指引中，CD4 淋巴球數以及是否發生愛滋病相關病症（表 1-5 註三，加上臺灣國內和東南亞特有的青黴菌〔*Talaromyces* (*Penicillium*) *marneffei*] 感染）是決定開始用藥較重要的臨床參考指標。在已經發生伺機性感染或愛滋病相關癌症的病患，建議應協同個案管理師在與病患解釋抗病毒藥物的好處與可能遭遇的副作用以後，儘快開始使用抗病毒藥物治療。但是，如果對於這些伺機性感染的治療需要使用的藥物會和抗愛滋病毒藥物產生藥物動力學的交互作用時，特別常見的是抗結核病藥物組合中的 rifampin 和 rifabutin，或者發生容易產生免疫重建症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome; IRIS）的伺機性感染，例如結核病、新型隱球菌腦膜炎（cryptococcal meningitis）等，開始抗病毒藥物治療的時機，必須另做個別考量（後敘）。

對於無症狀的感染者，過去曾以 CD4 淋巴球數作為起始治療的參考。在過去幾個大型的跨國、多中心的觀察研究顯示，在較高的 CD4 淋巴球數（350~500 cells/ μ l）開始使用高效能抗病毒藥物的病患，相較於在 CD4 淋巴球數低於 350 cells/ μ l 才開始使用藥物治療的病患，較不會發生伺機性感染、死亡或其他併發症。因此，對於病患 CD4 淋巴球數低於 500 cells/ μ l，但仍高於 350 cells/ μ l 的病患，世界衛生組織於 2013 年的指引已建議應該開始抗病毒藥物治療。而近來由於兩個大型隨機對照研究 START 及 TEMPRANO 的結果顯示，在 CD4 大於 500 cells/ μ l 的愛滋感染者中，立即接受高效能抗病毒藥物的組別和延遲治療的組別比較，其發病率和死亡率降低了大約 50%。由於這兩個研究很清楚地顯示及早治療的好處，世界衛生組織於 2015 年的指引中建議所有經確診為愛滋病毒感染的患者都應考慮開始

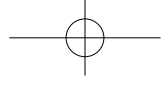
治療，不受過去 CD4 淋巴球數會是世衛組織疾病分期的限制，當然 CD4 淋巴球數低於 350 cells/ μ l 的感染者或是高嚴重度的病患（世衛組織疾病分期 III 或 IV）仍是優先治療的對象。另外世衛組織的治療指引更於 2017 年提出迅速治療（rapid ARV initiation）的觀念，建議愛滋病感染病患最好再確診後七日內便能開始抗病毒藥物的治療。除了能有效改善病患的預後外，也因為另一多國研究（HPTN052）證實可有效預防感染者傳播愛滋病毒給異性間性伴侶，傳染風險降低達 96%，比行為介入、生物醫學介入措施（例如保險套、割包皮、接觸前預防等）更有效，對於男同性間性伴侶推測可能亦適用。

因此臺灣亦於 2016 年起，建議所有的感染者不論 CD4 淋巴球數值為何，在診斷後即應開始治療。2018 年開始建議最好能在確診的七日內可以開始使用抗病毒藥物以達到最好的照護及感染管制的品質。當然有些個案可能由於某些臨床或社會心理因素，治療可能被延遲，但用藥前應由醫師評估病人情況，與病患討論並確認其服藥順從性後，醫療照護者仍應盡可能的讓患者提早用藥。

【初次抗病毒藥物治療的建議】

近年來抗愛滋病毒藥物的開發，是以 1 天一次或兩次、顆粒數少、服用方便、較能克服抗藥性病毒株的複製，為主要方向。我國自 1997 年起提供感染者免費抗愛滋病毒藥物治療，目前治療經費是由衛生福利部疾病管制署公務預算支應。隨著感染者人數增加，藥費支出也逐年成長，造成政府嚴重的財政負擔。為了兼顧財政預算及感染者的醫療權益，疾管署自 2012 年 6 月 1 日起實施「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」方案，臨床醫師應該按照該使用規範，優先開立價廉同療效之處方，若感染者首次使用第四類處方，則須先送疾管署審查後才得以使用。有關「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，疾病管制署將依預算及藥價調整情形會適時檢討（最新公告之處方使用規範及第四類處方事前審查流程、申請書及審查相關資料，請見疾病管制署全球資訊網專業版>傳染病介紹>人類免疫缺乏病毒感染>治療照護>指定醫院相關>抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範）。

關於初次接受抗愛滋病毒藥物治療的愛滋病毒感染者之用藥，依疾管署最近期公告修正的新版「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」（表 1-6，2017 年 9 月起適用），第一線的推薦處方（recommended first line）為在臺灣已上市的四個單錠處方（single-tablet regimen, STR），包括 TDF/FTC/EFV（Atripla），TDF/FTC/RPV（Complera），ABC/3TC/DTG（Triumeq），以及 TAF/FTC/Cobi/EVG（Genvoya）。第一線推薦處方 STR 間的差異則綜合整理於表 1-7。在藥物的選用上應考慮病患是否有其他合併的疾病（尤其是 B 型肝炎）、抗藥性、服藥順從度、生活型態、飲食習慣及病患的意願等等。而第一線替代處方中仍以含



zidovudine 為主。Zidovudine 的使用，必須在治療追蹤過程中留心貧血的發生，特別是 CD4 淋巴球數低於 200 cells/ μ l，或者合併使用可能抑制骨髓功能的其他藥物，例如 trimethoprim-sulfamethoxazole、ganciclovir、valganciclovir，或者同時使用治療腫瘤的化學治療藥物。此外 C 型肝炎的患者治療期間若使用 ribavirin，宜避免使用 zidovudine 或含 zidovudine 的複方，以降低貧血發生的風險以及嚴重程度。若需使用處方藥價在 15,500 元 / 月以上或含 etravirine (ETR)、darunavir (DRV) (1200 mg) + ritonavir (200 mg) 及 dolutegravir (DTG) (100 mg) 之第二線處方，醫師須先填寫抗人類免疫缺乏病毒處方前專業審查申請書，敘明使用理由，送疾病管制署審查通過後才得以使用。處方前審查作業之申請流程，請見附錄 1-1，抗人類免疫缺乏病毒處方前專業審查申請書，請至〈疾病管制署全球資訊網專業版〉傳染病介紹〉第三類法定傳染病〉人類免疫缺乏病毒感染〉治療照護〉指定醫事機構（醫院，藥局）〉抗人類免疫缺乏病毒處方專業審查作業）下載使用。

Abacavir (ABC) + lamivudine (3TC) 有二合一複方劑型 (Kivexa) 與加上 dolutegravir 三合一的複方劑型 (Triumeq)，1 天一次。西方人（高加索人）發生 ABC 過敏反應的風險較高，但根據台大醫院的臨床觀察和基因型的研究發現，發生符合 abacavir 過敏反應定義的機會大約在 0.5% 以下，有別於在西方人發生率大約是 5~8%。差異的原因是國人帶有和發生 abacavir 過敏相關的基因型 (HLA B*5701) 的頻度很低 (<1%)。abacavir 過敏反應好發的時間大約是開始使用藥物的 2~4 週，特別是 10~14 天左右。建議如果病患要使用含有 abacavir 藥物組合時，醫療人員必須提供相關的藥物警示資訊，並且提醒病患發生任何不良反應時必須儘速與醫療人員聯絡。

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 或者 tenofovir alafenamide (TAF) 和 emtricitabine (FTC) 組合成為固定劑量的複方劑型。相較於 ABC，TAF 和 TDF 的主要優點是可治療 B 型肝炎和不用考慮 HLA-B*5701。合併 B 型肝炎病毒感染的愛滋病毒感染者可直接使用含 TDF 的處方，如 TDF/FTC（二合一或三合一複方劑型）或 TDF+ 3TC，以降低 B 型肝炎病毒產生抗藥性的風險。TDF 比 TAF 或 ABC 較不影響血脂，但 TDF 的使用與腎功能變差、近端腎小管病變而導致蛋白尿和磷酸鹽流失以及骨密度的減少有關。這些與腎臟及骨密度相關的副作用較少見於使用 TAF 的患者。

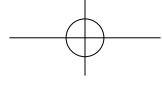
非核苷酸反轉錄酶抑制劑的優點是：藥物顆粒較少、服用方便、可以保留蛋白酶抑制劑供日後使用；它們的缺點是抗藥基因發生導致抗藥發生的屏障較低 (low genetic barrier，單一基因突變即可產生高抗藥性)；容易產生皮疹、肝炎（特別是 nevirapine）、夜夢、失眠 (efavirenz)；藉由抑制或誘發 CYP450 的活性，也有發生藥物間交互作用的潛在風險（特別是 efavirenz）。個別藥物來說，初次使用 nevirapine（每顆 200 mg）要特別注意「漸進式給藥」，服用方式是每日一顆，服用 14 天後，改為每日服用二次，每次一顆。而 efavirenz

因為有致畸胎風險，孕婦或準備懷孕的婦女不宜使用 efavirenz。過去認為非核苷酸反轉錄酶抑制劑較不會造成脂肪位移和脂肪異常，但 efavirenz 在臨床實驗發現較 lopinavir/ritonavir 更容易發生四肢脂肪流失；相較於 nevirapine，efavirenz 較容易引起高血脂。2013 年 7 月起列入處方規範的 rilpivirine，副作用與過敏發生率均較 nevirapine 與 efavirenz 為低，亦可使用於孕婦，但用於病毒量超過 100,000 copies/mL 的患者治療失敗率較高，目前建議 rilpivirine 使用於病毒量低於 100,000 copies/mL 和 CD4 高於 200 cells/ μ l 的患者，它必須與食物併用、而且禁止與氫離子幫浦劑併用，以免降低藥物濃度。非核苷酸反轉錄酶抑制劑的抗藥性門檻較低，容易因病毒發生單一基因突變即造成抗藥性、導致治療失敗。根據台大醫院 2016~2017 的調查，初次使用非核苷酸反轉錄酶抑制劑時，遭遇非核苷酸反轉錄酶抑制劑抗藥性的機會，大約是 6~13%。建議在非核苷酸反轉錄酶抑制劑使用後第 4 週左右，抽血追蹤病毒量是否達預期下降幅度，以提早偵測治療失敗的可能、檢測抗藥性並及時更換合適處方，避免病毒累積抗藥性相關基因突變，導致後續治療的困難。

蛋白酶抑制劑包括 lopinavir + ritonavir 800 mg/200 mg、atazanavir 400 mg、atazanavir/ritonavir 300 mg/100mg、darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg 與嵌合酶抑制劑包括 raltegravir 400 mg、dolutegravir 50 mg、elvitegravir（無單方，150 mg in Genvoya），個別藥物的特性請見表 1-3 和 1-4。含蛋白酶抑制劑藥物組合的優點是：發生基因突變產生抗藥的屏障（genetic barrier）較高，較不易發生抗藥性；其次是可以保留非核苷酸反轉錄酶抑制劑供往後使用。但是缺點主要是腸胃道不適、藥物顆粒較多、服用時的食物限制、以及新陳代謝副作用（脂肪位移、血脂異常及胰島素抗性等）。蛋白酶抑制劑同時是肝臟代謝藥物 CYP3A4 的受質和抑制劑，因此發生藥物與藥物之間交互作用潛在風險高。如果病患是孕婦，必須服用含有蛋白酶抑制劑的抗愛滋病毒藥物組合時，或者在服含有蛋白酶抑制劑藥物組合過程中懷孕，有些研究發現，可能增加早產或胎兒生長遲緩的副作用。這些相關問題，請參考孕婦用藥建議或諮詢有經驗的醫療人員。嵌合酶抑制劑的優點是：耐受度良好；出現過敏及副作用機率低；藥物與藥物交互作用潛在風險低（含 elvitegravir 併有 cobicistat 的 Genvoya 除外）；屬於新一類抗愛滋病毒藥物，在其他種類抗愛滋病毒藥物出現抗藥性時，仍可能有效。但是缺點是 raltegravir 一天須服用兩次（dolutegravir 及 elvitegravir 則有一天一次的複方劑型可使用）。相較於蛋白酶抑制劑，嵌合酶抑制劑 elvitegravir 及 raltegravir 出現抗藥性的門檻較低。

至於其他不建議作為未曾接受過抗愛滋病毒藥物治療者的初始處方（表 1-8）或不應合併使用的抗愛滋病毒藥物組合（表 1-9）請參閱表列。

感染者一旦開始服藥，必須長期規則服用抗愛滋病毒藥物，若服藥不規則，將導致血中藥物濃度不足，容易造成愛滋病毒對現有藥物產生抗藥性。愛滋病毒對於某一種藥物產生抗藥性後，對於同一類的其它種類藥物可能產生交叉抗藥性。若因治療失敗而更換藥物



組合，重新達到成功抑制病毒複製的機會，會隨著抗藥基因數目的累積逐漸下降。因此，臨床醫師和個案管理師必須提供病患足夠的用藥資訊、增加病患對於服藥種類優缺點及副作用的認識、討論並提供副作用的可能克服和處理方法，並在每次返診時，注意加強病患服用藥物的遵囑性。如此，才能確保長期用藥的成功。

臨床醫師在使用過第一線藥物治療效果不佳，抗藥病毒檢測發現病毒出現抗藥基因，或病患對於使用中藥物出現無法耐受的副作用時，可以向疾病管制署申請第二線藥物，以利達到抑制病毒複製的效果（第二線抗人類免疫缺乏病毒藥品種類、申請流程、申請書及審查相關資料請見疾病管制署全球資訊網專業版>傳染病介紹>人類免疫缺乏病毒感染>治療照護>指定醫院相關>愛滋二線藥事前審查作業）。

服藥的中長期不良反應

過去多年來廣泛的抗愛滋病毒組合藥物的使用經驗中，規則服用藥物的病患，絕大多數的病患均能達到血中病毒量持續低於檢測值，CD4 淋巴球數在初服藥的前幾年持續穩定的增加。但是，此時病患可能開始出現中、長期的藥物不良反應；其中最常被病患本人注意的是體脂肪流失，特別在臉頰、臀部、四肢等；部分的病患可能出現脂肪位移，耳前或頸後皮下脂肪堆積（有如水牛肩）、腹圍增加、乳房變大等。例行的血液檢查往往可以看到血脂異常，特別是三酸甘油酯增高、低密度膽固醇增加；部分病患出現血糖增加、糖分耐受性降低（glucose intolerance）和糖尿病等。部分的患者會出現骨質病變，包括骨頭缺血性壞死、骨質流失、骨質疏鬆（osteopenia、osteoporosis）等。目前這些副作用發生的成因尚待更多的研究解答，因為病患都是同時服用三種藥物，個別藥物可能扮演的角色，並不易釐清。

新陳代謝副作用發生以後，病患年紀增長，加上許多病患同時持續抽煙。因此，病患會逐漸成為心臟血管疾病的高風險群。大規模的觀察研究顯示，服用含有蛋白酶抑制劑藥物組合的病患發生心臟血管疾病的機會，較服用含非核苷酸反轉錄酶抑制劑藥物組合的病患高，特別是在同時具有傳統容易發生心臟血管疾病風險（特別是抽菸）的病患。轉換到含有 abacavir 和 boosted darunavir 的藥物組合在近期的大型觀察研究也發現增加心血管疾病的風險。因此，醫療人員在提供例行醫療服務時，同時應注意相關新陳代謝的副作用，提供相關的營養飲食衛教諮商，並配合抗高血脂和抗高血糖的藥物控制。例如：使用降血脂、降血糖藥物；建議病患戒煙；維持規律的運動等等。同時，醫療人員也可在病毒獲得妥善控制的前提下，與病患討論更換使用較不易產生新陳代謝或腎臟、骨質、心血管疾病等副作用的抗愛滋病毒藥物。

特殊感染者族群

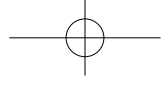
過去對於一些特殊的感染者族群，建議開始治療的時機，和前述 CD4 淋巴球數的考慮並不相同。這些族群包括，愛滋病毒感染的孕婦、愛滋病毒相關的腎臟病變（HIV-associated nephropathy；HIVAN）和同時合併慢性肝炎病毒感染者。對於所有的愛滋病毒感染的孕婦，不論 CD4 淋巴球數，都應配合婦產科醫師的追蹤照護，儘快開始高效能抗病毒藥物治療。值得注意的是，用藥上必須是標準三種抗病毒藥物的合併，而不是僅有使用過去建議的 zidovudine 或 nevirapine 單一藥物或兩種藥物合併，因為三種抗病毒藥物的合併治療效果優於單一藥物或兩種藥物合併。再者，孕婦的抗病毒處方儘可能避免使用 efavirenz，因為 efavirenz 在動物實驗中有致畸胎的風險。懷孕過程中，孕婦服藥後的血中病毒量已經檢測不到時，再配合排定時程進行剖腹產，可以大大降低新生兒被愛滋病毒傳染的風險（詳見第六章「避免愛滋病毒母子垂直感染之治療建議指引」）。

愛滋病毒感染可能會造成感染者出現腎病變，主要以腎功能下降和大量的蛋白尿為表現。抗病毒藥物的治療抑制病毒複製後，可以改善腎功能和蛋白尿。因此，不論 CD4 淋巴球數，當病患併發愛滋病毒感染相關的腎病變時，應儘快開始抗病毒藥物治療。

目前臺灣出生於 1984 年之前的愛滋病毒感染者的 B 型肝炎病毒合併感染盛行率大約是 20%。根據國內外的研究顯示，合併 B 型肝炎病毒感染的愛滋病毒感染者，發生急性肝炎和慢性肝炎併發症和因肝病致死的風險，較單純只有愛滋病毒感染的病患來得高。愛滋病毒感染治療藥物中 3TC、FTC 和 TDF（目前國內並無 FTC 單方藥物），是同時也具有抑制 B 型肝炎病毒複製的效果，故使用此類藥物可以減少急性肝炎發作和降低慢性肝炎併發症的風險。過去在國內，對於合併 B 型肝炎病毒感染的愛滋病毒感染者，開始使用往往僅含有一種對 B 型肝炎病毒具有抑制效果的 zidovudine + 3TC 或 abacavir + 3TC 的抗愛滋病毒藥物組合，可能導致 B 型肝炎病毒在治療過程中對於 3TC 產生抗藥性。自 2011 年 7 月起 TDF 被列為第一線用藥後，合併愛滋病毒與 B 型肝炎病毒感染者均可使用含 TDF 的處方，如 TDF/FTC（二合一或三合一複方，Truvada）或 TDF + 3TC，以降低 B 型肝炎病毒產生抗藥性的風險。（詳見第五章「愛滋病毒感染與病毒性肝炎合併感染之治療建議」）。

【治療效果不佳，無法達到抑制病毒複製時的用藥建議】

目前針對初次治療，使用疾管署規範含有四種藥物的單一顆的處方組合，除非是感染了多重抗藥病毒，否則只要病患定期服藥 1 到 2 個月後，血漿中病毒量往往較服藥前下降百倍到千倍之多；服藥到 24 週以後，血漿中病毒量應該都會低於 50 copies/mL。如果在服藥 24 週以後，病毒量仍然檢測得到，病人極可能沒有規則服藥，此時病毒亦極可能對於服



用中藥物產生抗藥性。此時，臨床醫師必須協同個案管理師和知悉病患病情的家人或朋友，一起了解病患的藥物遵囑性和可能影響遵囑性的原因。造成治療失敗的原因，可分成三大部分：

病人遵囑性不佳：可能影響遵囑性的合併症（如成癮物質濫用，精神健康障礙，神經認知障礙）；住處不穩定和其他社會心理因素；

忘了回診；中斷或間歇服用抗愛滋病毒藥物；抗病毒藥物的費用和可負擔性（即可能影響獲得或繼續治療的能力）；藥物不良反應；藥丸顆數和給藥頻率。

愛滋病毒的相關因素：由目前或過去的抗藥性測試發現被感染或產生抗藥性病毒株；之前的治療失敗；基於向性（tropism）或存在 HIV-2 感染 / 共同感染，造成對抗愛滋病毒藥物先天具有抗藥；較高的治療前愛滋病毒量（某些處方可能效果較差）。

抗愛滋病毒藥物處方相關的因素：不理想的藥物動力學（藥物吸收，代謝或對病毒所再處的穿透性）；不理想的抗病毒效果；對抗基因抗藥突變的門檻低；由於先前暴露於不理想的處方（例如，單一療法，兩個 NRTI 治療，或藥物的連續引入）而導致藥效降低；餐飲要求（影響吸收）；與其他藥物的相互作用與不良反應；處方錯誤。

再者，我們建議必須儘快抽血送疾病管制署 HIV 及新興感染症病毒實驗室（聯絡電話：02-27850513 ext. 406 或 412），或者送到台大醫院醫技系張淑媛老師（聯絡電話：02-23123456 ext. 66908），或者高雄榮民總醫院感染科蔡宏津醫師（聯絡電話：07- 3422121 ext 1540），進行抗藥基因測試，以便作為更換藥物的參考。

檢送抗藥檢驗的基本原則是，病患必須仍然還持續使用抗病毒藥物，或者停藥時間不能超過 4 個星期，否則以現有的檢驗工具可能無法檢測出對於目前所使用中抗病毒藥物的抗藥性；再者，如果病毒量低於 1,000 copies/mL，以目前的偵測工具，恐怕無法有效地偵測出抗藥基因。對於使用中的藥物組合，無法達到抑制病毒複製，並且病毒已經對於抗病毒藥物組合藥物中的一種或多種藥物產生抗藥基因的病患，臨床醫師計畫更改抗病毒藥物組合時，必須備齊抗藥性檢測的結果和在疾病管制署藥物申請單中載明病患目前使用中的藥物組合種類（如果能提供過去的藥物組合種類更好）後，將申請單寄到疾病管制署，以利專家審查（疾病管制署愛滋病毒抗藥性基因型檢測送驗注意事項及送驗單請見附錄 1-1 及 1-2）。如果，抗藥基因檢測顯示病毒只在反轉錄產生 M184V 位點突變，雖然該病毒已經對於 3TC 產生高度抗藥，但是，這種突變會增加病毒對於 zidovudine 或 TDF 的敏感度，因此 3TC 或 FTC 可以在慎選第三種藥物的情況下搭配 zidovudine 或 TDF 繼續使用。

設計新處方的關鍵因素：

1. 理想情況下，新的抗愛滋病毒治療方案應該包含至少兩種，最好是三種完全有效的藥物，基於病人的抗愛滋病毒藥物治療歷史，當下和以前的抗藥性測試，或新的作用機轉

(AI)。

2. 儘管存在抗藥性，某些抗病毒藥物可以保留作為救助方案的一部分：包括 NRTIs 或 PIs。其他藥物，因為繼續使用可能會導致抗藥性突變的積累，並危及同一類新藥的治療選擇，就不得不停藥。這些藥物可能包括 NNRTI，特別是 efavirenz，nevirapine，和 rilpivirine；和第一代 INSTIs：raltegravir (RAL) 或 elvitegravir。

3. 使用患者以前從未使用過的“新”藥物並不能確保藥物完全有效；相同類別的藥物之間存在交叉抗藥性的可能性。

4. 抗藥檢測應在患者仍在服用失敗的治療方案時，或停藥案 4 週內，而且患者的血漿中 HIV RNA >1,000 copies/ mL 時進行 (AI)（參見藥物感受性測試）。抗藥性是累積的，一些測定法僅檢測對 NRTI，NNRTI 或 PI 的抗性，但在使用 INSTIs 組合而治療失敗的患者中，需要 INSTI 抗藥檢測；對經歷融合抑製劑（fusion inhibitor）失敗 (AII)，與 CCR5 拮抗劑失敗 (BIII) 的患者進行額外的抗藥性測試也是可提供的（參見藥物耐受性測試）。

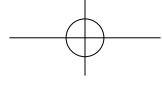
5. 停止或短暫中斷低病毒血症患者的抗愛滋病毒藥物治療，是不建議的。因為這可能導致愛滋病毒量迅速增加，減少 CD4 T 淋巴細胞，並增加臨床惡化的風險 (AI)。

6. 可選擇的有效藥物可能是現有藥物類別的新成員，例如，etravirine，darunavir，和 dolutegravir。也可以是具有獨特作用機制的藥物（例如，在未檢測到 CXCR4- 使用的病毒株使用 CCR5 拮抗劑 maraviroc，和一些研究性的 ARV 藥物）。

7. 越來越多的資料顯示，使用增強藥物動力學的 PI，加一種有效藥物或數種部分有效的藥物將會有效地降低大多數患者的病毒量。

8. 在存在某些抗藥基因突變的情況下，某些抗病毒藥物，如 dolutegravir，darunavir/ritonavir，和 lopinavir / ritonavir，需要每天給予兩次，而不是每天一次，以達到對抑制不太敏感的病毒的複製，所必需的較高藥物濃度。

目前國內可供選擇的第二線用藥，包括：etravirine、darunavir/ritonavir、dolutegravir、maraviroc（二線藥品的申請請參考疾病管制署全球資訊網專業版>傳染病介紹>第三類法定傳染病>人類免疫缺乏病毒感染>治療照護>醫事機構（醫院，藥局）>抗人類免疫病毒處方專業審查作業）。對於接受抗病毒治療效果不佳的病患，根據抗藥性基因檢測，必須使用這些第二線用藥的基本原則是，必須根據抗藥性的檢測結果，選用至少兩種以上（如果能合併三種有效的藥物，更好）依目前建議劑量服用仍然具有抑制病毒複製效力的藥物；千萬不要只選擇一種有效的藥物，因為這樣的用法，很快病毒會在對於新加入的藥物產生抗藥性，徒增後續治療的困難。其次，挑選這些所謂的第二線用藥時，必須留心藥物與藥物之間可能發生的交互作用。當然，如同新近開始使用藥物的病患一樣，醫療人員必須更加強病患的藥物遵囑性，因為如果先前治療失敗的原因未能改善，即便更換了更昂貴的新



藥，結果還是一樣的治療失敗。故於申請二線藥物前，請先確認病人之遵囑性。

病人治療效果不佳，無法達到抑制病毒複製時的用藥建議，請見表 1-10、病毒抑制失敗患者的抗反轉錄病毒選擇

如果所面對病患所感染的是多重抗藥性病毒，臨床醫師已經無法藉由抗藥性基因檢驗選擇任何一個有效的藥物組合時，我們並不建議停用所有的抗病毒用藥，原因是停用藥物後，病毒的複製增加，特別是野生株病毒複製超過抗藥病毒株，這樣一來，病患的病毒量很快地大量增加，CD4 淋巴球數的下降速度會超過仍繼續使用抗病毒藥物的患者。此時，除了繼續使用抗病毒藥物以外，臨床醫師應視需要，開始加入預防性的抗微生物藥物，作為初級或次級的預防，以降低伺機性感染的發生。再者，可以請教其他指定醫院的醫師是否可能有機會加入國際的藥物臨床試驗。

【特殊用藥族群】

一、靜脈藥癮者

感染愛滋病毒的靜脈藥癮者抗愛滋病毒藥物的使用時機，原則上和其他的病患應該沒有太大的差異；但是，靜脈藥癮者可能參加減害計畫，服用美沙冬。因此，選擇抗愛滋病毒藥物的種類，必須留心蛋白酶抑制劑與非核苷酸反轉錄酶抑制劑會降低美沙冬的血中濃度，造成使用的患者發生戒斷症候群。另外一個同樣重要的考量是，許多靜脈藥癮者無法定期返診、藥物遵囑性差、常合併慢性 C 型肝炎等，因此，臨床醫師決定用藥的時機必須謹慎；如果靜脈藥癮者不是在監獄中，臨床醫師最好能觀察多次返診的規律性，再決定用藥。

二、慢性 C 型肝炎（可同步參考本書第五章）

根據國內的許多研究發現，非藥癮者罹有 C 型肝炎病毒（hepatitis C virus；HCV）的盛行率約在 5~8%；但是靜脈藥癮者併有此肝炎病毒的盛行率在新近感染愛滋病毒者約 97%。併有慢性 C 型肝炎的愛滋病毒感染者較容易發生肝硬化與肝癌。因此，所有愛滋病毒感染者都應接受 C 肝病毒感染篩檢（AIII）。HCV 感染的高危險群應該每年和產生 HCV 感染風險事件時，接受 HCV 感染篩檢（AIII）。慢性 C 型肝炎的愛滋病毒感染者，應考慮同時治療 C 型肝炎。C 型肝炎的治療，依目前健保規範，必須由腸胃專科醫師或者診治愛滋病毒病患的感染科醫師處方。併用兩類的藥物時，必須提防兩類藥物的交互作用或加成药副作用。另外，有研究發現，在非干擾素處方的小分子 HCV 治療期間，合併 HCV/HBV 感染的患者，

觀察到 HBV 再活化。因此，所有開始接受 HCV 治療的患者都應該接受 HBV 檢測。而 HCV/HIV 合併感染者，如有活動性 HBV 感染（HBsAg 陽性），在開始前接受小分子的 HCV 治療之前，應先接受包括兩種具有抗 HBV 活性的 ART（AIII）。

也因此，慢性 C 型肝炎 / 愛滋病合併感染者，應篩查 HBV 感染：包括 HBsAg，HBsAb，與 HBcAb 總量或 IgG。對 HBV 感染無免疫力的人（HBsAb 陰性）應接受抗 B 肝疫苗接種（AIII）。

三、慢性 B 型肝炎（可同步參考本書第五章）

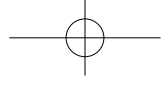
國內出生在 1984 年之前的愛滋病毒感染者，同時罹有 B 型肝炎病毒帶原的盛行率約 20%。慢性 B 型肝炎病毒感染，容易使愛滋病毒感染者發生急性肝炎發作、肝硬化及肝癌。在開始抗愛滋病毒治療之前，所有 HBsAg 陽性的患者應該測試定量的 HBV DNA 以確定 HBV 複製（replication）（AIII）。目前抗愛滋病毒的藥物中，有四種藥物同時具有治療 B 型肝炎和愛滋病毒，包括 3TC，FTC，TDF（目前國內並無 emtricitabine 單方藥物）和 TAF。值得注意的是治療愛滋病毒的 3TC 必須使用 300 mg。

根據法國的研究，單用 3TC 治療 B 型肝炎，經過 4 年以上的使用，B 型肝炎病毒對 3TC 產生抗藥的機會幾乎達 90%，因此為了減少 B 型肝炎病毒的抗藥性，對於 HIV 和 HBV 患者的抗愛滋病毒治療組合應該選擇（TAF 或 TDF）加（3TC 或 FTC）作為核苷酸反轉錄酶抑制劑（NRTIs）的骨架，再加上另一種抗病毒藥物機轉的處方（AI）。

若只考慮治療 B 型肝炎、暫時不治療愛滋病毒感染，可選擇的藥物僅有 adefovir 或 interferon。過去列為可選擇用以治療 B 型肝炎病毒感染的 entecavir，目前已有研究顯示它具有抑制愛滋病毒的能力（entecavir 最早開發的目的是為了抑制愛滋病毒感染複製），單一 entecavir 的治療確實引起愛滋病毒產生 M184V 抗藥作用，產生對 3TC 和 FTC 抗藥性。因此，目前已經不建議在尚未打算治療愛滋病毒感染的情況下，單獨使用 entecavir 治療 B 型肝炎病毒感染。

【抗結核病與抗愛滋病毒藥物併用的使用建議】（表 1-11，表 1-12）

臺灣屬於結核病中度負擔區；根據統計，臺灣的愛滋病毒感染者中，約有 5~10% 曾經或正發生結核病。Rifamycins 是結核病治療中十分重要的成分，但同時跟某些抗病毒藥物併用會有嚴重藥物動力學之藥物 - 藥物交互作用。Rifampin 是肝臟酵素 CYP450（大部分為 3A 及 2C 家族）系統、P-glycoprotein（P-gp）、及 uridine diphosphate glucuronosyltransferase（UGT）1A1 酵素中很強的誘導物質。而 rifabutin 及 rifapentine 是 CYP3A4 的受質及誘導物質。會影響 CYP 酵素系統的抗病毒藥物包含蛋白酶抑制劑（PI）、非核苷酸反轉錄酶抑制（NNRTI）劑、



嵌合酶抑制劑 (INSTI) 中的 elvitegravir 及 CCR5 拮抗劑 maraviroc。UGT1A1 經 rifampin 的誘導作用則會增加其受質 - 嵌合酶抑制劑 dolutegravir 及 raltegravir 的代謝。大部分核苷酸反轉錄酶抑制劑 (NRTI) 併用 rifamycins 不會有明顯藥物交互作用。為 P-gp 受質的 TAF，其濃度會因 rifampicin 而明顯減少，因此不適合併用。

抗結核藥物中的 rifampin 會增加肝臟酵素 CYP450 3A4 的活性，降低蛋白酶抑制劑 (除了 ritonavir 以外) 的血中濃度高達 80% 左右，容易導致愛滋病毒對於蛋白酶抑制劑產生抗藥性而可能造成病毒治療失敗。Rifabutin 對於 CYP450 的酵素系統，影響較 rifampin 來的小，其用於治療結核病的療效與 rifampin 一樣，但副作用則不同。它主要會引起白血球降低、皮疹和虹膜炎。Rifabutin 可以取代 rifampin，和蛋白酶抑制劑中的 lopinavir/ritonavir 併用，lopinavir/ritonavir 並不需要降低劑量。但是，ritonavir 是很強的 CYP450 抑制劑，它會增加 rifabutin (本身為 CYP450 的受質) 的血中濃度高達 4 倍之多而增加 rifabutin 的毒性。所以如果蛋白酶抑制劑必須與含有 ritonavir 的藥物合併使用，必須將 rifabutin 的藥物劑量降低為原劑量的 1/4 到 1/2，亦即 150 mg 隔日服用一次或者 150 mg 每日服用一次，以免因濃度過高增加 rifabutin 相關白血球減少、皮疹和葡萄膜炎 (uveitis) 等副作用的機會。

Rifampin 對於非核苷酸反轉錄酶抑制劑的影響較小。因此，結核病治療中的患者準備開始使用抗愛滋病毒藥物時，其首選是兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑，如：TDF/FTC、abacavir/3TC 或者 zidovudin/3TC 加上 efavirenz。美國疾病管制局建議 efavirenz 的每日用量要從 600 mg 增加至 800 mg。但是泰國和印度的藥物動力學和臨床研究都顯示，在體型較小的亞洲人，efavirenz 的每日用量可以維持在 600 mg，rifampin 並不會影響核苷酸反轉錄酶抑制劑的血中濃度。根據多個國家研究發現，efavirenz 代謝速度和 CYP2B6*516 的基因多型性有關；帶有 CYP2B6 G516T 和 CYP2B6 G516T 基因型的人，代謝 efavirenz 較慢，因此服用標準劑量 (600 mg) efavirenz 後，血中濃度較高。根據台大醫院近期針對 171 位愛滋病毒感染者的研究發現，國人帶有 CYP2B6 G516T 和 CYP2B6 G516T 基因型的比例，大約佔有四成。在 18 位病患，即便合併 rifampin (10 mg/kg) 使用，efavirenz 600 mg 仍然足夠達到抑制野生株病毒複製所需的 1,000 ng/ml 目標血中濃度。若病患無法耐受 efavirenz，或不適合使用例如懷孕第一孕期、對 efavirenz 過敏、精神疾患或小於三歲時，可選用 nevirapine 取代。由於 nevirapine 合併 rifampin 使用會造成 nevirapine 濃度下降 20~55%，若使用 nevirapine 前已經正在服用 rifampin，兩週的 lead-in period 可能會增高病毒抑制失敗的風險。因此若一定得使用 nevirapine，其劑量從開始治療即應使用 200 mg 每日兩次 (或者 400 mg 每日一次)。這兩者繼續併用時，必須謹慎追蹤愛滋病毒複製抑制的效果。也因 rifampin 會使 nevirapine 濃度降低，rifabutin 是使用 nevirapine 時首選的抗結核藥物。Rifabutin 和 efavirenz 併用時，efavirenz 會降低 rifabutin 的濃度，因此建議將 rifabutin 劑量增加為 450 mg。當病患無法耐受 efavirenz

或 nevirapine、發生嚴重副作用，或者病毒複製的控制不理想時（定義為：在使用前述抗愛滋病毒藥物組合規則服用四週後，血中愛滋病毒量未下降超過 10 倍以上；或者，在併用藥物組合達六個月，但是病毒量依然檢測得到〔高於 50~200 copies/mL〕），而必須把 efavirenz 或 nevirapine 的抗病毒藥物組合更換為以蛋白酶抑制劑為主的藥物組合時，此時 rifampin 必須隨同更換為 rifabutin。Rilpivirine 則因 rifampin 會降低其最低濃度的 80%，所以兩者不能併用，但能與 rifabutin 併用。

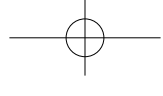
當 rifampin 併用嵌合酶抑制劑 dolutegravir 及 raltegravir 時皆須提高抗病毒藥物的劑量。Rifampin 會降低 raltegravir 最低濃度的 60%，因此建議增加劑量從 400 mg 一天兩次至 800 mg 一天兩次。Dolutegravir 的最低濃度則會被降低 72%，建議使用劑量為 50 mg 一天兩次（不宜 50 mg 一天一次）。若有懷疑嵌合酶抑制劑抗藥性，應考慮改用 rifabutin。Raltegravir 或 dolutegravir 跟 rifabutin 併用時則不須調整劑量。而 elvitegravir 不能併用 rifampin，也不建議併用 rifabutin，因 elvitegravir 及其藥物增強劑 cobicistat 濃度會被降低。CCR5 共受體拮抗劑 maraviroc（MVC）因合併使用 rifampin 或 rifabutin 時會降低 MVC 濃度而不能併用。

如果必須同時治療愛滋病毒感染和結核病，可以考慮使用有實際感染個案的研究顯示可行的處方（詳見表 1-11）。

當正在服用抗愛滋病毒藥物的病人被診斷結核病時，結核病治療應立即開始，而抗病毒藥物應經調整來減少跟結核病藥物之間的交互作用，來維持病毒抑制。對於已經接受抗愛滋病藥物六個月以上的感染者，如果病毒量仍然偵測得到，必須盡快檢測抗愛滋病毒的抗藥基因突變，和透過個管師協助加強藥物醫囑性，再選擇適當有效的抗愛滋病毒藥物及抗結核病藥物。

除了藥物的交互作用以外，愛滋病毒感染者在服用抗結核病藥物中的 rifampin 和 isoniazid 後，有研究發現：rifampin 和 isoniazid 生體可用率（bioavailability）會比患有結核病而非愛滋病毒感染者，或是僅感染愛滋病毒者來得低。這個臨床意義目前仍然不清楚。對於最佳結核病治療的時間，目前尚未有定論。有美國的觀察研究顯示，較長的服藥時間（9 個月）其復發的機會低於傳統建議的 6 個月的服藥時間，但仍缺乏隨機分組的臨床試驗比較服藥時間長短和治療成功率的關係。在更多研究的結果發表之前，美國目前建議無抗藥性結核病的愛滋病患應接受 6 個月的抗結核病治療。而治療後前 2 個月的痰液結核菌培養仍陽性者建議延長治療至 9 個月。在中樞神經系統被結核菌侵犯的病患，建議延長治療至 12 個月。結核性骨髓炎及關節炎的建議治療時間則是 9 個月。

【抗結核病與抗愛滋病毒藥物併用的時機】



合併抗愛滋病毒用藥時，要注意抗結核病藥物與抗愛滋病毒藥物之間的交互作用，而影響彼此用藥的選擇；藥物顆粒數目增加，容易造成結核病感染的病患用藥遵囑性的降低，同時造成結核病和愛滋病毒感染治療失敗。若愛滋病患被診斷結核病感染時未使用抗病毒藥，一般建議應先治療結核病再治療愛滋病，然而延後治療愛滋的時間過長則會讓免疫功能惡化，導致感染者再發生其他伺機性感染與死亡的機會大為增加。

近期有三個針對併有結核病與愛滋病毒感染的病患中進行的大規模臨床試驗，評估開始使用抗愛滋病毒藥物的時機。配合這些研究結果加上專家意見，抗愛滋病毒藥物開始使用的時機，依據結核病診斷時病患 CD4 淋巴球數值，可以粗分為兩個時機：（1）CD4 淋巴球數低於 50 cells/ μ l 的患者，在抗結核藥物開始的 2 星期內或最晚四周內即開始使用抗愛滋病毒藥物，可以降低死亡率。（2）如果病患的 CD4 淋巴球數高於 50 cells/ μ l，專家建議抗愛滋病毒藥物也應該在抗結核藥物使用後的 8 週內開始使用。不過，在抗結核藥物開始的 2 星期內開始使用抗愛滋病毒藥物的方式，免疫重建症候群發生的機會相較於在更晚開始使用抗愛滋病毒藥物的患者來得高，但是免疫重建症候群很少造成死亡。

患有多重抗藥或廣泛抗藥之結核病的愛滋病患者其死亡率很高，但目前最適合開始使用抗病毒藥物的時間仍未知。而同時患有結核性腦膜炎常有嚴種併發症及高死亡率。研究顯示立即使用抗病毒藥的病患比延後治療（抗結核菌開始治療 2 個月後）的病患具有明顯更高比率的嚴重副作用。所以在結核性腦膜炎病患提早使用抗病毒藥物時要特別小心。另外，所有同時患有愛滋病及結核病之孕婦，若可能應越早使用抗病毒藥物越佳，為了治療母親及預防周產期母嬰傳染。

結核病的治療過程中，為了加強患者的抗結核病藥物的服藥遵囑性，應建議患者加入地方衛生所之「都治計畫」，以確保結核病的治療效果。患者雖然規則地服用藥物，而且也初步達到症狀緩解的成效，但是有部分的患者，可能會發生病症惡化，再度出現發燒、淋巴腺腫、皮膚粟粒性結節、腦膿瘍等；胸部 X 光可能惡化。很可能還可以從臨床檢體中發現結核菌，但是這些結核菌對於使用中的抗結核藥物仍然具有敏感性。這些現象，目前被稱為免疫重建症候群。過去的觀察研究發現，這些現象並不僅限於愛滋病毒感染者才會發生，不過其發生率確實遠遠高於非愛滋病毒感染者，特別當他們同時接受抗愛滋病毒藥物時，發生機會尤其更高。免疫重建症候群發生的時間，通常是在抗愛滋病毒藥物和抗結核藥物併用後的 4 到 6 週內發生，時序上似乎和開始使用抗愛滋病毒藥物有關。因此，如前所討論，如非急迫的需要，專家建議應先治療結核病，因為結核菌可藉飛沫傳染，而且結核病具有較高的短期內的死亡率。待結核病治療穩定後，才開始抗愛滋病毒藥物治療。如此，可能降低免疫重建症候群的發生機率。

至於發生免疫重建症候群時最適合的處理方式，目前仍然不清楚。有些研究發現，病

症很嚴重時，可以考慮使用類固醇，要使用多大劑量或者使用多久，目前仍然不清楚。感染愛滋病毒併有結核病且接受抗結核病藥物治療者，目前已有部分研究支持類固醇的使用，類固醇可以持續使用 1 至 2 週（prednisolone, 1 mg/kg）。在非洲地區的研究發現，結核病併肋膜積水時，使用類固醇可以加速積水消失、體重增加、咳嗽減輕、胃口改善；但是，使用類固醇並沒有降低死亡率。至於在患有結核腦膜炎的愛滋病毒或非愛滋病毒感染患者中，在越南的研究發現，使用類固醇降低了死亡率，但是卻沒有明顯降低嚴重神經系統併發症的預後。值得注意的是，在前述非洲地區的研究中，使用類固醇合併抗結核病藥物治療結核病併肋膜積水時，造成較多人發生卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）。因此，如果使用類固醇處理免疫重建症候群，我們必須謹慎評估類固醇可能帶來的副作用。

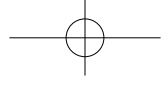
【免疫重建發炎症候群】

臨床的觀察研究發現，愛滋病毒感染者在接受抗愛滋病毒藥物治療後的一段時間，部分的病患會出現明顯的病理性的發炎變化，發生這種現象時往往出現在病患的病毒量已有明顯下降而淋巴球數開始回升，因此臨床專家稱之為免疫重建發炎症候群。例如前段文章中提到，結核病治療時發生的矛盾反應，推測也是屬於 IRIS 的現象。

免疫重建發炎症候群的發生頻率，根據幾個較大規模的觀察研究大約是 15~45%。解讀或比較不同研究的發生率時，最大的困難在於臨床研究人員對於這個現象仍缺乏一致的定義；再者，這些研究都是回溯性觀察，收納病患的組成都不相同；病患的淋巴球數開始接受抗愛滋病毒藥物治療後發生這些現象的風險也各異；研究所在地域性的差異也可能造成病患原本潛藏的病原後來造成病症的機會不相同；而研究的對象是針對所有開始接受的病患，或者是針對已經發生過伺機性感染，或者淋巴球數很低、潛在發生伺機性感染風險較高的族群。如果是針對已經發生過伺機性感染的族群，其發生率可能在 15~45% 之多，如果是針對所有開始接受抗愛滋病毒治療的所有病患大約是 15~25%。

目前免疫重建發炎症候群的定義，大致是針對愛滋病毒感染者開始接受抗愛滋病毒藥物組合，病毒量下降和淋巴球數上升之際，出現發炎性的臨床病症，但是我們必須首先排除藥物引起的過敏反應、排除新的病原感染，而且病患原先的伺機性感染已經在適當有效的治療下臨床病症已經獲得改善。當然這個定義本身並不是非常的精確，尚待未來更多的臨床和實驗室研究了解致病機轉後，再加入實驗室的診斷標準。

免疫重建發炎症候群的病症可能因人因病而異。最被經常提及會產生免疫重建發炎症候群的伺機性感染，包括：結核病、禽型分枝桿菌和隱球菌感染。病患被診斷患有這些伺機性感染，接受相關的抗微生物製劑治療後，病症改善；但是，再加上抗愛滋病毒藥物後，



可能再度出現發燒、淋巴腺腫大、肺炎、腹膜炎等病症，甚至出現神經系統的病變或惡化。這種現象也被稱為矛盾的免疫重建發炎症候群（paradoxical IRIS）。另外，有些病患初使用抗病毒藥物時並沒有跡象顯示發生伺機性感染，但是在開始使用抗病毒藥物的一段時間內（好發生在使用抗病毒藥物的 6 個月內），反而發生了伺機性感染。這種現象有人稱為 unmasking IRIS。例如，在結核病盛行率和發生率高的地區，研究人員發現不少的愛滋病毒感染者開始接受抗愛滋病毒藥物不久併發結核病。

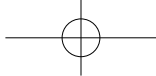
免疫重建發炎症候群的發生時機，大多是在開始接受抗愛滋病毒藥物的 3 個月內，不過，可能短至開始服藥的幾天內，也可能長達 1 年以後，大多數發生的時間都和抗愛滋病毒藥物開始的時機接近。對於這種免疫重建發炎症候群的發生原因，目前仍不清楚，觀察結果顯示：病患在接受抗愛滋病毒治療後病毒量下降、免疫功能逐日改善，過去潛在的感染此時可能因為免疫系統改善到足以產生發炎反應，或者病患已經接受伺機性感染的治療一段時間後，伺機性感染已經獲得適當的控制開始接受抗愛滋病毒治療，病原的抗原量大幅下降，病患體內的免疫系統改善到產生過度的發炎反應。免疫重建發炎症候群的發生危險因子，根據不同的研究，危險因子也都不同，大抵研究顯示病患開始接受抗愛滋病毒藥物時的淋巴球數越低，發生的機會越大；發生時通常病毒量也明顯下降；至於淋巴球數的上升量或者淋巴球數比值是否相關，不同研究間差異歧見仍大。

免疫重建發炎症候群發生後的處理方式，目前仍然缺乏一致的建議。在症狀輕微或中等者可以症狀性治療，或使用非類固醇抗發炎藥物；針對過度的發炎反應，使用類固醇可以有很好的治療效果。至於結核病及愛滋病的治療不應停止，因為此治療對病患長期的健康是必要的。

【參考文獻】

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. October 17, 2017;1-239. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
2. Sheng WH, Hsieh SM, Lee HC, et al. Fatal lactic acidosis in patients with advanced human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy in Taiwan. *Int J STD AIDS* 2004;15:249-53.
3. Ho YC, Shih TTF, Lin YH, et al. Osteonecrosis in patients with human immunodeficiency virus Type 1 infection in Taiwan. *Jpn J Infect Dis* 2007;60:382-6.
4. Sun HY, Hung CC, Lin PH, et al. Incidence of abacavir hypersensitivity and its relationship with HLA-B*5701 in HIV-infected patients in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:599-604.
5. Lo YC, Chen MY, Sheng WH, et al. Risk factors of incident diabetes mellitus among

- HIV-infected individuals receiving combination antiretroviral therapy in Taiwan: a case-control study. *HIV Med* 2009;10:302-9.
6. Lai CC, Hung CC, Chen MY, et al. Trends of transmitted drug resistance of HIV-1 and its impact on treatment response to first-line antiretroviral therapy in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1254-60.
 7. Wu PY, Hung CC, Liu WC, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected Taiwanese patients in the era of highly active antiretroviral therapy: prevalence and associated factors. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1001-9.
 8. Lee KY, Lin SW, Sun HY, et al. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic study of HIV-infected ethnic Chinese receiving efavirenz-containing antiretroviral therapy with or without rifampicin-based anti-tuberculous therapy. *PLoS One* 2014;9:e88497.
 9. Tsai MS, Hung CC, Liu WC, et al. Reduced bone mineral density among HIV-infected patients in Taiwan: prevalence and associated factors. *J Microbiol Immunol Infect* 2014;47:109-15.
 10. Lin KY, Cheng CY, Yang CJ, et al. Skin rash related to once-daily boosted darunavir-containing antiretroviral therapy in HIV-infected Taiwanese: incidence and associated factor. *J Infect Chemother* 2014;20:465-70.
 11. Wu PY, Chen MY, Hsieh SM, et al. Comorbidities among the HIV-infected patients aged 40 years or older in Taiwan. *PLoS One* 2014;9:e104945.
 12. Lin KY, Liao SH, Liu WC, et al. Cholelithiasis and nephrolithiasis among HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. *PLoS One* 2015;10:e0137660.
 13. Lee YC, Lin SW, Chen MY, et al. Presence of tablet remnants of nevirapine extended-release in stools and its impact on virological outcome in HIV-infected patients: a prospective cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0140574.
 14. Lin KY, Hung CC*. Clinical relevance of cross-reactivity between darunavir and trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *AIDS* 2015;29:2213-4.
 15. Wang JY, Sun HY, Wang JT, et al. Nine- to twelve-month anti-tuberculosis treatment is associated with a lower recurrence rate than 6-9-Month treatment in human immunodeficiency virus-infected patients: a retrospective population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2015;10:e0144136.
 16. Huang YS, Chang SY, Sheng WH, Sun HY, Lee KY, Chuang YC, Su YC, Liu WC, Hung CC*, Chang SC. Virological response to tenofovir disoproxil fumarate in HIV-positive patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus coinfection in an area hyperendemic for hepatitis B virus infection. *PLoS One* 2016;11:e0169228.
 17. Lai CC, Liu WC, Fang CT, et al. Transmitted drug resistance of HIV-1 strains among individuals attending voluntary counselling and testing in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:226-34.
 18. Chang SY, Lin PH, Cheng CL, et al. Prevalence of integrase strand transfer inhibitors (INSTI) resistance mutations in Taiwan. *Sci Rep* 2016;6:35779.
 19. Wu PY, Cheng CY, Liu CE, et al. Multicenter study of hepatotoxicity and skin rash in antiretroviral-naïve HIV-positive patients initiating non-nucleoside reverse transcriptase



- inhibitor plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in Taiwan. *PLoS One* 2017;12:e0171596.
20. Huang YS, Chan CK, Tsai MS, et al. Kidney dysfunction associated with tenofovir exposure in HIV-1-infected Taiwanese patients. *J Microbiol Immunol Infect* 2017;50:595-603.
21. Huang SH, Lin SW, Chang SY, et al. Prediction of plasma efavirenz concentrations among HIV-positive patients taking efavirenz-containing combination antiretroviral therapy. *Sci Rep* 2017;7:16187.
22. Tsai MS, Chang SY, Kuo CH, et al. Treatment response to switch regimens of unboosted atazanavir in combination with tenofovir and lamivudine in HIV-1-infected patients who had achieved virological suppression: a therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic study. *J Microbiol Immunol Infect* 2017;50:789-797.

表 1-1、臺灣現有的核苷酸反轉錄酶抑制劑 (Nucleoside/nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors; NRTIs)

藥品學名 (簡稱)	Zidovudine (ZDV)	Lamivudine (3TC)	Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Abacavir (ABC)	Tenofovir alafenamide (TAF)
藥品商品名 劑型	Retrovir® 100 mg 膠囊 或 合併 lamivudine 成 為 Combivir®	Epivir® 150 mg 藥片 或 合併 abacavir 成 為 Kivexa® 複方；合併 zid- ovudine 成為 Combivir®	Viread® 300 mg 藥片 或 合併 emtricitabine 成為 Truvada® 複 方。	Ziagen® 300 mg 藥片 或 合併 lamivudine 成 為 Kivexa® 複方。	Vemlidy® 25 mg 藥片 或 10 mg 合併 emtricitabine / cobicistat/Elvitegravir 成為 Genvoya® 複方。
每日劑量	300 mg 一天二次； 200 mg 一天三次； 使用 Combivir® 複 方，一次一顆，一 天二次。	150 mg 一天二次，或 300 mg 一天一次； 使用 Kivexa® 複方一天一 顆一次。使用 Combivir® 複方，一次一顆，一天 二次。	300 mg 一天一次； 使用 Truvada® 複方一天一顆一次。	300 mg 一天二次，或 600 mg 一天一次； 使用 Kivexa® 複方一天一顆 一次。	25 mg 一天一次， 使用 Genvoya® 複方一天一 顆一次。
常見副作用	貧血、白血球降低、 腸胃不適、乳酸代 謝性酸中毒 (lactic acidosis) 等。	鮮少發生副作用。	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。	過敏反應 (可能致命)：發 燒、皮疹、嘔吐、疲憊、 咽喉痛、喘等。乳酸代謝 性酸中毒。	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)。
注意事項			建議每一年追蹤腎功能。對於已經 發生腎功能異常，或者併用其他具 腎毒性藥物的患者，須留心追蹤。	如發生過敏反應，應儘速 找照顧愛滋病患的醫師求 診。如果病情需要，必須 繼續或重新使用，應謹慎 追蹤。	

註一：Stavudine (d4T)、didanosine (ddI)、Zalcitabine (ddC) 已經不被建議使用，因此不再介紹。

表 1-2、臺灣現有的非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors; NNR-TIs)

藥品學名 (簡稱)	Nevirapine (NVP)	Efavirenz (EFV)	Rilpivirine (RPV)	Etravirine (ETR)
藥品商品名	Viramune [®]	Stocrin [®]	Edurant [®]	Intelence [®]
劑型	200 mg 藥片	600 mg 藥片	25 mg 藥片	100 mg 藥片
每日劑量	初期使用，200 mg 藥片，一天一次； 二星期後增加為一天二次，或二顆 一次服用 (後者在治療初期較不建 議)。	600 mg，睡前服用。	25 mg，一天一次，和食物併用	200 mg，一天二次， 餐後服用
常見副作用	皮疹、肝功能異常、藥物性肝炎等。	皮疹、肝功能異常、中樞神經系統症狀 (頭暈、嗜 睡、作夢、注意力不集中、幻想、失憶等)。	憂鬱、頭痛、失眠、紅疹 (較 EFV 發生率低)	一、皮疹或過敏反應 二、腸胃不適和噁心
注意事項	一、皮疹發生的機會較其他藥物高 而且嚴重。好發於開始使用後 2-3 週 內；如果皮疹有惡化、發燒、皮膚、 口腔或生殖器起水泡、潰瘍時 (Ste- vens-Johnson syndrome)，儘速就醫， 停用該藥。 二、肝功能異常、藥物性肝炎。未 曾接受過抗病毒藥物治療的感染者， 如果開始接受含有 nevirapine 的藥物 組合之前，男性感染者的 CD4 高於 400 cells/ μ l，女性的 CD4 高於 250 cells/ μ l 時較容易發生藥物性肝炎。	一、此藥在動物實驗中引致畸胎，因此，不可用 於懷孕婦女或打算懷孕的婦女。 二、皮疹。如果皮疹有惡化現象、發燒、皮膚、 口腔或生殖器起水泡、潰瘍 (Stevens-Johnson syn- drome) 時，儘速就醫，並通知自己的醫師停止服 用該藥。 三、為減少副作用，此藥建議睡前服用。 四、肝功能異常、藥物性肝炎。 五、中樞神經系統症狀，會逐漸改善，但仍有 1-2% 的人會持續。	一、病毒量超過 100,000 copies/ml 或 CD4 淋巴球數量小於 200 用 RPV 治療失敗率較高，不建議在此類患 者使用。 二、避免和制酸劑、胃潰瘍藥： proton pump inhibitor 併用，會降低 RPV 藥物濃度。RPV 與 H2 blocker 要分開使用。 三、避免併用抗癲癇藥 (phenytoin、 phenobarbital、oxcarbazepine) 或 rifampin、rifabutin	etravirine 並不影響美 沙冬的濃度
對於美沙冬 血中濃度的 影響	會造成美沙冬的濃度明顯下降，可 能引起戒斷症候群；美沙冬劑量必 須增加。	美沙冬的濃度下降 60% 可能引起戒斷症候群；美 沙冬的劑量必須調整增加。	美沙冬的濃度下降 26%，需注意可 能引起戒斷症候群	
其它		以下藥物應避免併用 efavirenz，或應謹慎觀察： (一) 抗組織胺 (抗過敏)：astemizole (Hisma- nol)、terfenadine (Teldane)。 (二) 腸胃藥：cisapride (Prepulsid)。 (三) 精神用藥：midazolam (Dormicum)、tri- azolam。 (四) 參角鹼：dihydroergotamine。	在健康志願受試者由 EFV 轉換為 RPV 會導致 RPV 的 Cmin 下降達 25%、影響持續四週。但有小型研 究顯示病毒量控制良好的 HIV 感染 者由 EFV 轉換為 RPV 均可持續控 制病毒量。	

表 1-3、臺灣現有的蛋白酶抑制剂 (Protease Inhibitors; PIs)

藥品學名	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV)	Ritonavir (RTV)
藥品商品名	Kaletra®	Reyataz®	Prezista®	Norvir®
劑型	錠劑型，每顆內含 LPV/r 200/50 mg	150 mg; 200 mg 膠囊	>400 mg; 600 mg 錠劑 (600 mg 為第二線用藥)	100 mg 膠囊
每日劑量	錠劑劑型每次二顆，一日二次。未曾接受過抗病毒藥物治療的感染者，可以使用一天一次，一次四顆。	300 mg 與 RTV (100 mg) 併用，每日一次； 400 mg 單獨使用，每日一次 注意事項：如果併用 TDF、EFV 須使用 ATV/r (300 mg/100 mg) 併用，每日一次。	初次服藥：800 mg 與 RTV (100 mg) 併用，每日一次。 具有 DRV 相關抗藥性 (V11I, V32L, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V)：600 mg 與 RTV (100 mg) 併用，每日兩次。 具有抗藥性但非 DRV 相關抗藥性：比照初次服藥用法。	目前並不建議 RTV 單獨使用。因為藥物動力學的因素，RTV 目前都以每日 100~400 mg 和其他蛋白酶抑制剂併用，藉以增加其他蛋白酶抑制剂的血中濃度。
食物的影響	吸收並不受食物影響。	和食物併用可增加生體可用率，避免和制酸劑併用。	和食物併用可增加生體可用率	和食物併用可以增加生體可用率。
保存	不需放置於冰箱中冷藏。	室溫。	室溫	放置於冰箱中冷藏。
常見副作用	腸胃不適、腹瀉、嘔吐。 倦怠。 肝功能異常。 血糖上升。 血脂肪上升。 脂肪分佈改變症候群。 可能會引起血友病人容易出血。	膽紅素上升。 部分使用者心电图顯示 PR 延長。 血糖上升。 脂肪分佈改變症候群。	皮膚疹 (DRV 內含 sulfonamide 成分因此必須使用前詢問是否曾對於磺胺藥物有過敏現象；使用後必須留意有發生 Stevens-Johnson syndrome 的風險)。 腹瀉、嘔吐。 頭痛。 血脂肪上升。 肝功能異常。 血糖上升。 脂肪位移症候群。 可能會引起血友病人容易出血。	腸胃不適、腹瀉、嘔吐。 口唇、四肢發麻。 血糖上升。 血脂肪上升。 脂肪分佈改變症候群。 可能會引起血友病人容易出血。
對於美沙冬 (methadone) 血中濃度的影響	美沙冬濃度下降 53% 可能引起戒斷症候群；美沙冬劑量必須調整增加。	互不受影響。	DRV 和 RTV 併用，美沙冬的劑量必須調整增加。	美沙冬的濃度下降 37% 可能引起戒斷症候群；美沙冬劑量必須調整增加。

藥品學名	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV)	Ritonavir (RTV)
注意事項	以下藥物應避免與 LPV/r 併用，或應謹慎觀察： 一、降血脂藥：simvastatin (Zocor)、lovastatin (Delipic)。 二、抗結核藥：rifampin。 三、抗組織胺 (抗過敏)：astemizole (Hismanol)、terfenadine (Teldane)。 四、腸胃藥：cisapride (Prepulsid)。 五、神經系統用藥：pimozide。 六、精神用藥：midazolam (Dormicum)、triazolam。 七、參角鹼：dihydroergotamine。 八、抗心律不整藥：amiodarone、flecainide、quinidine。 九、胃潰瘍藥：proton pump inhibitor。	以下藥物應避免與 ATV 併用，或應謹慎觀察： 一、降血脂藥：simvastatin (Zocor)、lovastatin (Delipic)。 二、抗結核藥：rifampin。 三、抗組織胺 (抗過敏)：astemizole (Hismanol)、terfenadine (Teldane)。 四、腸胃藥：cisapride (Prepulsid)。 五、神經系統用藥：pimozide。 六、精神用藥：midazolam (Dormicum)、triazolam。 七、參角鹼：dihydroergotamine。 八、抗心律不整藥：amiodarone、flecainide、quinidine。 九、草藥：St. John's Wort。	以下藥物應避免與 DRV/r 併用，或應謹慎觀察： 一、降血脂藥：simvastatin (Zocor)、lovastatin (Delipic)。 二、抗結核藥：rifampin。 三、抗組織胺 (抗過敏)：astemizole (Hismanol)、terfenadine (Teldane)。 四、腸胃藥：cisapride (Prepulsid)。 五、神經系統用藥：pimozide。 六、精神用藥：midazolam (Dormicum)、triazolam。 七、參角鹼：dihydroergotamine。 八、抗心律不整藥：amiodarone、flecainide、quinidine。 九、草藥：St. John's Wort。	以下藥物應避免與 RTV 併用，或應謹慎觀察： 一、降血脂藥：bepridil。 二、降血脂藥：simvastatin (Zocor)、lovastatin (Delipic)。 三、抗結核藥：rifabutin。 四、抗組織胺 (抗過敏)：astemizole (Hismanol)、terfenadine (Teldane)。 五、腸胃藥：cisapride (Prepulsid)。 六、神經系統用藥：clozapam (Rivotril)、pimozide。 七、精神用藥：midazolam (Dormicum)、triazolam。 八、參角鹼：dihydroergotamine。 九、抗心律不整藥：amiodarone、flecainide、propafenone、quinidine。

表 1-4、臺灣現有的嵌合酶抑制劑 (Integrase Inhibitors; INSTIs)

藥品學名	Raltegravir (RAL)	Elvitegravir (EVG)	Dolutegravir (DTG)
藥品商品名	Isentress [®]	Genvoya [®] 中的成分之一，目前臺灣無單方藥品。	Tivicacy [®]
劑型	400 mg 錠劑	Genvoya [®] : (EVG 150 mg + COBI 150 mg + FTC 200 mg + TAF 10 mg) 錠劑	50 mg 錠劑
每日劑量	400 mg 每日二次。	一天一次	一天一次
食物的影響	可不考慮食物因素	需與食物一起服用	可不考慮食物因素
保存	室溫	室溫	室溫
常見副作用	噁心、頭痛、腹瀉、發燒、CPK 上升	噁心，腹瀉，憂鬱及自殺傾向（少見，通常較易發生於原本就有精神疾病的患者）	過敏反應如紅疹及全身癢狀，肝功能異常，失眠，頭痛，憂鬱及自殺傾向（少見，通常較易發生於原本就有精神疾病的患者），DTG 可能讓 serum creatinine 上升但實際上不影響 GFR。

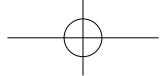


表 1-5、成人開始使用抗愛滋病毒藥物治療的參考時機

臨床分類	建議
感染者不論 CD4 淋巴球數為何，診斷後即治療。	在和病患討論治療的藥物選擇種類與服藥遵囑性的重要後，應該開始給予抗病毒藥物。

註一：在用藥建議中，對於選擇開始用藥的時機，臨床醫師應詳細告知病患藥物的種類和服用方式、使用藥物的優點和缺點，並尊重病患是否有服藥的意願，瞭解病患是否已經準備好開始服藥，瞭解病患是否有相關影響用藥遵囑性因素需要解決等等。

註二：不論是否開始使用藥物，臨床醫師仍應持續提供衛教諮詢，特別是安全性行為、清潔針具和美沙冬替代療法等，以減少傳播愛滋病毒與性病，降低病患感染抗藥病毒的風險。

註三：愛滋病相關伺機性感染或腫瘤列表

Candidiasis of bronchi, trachea, or lungs 念珠菌症（支氣管、氣管、或肺）	Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary 組織胞漿菌症（散佈性或肺外部位）	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection, extrapulmonary 肺外結核
Candidiasis, esophageal 念珠菌症（食道）	Isosporiasis, chronic intestinal (greater than 1 month' s duration) 等孢子蟲症（慢性腸炎）（一個月以上）	<i>Mycobacterium</i> , other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary 其他種類或未確定種類的分枝桿菌引起的散佈性或肺外部位感染
Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary 珠狀孢子蟲病（散佈性或肺外部位）	Kaposi' s sarcoma 卡波西氏肉瘤	Pneumonia, recurrent (more than one episode in a 1-year period) 一年之內復發的肺炎
Cryptococcosis, extrapulmonary 隱球菌症（肺外）	Lymphoma, Burkitt' s (or equivalent term) 勃克氏淋巴瘤	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia 肺囊蟲肺炎
Cryptosporidiosis, chronic intestinal (greater than 1 month' s duration) 隱孢子蟲症（慢性腸炎）（一個月以上）	<i>Talaromycosis marneffei</i> infection, disseminated or extrapulmonary 青黴菌感染（散佈性或肺外部位）	Progressive multifocal leukoencephalopathy 進行性多發性白質腦病變
Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes) 巨細胞病毒症（肝臟、脾臟或淋巴結以外）	Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term) 淋巴瘤（免疫芽細胞）	Salmonella septicemia, recurrent 沙門氏菌血症（再發性）
Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision) 巨細胞病毒性視網膜炎	Lymphoma, primary, of brain 淋巴瘤（腦部之初發性）	Toxoplasmosis of the brain 腦部弓蟲症
Encephalopathy, HIV-related 愛滋病毒性腦病變	<i>M. avium</i> complex or <i>M. kansasii</i> , disseminated or extrapulmonary 散佈性或肺外部位禽型分枝桿菌群或堪薩斯分枝桿菌感染	Wasting syndrome due to HIV HIV 引起的消耗性症候群
Herpes simplex infection: chronic ulcer(s) greater than 1 month' s duration); or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis 單純性疱疹病毒感染：慢性潰瘍（一個月以上）或支氣管炎、肺炎及食道炎	<i>M. tuberculosis</i> infection, pulmonary (plus CD4<200 cells/ μ l) 肺結核（且 CD4<200 cells/ μ l）	Cervical cancer, invasive 侵犯性的子宮頸癌

表 1-6、抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範

第一線推薦處方 (Recommended First Line)
TDF/FTC/EFV (Atripla[®]) TDF/FTC/RPV (Complera[®]) ABC/3TC/DTG (Triumeq[®]) TAF/FTC/Cobi/EVG (Genvoya[®])
第一線替代處方 (Alternative First Line)
AZT/3TC + EFV AZT/3TC/NVP or AZT/3TC + NVP [IR or XR] AZT/3TC + RPV AZT/3TC + LPV/r AZT/3TC + ATV(300 mg)/ritonavir (100 mg) AZT/3TC + DRV(800 mg)+ ritonavir (100 mg) AZT/3TC + RAL AZT/3TC + DTG (50 mg) AZT/3TC + MVC ABC/3TC + EFV TDF/FTC + NVP[IR or XR] TDF + 3TC + NVP [IR or XR]
第二線處方
處方藥價在 15,500 元 / 月以上或含 ETR、DRV (1,200 mg)/ritonavir (200 mg) 及 DTG (100 mg) 之處方組合
注意事項： 一、本規範將依預算核給、藥品上市及藥價調整情形適時檢討。 二、斜線 / 表示複方，（數字）表示每日劑量。各藥品成分簡稱、學名及商品名之對照表如後附。 三、若無醫療相關使用禁忌，優先使用「第一線推薦處方」。第一線推薦處方須為（含）複方、每日服用一次、WHO/DHHS/EACS 優先推薦且藥價在 13,999 元 / 月以下者。 四、本規範中「第一線替代處方」僅列出常用處方組合，其他藥價低於 15,500 元 / 月之處方組合，使用前皆無須專業審查。 五、本規範中「第二線處方」，及通過審查後每次變更處方超過前次處方費用之處方組合，使用前皆須提出專業審查（依據「抗人類免疫缺乏病毒處方審查作業」之流程辦理）。 六、疾病管制署不給付 CCR5 趨性試驗之檢驗及相關費用。 七、個別藥物之適用狀況，請參考專業學會建議。

表 1-7、臺灣已上市的單錠處方（single-tablet regimens; STR）比較表

	nNRTI-based		INSTI-based	
	Atripla® 亞翠佩	Complera® 康普萊	Triumeq® 三恩美	Genvoya® 捷扶康
Backbone	TDF 300 mg FTC 200 mg	TDF 300 mg FTC 200 mg	ABC 600 mg 3TC 300 mg	TAF 10 mg FTC 200 mg
Base	EFV 600 mg	PPV 25 mg	DTG 50 mg	EVG 150 mg COBI 150 mg
外觀與尺寸大小	20 x 10.4 mm	19.5 x 9.5 mm	22 x 11 mm	19 x 8.5 mm
服用方式	空腹（建議睡前）。	隨餐且不可與任何制酸劑併用，尤其是 PPI。	空腹或隨餐皆可，不可與多價陽離子藥物同時服用，應於服用多價陽離子藥物的 2 小時前或 6 小時後給予。	隨餐（吸收較好）。不可與多價陽離子藥物同時服用，宜錯開 4 小時
可能副作用	腎功能受損（包括 Fanconi 症候群），骨質疏鬆，皮疹，精神症狀（憂鬱，自殺意念，妄想），神經症狀（頭暈，失眠，異常作夢）。	腎功能受損（包括 Fanconi 症候群），骨質疏鬆，憂鬱疾患。	過敏反應，心血管疾病風險，憂鬱，頭痛，失眠，疲倦。	噁心，腹瀉，頭痛，暈眩，不正常作夢，皮疹，疲倦。骨質疏鬆及腎功能受損（發生率較 TDF based 藥物低，但仍須注意風險）
特殊不良反應	QTc 間期延長，乳酸中毒及嚴重肝腫大與脂肪變性，血脂肪檢測數值之變化。	乳酸中毒及嚴重肝腫大與脂肪變性。	血清肌酸酐之變化，乳酸中毒與嚴重肝臟腫大，帶有 HLA-B*5701 對偶基因的患者對 ABC 產生過敏反應的風險較高。	血清肌酸酐之變化、血脂肪檢測數值之變化。
FDA 核准時間	2006	2011	2014	2015
臺灣食藥署核准時間	2010	2015	2015	2017

* 副作用及不良反應摘自各藥品仿單：Atripla（衛署藥輸字第 025205 號），Complera（衛部藥輸字第 026602 號），Triumeq（衛部藥輸字第 026518 號），Genvoya（衛部藥輸字第 027001 號）。

** B 型肝炎病患停止使用任一 STR 均需注意可能出現嚴重的 B 型肝炎急性惡化。

表 1-8、其他不建議作為未曾接受過抗愛滋病毒藥物治療者的初始處方

抗愛滋病毒藥物組合	不被建議列為首選藥物組合的原因	這種組合在某些特殊狀況可以使用
ABC + 3TC + ZDV 三種非核苷酸反轉錄酶抑制劑組合	抑制病毒複製的療效較差。	當含蛋白酶抑制劑或非核苷酸反轉錄酶抑制劑可能帶來無法忍受的副作用，或嚴重藥物交互作用疑慮時。
d4T + 3TC 兩種非核苷酸反轉錄酶抑制劑作為抗愛滋病毒藥物組合的骨幹	明顯的藥物毒性，包括脂肪萎縮、周邊神經炎、乳酸過多，包括可能有症狀而且致命的乳酸血症、肝脂肪鬱滯和胰臟炎。	當其他首選或次選核苷酸反轉錄酶抑制劑組合不能使用時。

註：這些抗愛滋病毒藥物組合，就抑制病毒的效果或安全性，較目前的首選或替代建議的組合較差。因此，除非無法選用表 1-6 的組合，否則並不建議使用。

表 1-9、不應合併使用的抗愛滋病毒藥物組合

抗愛滋病毒藥物組合	原因	例外
單一或二種核苷酸反轉錄酶抑制劑組合	對於抗愛滋病毒複製的效果差，容易產生抗藥性。	無例外。
三種核苷酸反轉錄酶抑制劑組合	ABC + 3TC + TDF 和 ddI + 3TC + TDF 的組合對於抗愛滋病毒複製的效果差，容易產生抗藥性。	ABC + 3TC + ZDV 和 TDF + 3TC + ZDV 可能在某些治療前血中病毒量低且無抗藥性的病患可考慮使用。
ddI + d4T	增加藥物毒性：周邊神經炎、胰臟炎和乳酸代謝中毒 (lactic acidosis)；可能致命。	除非無其他選擇，而且評估後好處多於壞處時才考慮使用這個組合當作抗愛滋病毒藥物治療的骨幹。
在懷孕婦女或者極有可能懷孕的婦女使用 EFV	有致畸胎的風險。	無例外。
d4T + ZDV	可能互相拮抗。	無例外。
ddI + TDF	一、治療失敗機會高。 二、快速產生抗藥基因突變。 三、潛在發生 CD4 下降的風險。	無例外。

表 1-10、病毒抑制失敗患者的抗反轉錄病毒選擇

臨床情境	失敗的藥物組合	抗藥性考量	新處方選擇 ^{1,2}	目的
首選處方失敗	NNRTI + 2NRTIs	最可能對 NNRTI +/- 3TC + FTC 抗藥 (例如, NNRTI 突變 +/- M184V/I, 而沒有對其他 NRTIs 抗藥) ³	Boosted PI + 2 NRTIs (至少要一種有效) (AII); 或 INSTI + 2NRTIs (如果, 只有一種 NRTIs 是完全有效的, 或病人的服藥順從性是重要考量, 那 DTG 是優於 EVG 或 RAL) (AII); 或 Boosted PI + INSTI (AIII)	病毒再抑制
	Boosted PI + 2NRTIs	最可能是沒有抗藥性, 或只對 3TC 和 FTC 抗藥 (例如, M184V/I, 而沒有其他的 NRTIs 抗藥) ³	繼續相同的處方 (AII); 或 另一種 boosted PI + 2NRTIs (至少要有一種有效) (AII); 或 INSTI + 2NRTIs (至少要有一種有效) (如果只有一種 NRTIs 是完全有效, 或病人的服藥順從性是重要考量, 那 DTG 是優於 EVG 或 RAL) (AII); 或 Boosted PI + INSTI (BIII)	病毒再抑制
	INSTI + 2NRTIs	3TC 或 FTC (例如, 只有 M184V/I, 沒有對其他 NRTIs 抗藥) ³ 沒有 INSTI 抗藥性 EVG 或 RAL +/- 3TC 或 FTC (例如, INSTI 變異 +/- M184V/I, 而沒有對其他的 NRTIs 抗藥性) ³ 對第一線 DTG 產生抗藥性是很少的	Boosted PI + 2 NRTIs (至少要一種有效) (AII); 或 DTG + 2NRTIs (至少要一種有效) (AII); 或 Boosted PI + INSTI (BIII) Boosted PI + 2 NRTIs (至少要一種有效) (AII); 或 DTG ⁴ 一天兩次 (如果對 DTG 具有感受性) + 2 active NRTIs (AII); 或 DTG ⁴ 一天兩次 (如果對 DTG 擁有感受性) + boosted PI (AIII)	病毒再抑制
二線處方失敗與其他	藥物抗藥性中有有效 的治療選擇	使用過去與現在的基因學與型態學抗藥性檢測, 與過去使用過的抗愛滋病毒藥物處方, 決定新的處方組合	至少兩種, 最好三種, 完全有效的藥物 (AD) 如果沒有其他選擇, 部分有效的藥物也可以使用 考慮使用不同作用機轉的抗病毒藥物	病毒再抑制
	多重抗藥性, 只剩少許的治療選擇	使用過去與現在的基因學與型態學抗藥性檢測, 作為治療依據 如欲使用 maraviroc, 須檢附 CCR5 趨性試驗報告 (viral tropism assay) 如果需要, 照會抗藥性專家	盡可能依據抗藥性檢測, 找出有效或部分有效的處方 考慮使用不同作用機轉的抗病毒藥物 如果有機會, 考慮讓病人進入臨床試驗用藥 不建議停止抗病毒用藥 (ARVs)	如果可能, 追求病毒再抑制; 否則, 就近可能降低病毒量與提升 CD4 細胞數

以前治療過的人，懷疑有抗藥性，但是沒有充份完整的ART治療資料與抗藥性試驗報告	不知	如果可能，取得病歷資料 抗藥性測試可能有助於得到過去的抗藥性資訊，即使病人已經停藥。只要記得，在沒有藥物服用的狀態下，抗藥性的突變基因可能偵測不出來	考慮重新使用舊處方，並在重新服藥後 2-4 週檢測病毒量與抗藥性檢測 如果沒有過去使用的 ARV 處方，考慮選用高抗藥門檻的處方（例如，DTG 與 / 或 boosted DRV)	病毒再抑制
---	----	---	---	-------

¹ 沒有足夠資料建議，出現 M184V/I，是否繼續使用 3TC 或 FTC

² 當一位 HIV/ HBV 共病的患者需要更改 ARV 處方，新的抗愛滋病毒藥物處方中，必須繼續使用治療 HBV 的處方。因為停止治療 HBV，可能因為 HBV 的再活化而造成嚴重的肝細胞傷害。

³ 如果其他 NRTI 抗藥性突變存在，用抗藥性的結果來選擇新處方的 NRTI

⁴ 對 DTG 的反應基於 INSTI 突變的種類和數量

關鍵字縮寫：3TC = lamivudine; ART = antiretroviral therapy; ARV = antiretroviral; CD4 = CD4 T lymphocyte; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabine; HBV = hepatitis B virus; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; RAL = raltegravir

表 1-11、國內抗結核病藥物與抗愛滋病毒藥物組合的使用建議

抗結核病藥	抗愛滋病毒藥物 (NRTI)	抗愛滋病毒藥物 (3 rd agent)	注意事項
Rifampin (10 mg/kg) +INH + EMB + PZA	Abacavir + lamivudine 或 Kivexa Tenofovir + lamivudine 或 Truvada Zidovudine + lamivudine 或 Combivir	Efavirenz (一天一次, 600 mg) Raltegravir (一天兩次, 800mg) Dolutegravir (一天兩次, 50 mg)	1. 大醫院初步的藥物動力學研究, 600 mg efavirenz 可以在併用 rifampin 時, 仍能達到抑制野生株 (wild type) 的愛滋病毒複製。並不需增加 efavirenz 劑量。Combivir 所含的 zidovudine 有貧血和白血球下降的副作用, 併用抗結核藥物時必須謹慎。因為口服耐受性也較 TDF + lamivudine、TDF/emtricitabine (Truvada) 和 Kivexa 差。因此我們建議針對合併感染的患者, 核苷酸反轉錄酶抑制劑的選擇, 優先考慮使用 tenofovir + lamivudine、Truvada 或 Kivexa。 2. Rifampin 不建議和 PIs, ETR, RPV, EVG/COBI 或 TAF 併用。 3. 併用 rifampin 時 raltegravir 濃度會降低, 因此需增加使用劑量至 800 mg BID。 4. 併用 rifampin 時 dolutegravir 濃度會降低, 因此需增加使用劑量, 若 rifampin 併用 Triumeq 1 顆 QD, 間隔 12 小時需額外增加 dolutegravir 50 mg HS。
Rifabutin (150 mg, 隔日一次) + INH + EMB + PZA	Abacavir + lamivudine 或 Kivexa Tenofovir + lamivudine 或 Truvada Zidovudine + lamivudine 或 Combivir	Atazanavir (300 mg) / Ritonavir (100 mg), 一天一次	含有 ritonavir 的處方, 會增加血中 rifabutin 濃度達四倍之多, 因此, rifabutin 用於治療結核病的劑量由 300 mg 降低為隔日服用 150 mg, 或者 150 mg 每日使用一次。
Rifabutin (150 mg, 隔日一次) + INH + EMB + PZA	Abacavir + lamivudine 或 Kivexa Tenofovir + lamivudine 或 Truvada Zidovudine + lamivudine 或 Combivir	Kaletra® 複方 (200 mg/50 mg, 一天二次, 每次 2 顆)	含有 ritonavir 的處方, 會增加血中 rifabutin 濃度達四倍之多, 因此, rifabutin 用於治療結核病的劑量由 300 mg 降低為隔日服用 150 mg 或者 150 mg 每日使用一次。
Rifabutin (450 mg, 每天一次) + INH + EMB + PZA	Abacavir + lamivudine 或 Kivexa Tenofovir + lamivudine 或 Truvada Zidovudine + lamivudine 或 Combivir	Efavirenz (一天一次, 600 mg)	Efavirenz 會降低血中 rifabutin 濃度, 因此 rifabutin 用於治療結核病的劑量由 300 mg 增加為 450 mg。

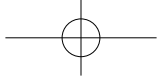
Rifabutin (300 mg, 每天一次) + INH + EMB + PZA	Abacavir + lamivudine 或 Kivexa	Nevirapine (400 mg 一天一次; 或者, 200 mg, 一天二次)	依據藥物動力學, nevirapine 和 rifabutin 併用時, nevirapine 的血中濃度並不受影響, 但是 rifabutin 和代謝產物的 area-under-curve 濃度分別會增加 12-17% 和 24%。 Rifabutin 併用時對於 raltegravir 或 dolutegravir 的濃度影響不像 rifampin 明顯, 可以維持原劑量使用。
	Tenofovir + lamivudine 或 Truvada	Raltegravir (一天兩次, 400mg)	
	Zidovudine + lamivudine 或 Combivir	Dolutegravir (一天一次, 50 mg)	

註：Nevirapine (400 mg) 合併 rifampin 使用時，在藥物動力學的研究中發現，較多的受試者血中 nevirapine 濃度可能下降到抑制病毒所需的濃度以下。合併有結核病的愛滋病毒感染者，能否併用 nevirapine 和 rifampin，仍待進一步的研究。最近泰國的隨機分組研究顯示，併用 rifampin 時，nevirapine (400 mg) 和 efavirenz (600 mg) 的抗病毒療效相似。但是南非大規模的觀察研究和印度的隨機分組研究都顯示，使用兩種非核苷酸反轉錄酶抑制劑併用 nevirapine (400mg)，用於使用含有 rifampin 的結核病患者，其抑制病毒的效果較 efavirenz (600 mg) 加上兩種非核苷酸反轉錄酶抑制劑差。因此，如果選擇併用 nevirapine 和 rifampin 時，必須謹慎追蹤。

表 1-12、國內現有抗愛滋病毒藥物與 rifamycin 類之交互作用

Antiretroviral agent (標準劑量)	Rifampin	Rifabutin
Non-nucleoside reverse transcription inhibitors (NNRTIs)		
Efavirenz (600mg HS)	Efavirenz 濃度 ↓ 26%，可維持正常劑量。Rifampin 是使用 efavirenz 時首選的抗結核藥物。	Rifabutin ↓ 38%，併用會降低 rifabutin 濃度。
Nevirapine (前 2 週 lead-in phase 200 mg QD → 200 mg BID 或 400 mg QD)	Nevirapine 濃度 ↓ 20-58% 若使用 nevirapine 前已經正在服用 rifampin, 兩週的 lead-in period 會有病毒抑制失敗的風險，因此若一定得使用 nevirapine, 其劑量從開始治療即需使用 200mg BID。	Nevirapine ↓ 16% rifabutin, area-under-the curve (AUC) ↓ 12-17%。 Rifabutin 是使用 nevirapine 時首選的抗結核藥物。
Etravirine (200 mg BID)	Etravirine 濃度可能大幅降低，不建議和 rifampin 併用。	Etravirine AUC ↓ 37%，rifabutin 和 rifabutin 代謝物 AUC ↓ 17%，可維持 rifabutin 劑量 300mg QD。 若 Etravirine 合併使用 darunavir/ritonavir，不應選用 rifabutin 治療結核病
Rilpivirine (25 mg QD)	Rilpivirine 濃度 ↓ 80% & AUC ↓ 80%，兩者不能併用	Rilpivirine 濃度 ↓ 31% & AUC ↓ 42%，rilpivirine 應調整至 50 mg QD
Protease inhibitors (PIs)		
Atazanavir with or without ritonavir (boosted atazanavir 300 mg/100 mg QD, or atazanavir 400 mg QD)	PI 濃度 ↓ 大約 75%；所有蛋白酶抑制劑不建議和 rifampin 併用。	併用 rifabutin (300 mg) 及 ritonavir (100 mg) 時，跟單用 rifabutin 300 mg 相比，rifabutin AUC ↑ 110%；rifabutin 代謝物 AUC ↑ 2101%。因此，rifabutin 劑量為 150 mg 隔日服用一次
Lopinavir/ritonavir (Kaletra) (800 mg/200 mg QD to BID 根據體重或 BSA)	PI 濃度 ↓ 大約 75%；所有蛋白酶抑制劑不建議和 rifampin 併用。	併用 lopinavir/ritonavir (Kaletra)，和單用 rifabutin 300 mg 相比，rifabutin AUC ↑ 473%。因此，rifabutin 劑量為 150mg 隔日服用一次。
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg QD，若具 DRV 抗藥性則 600 mg/100 mg BID)	PI 濃度 ↓ 大約 75%；所有蛋白酶抑制劑不建議和 rifampin 併用。	Rifabutin 併用 darunavir/ritonavir，跟單用 rifabutin 300 mg 相比，rifabutin 和 rifabutin 代謝物 AUC ↑ 55%。Rifabutin 應減量成 150 mg 隔日服用一次。
Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs)		
Raltegravir (400 mg BID)	Raltegravir 400 mg 併用 rifampin 時，AUC ↓ 40%；濃度 ↓ 61%。併用時需把 raltegravir 建議劑量為 800 mg BID。	沒有資料

Dolutegravir (50 mg QD) (Triumeq 中含 50 mg)	一般不建議併用，因為可能導致病毒抑制效果被影響甚至抗藥性的產生。若必須併用，dolutegravir 劑量調整至 50mg BID。若 rifampin 併用 Triumeq 1 顆 QD，間隔 12 小時需額外增加 dolutegravir 50 mg HS。	併用 Rifabutin (300mg) 時，DTG 之 AUC 無變化，而 Cmin 下降 30%。因此，沒有調整 Rifabutin 劑量之必要。
Elvitegravir/cobicistat (Genvoya 中各含 150 mg)	不能併用，因 Elvitegravir 及 cobicistat 皆為 CYP3A4 受質，併用 rifampin 可能嚴重降低病毒抑制效果而促使抗藥性的產生	不建議併用



附錄 1-1、疾管署抗人類免疫缺乏病毒處方審查作業

106 年 2 月 4 日訂定

106 年 6 月 12 日修訂

一、緣起：

依據「人類免疫缺乏病毒傳染防治及感染者權益保障條例」第十六條，106 年 2 月 4 日起愛滋感染者確診後開始服藥兩年內之醫療費用由疾病管制署公務預算支應，兩年後則依全民健康保險規定辦理。

本審查作業，包括處方前之專業審查及處方後之當期審查。處方前專業審查作業，統一由疾病管制署依據「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」規定辦理；處方後當期審查作業則納入健康保險署現有當期案件審查機制，依全民健康保險法、全民健康保險藥物給付項目及支付標準及相關規定辦理。

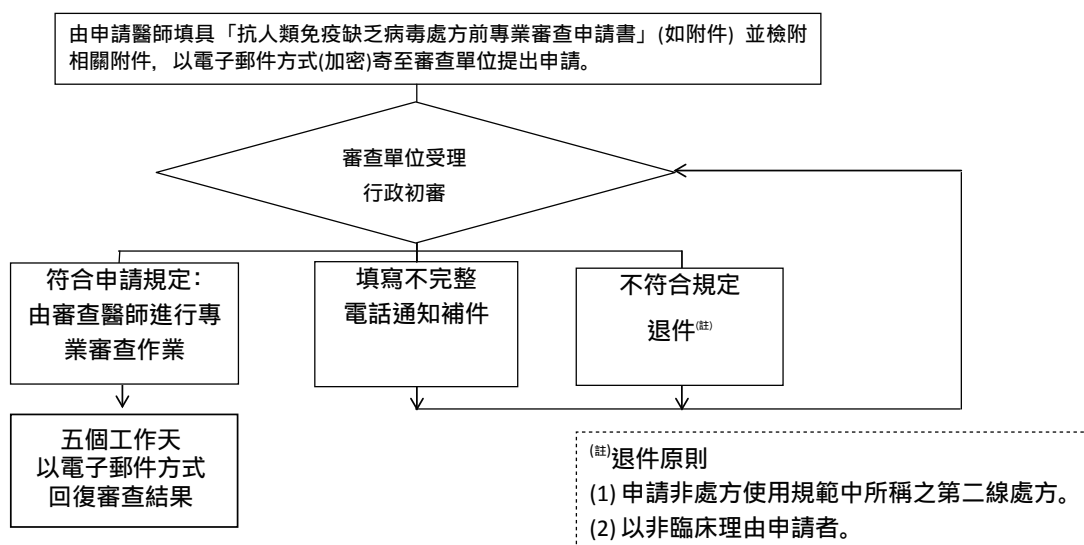
二、處方前專業審查：

(一) 應審查之案件：

- 「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」所列之第二線處方，包括：
 - 藥費在 15,500 元 / 月以上之處方組合。
 - 使用含 ETR、DRV (1200 mg) +r、DTG (100 mg) 之處方。(若使用後改變處方，仍含該三種第二線藥物，應再次提出申請)
- 前項通過審查後，變更處方之藥費超過前次審查同意處方費用之處方組合。
- 藥物成份不足三種之處方組合，包含單一藥物成分 (monotherapy) 及兩種藥物成分 (dual therapy)，未曾服用抗愛滋藥物者，初次處方不得使用單一藥物成份 monotherapy；若後續改變處方，仍不足三種成份，應再次提出申請。

(二) 申請及專業審查作業：

1. 申請流程



2. 注意事項：

- 經審查通過之案件，僅因故變更就醫醫院，就診醫院醫師經確認後不用重新申請。
- 使用含 ETR、DRV (1200) +r、DTG (100) 等藥物者，應符合下列任一條件，並檢

具相關文件一併送審：

- i. 曾經接受過多種抗人類免疫缺乏病毒藥物治療失敗，且根據 HIV 抗藥性報告，若不使用上述三種藥物，已無法選出足夠成份之藥物以有效控制病況者。應檢具近一年內之 HIV 抗藥性報告、治療史及相關檢驗報告。
- ii. 根據 HIV 抗藥性報告，除上述三種藥物外，其他得選用之未具抗藥性 HIV 治療藥物均產生嚴重副作用，實驗室檢查結果或其症狀符合「常見副作用（common toxicity criteria）」Grade 3 以上者。應檢具近一年內之抗藥性報告、住院摘要或病歷紀錄。

（3）孕婦及愛滋兒童如有特殊需求，應檢具治療史及相關檢驗報告。

（三）符合應申請專業審查而未提出或未經審查同意者，將不予支付處方費用。

（四）臨床有急迫用藥需求，須先行使用第二線處方之處理方式：

1. 符合急迫需求之緊急處方條件：

- （1）患者合併有慢性 B 型肝炎，已使用含 tenofovir、lamivudine 或是 emtricitabine 之藥物，需更改處方時。
- （2）正接受 ART 治療中，已知有明確抗藥性報告時。
- （3）患者已服藥中，臨床醫師認定因嚴重副作用僅適合更換為二線用藥者（超過 15,500 元）。
- （4）因其他非愛滋藥物與愛滋治療藥物會產生藥物交互作用而影響治療時。
- （5）患者免疫狀況差，CD4 cell count $<200\text{mm}^3$ 或是正合併有伺機型感染（AIDS-defining illness）。

2. 申請方式：

如臨床有急迫用藥需求，需先行使用第二線處方者，應以電子郵件報備（請加密寄出，並以電話確認）後，先行緊急處方 14 日，並應於開立處方後 7 日內檢附文件補送提出申請（逾期不受理），且相同處方以一次為限，並請註明急迫性之原由，審查單位將盡速審核回復，審查未通過者，將僅支付該 14 日內之藥品費用。

（五）為利醫院充分了解：

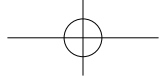
1. 開立第二線處方未依規定辦理者，106 年 1 月至 6 月為輔導期，自 106 年 7 月（費用年月）起，將不予支付處方藥費。
2. 藥物成份不足三種之處方組合，106 年 6 月至 9 月為輔導期，自 106 年 10 月（費用年月）起，未依規定辦理者，將不予支付處方藥費。

三、處方後當期審查

（一）抽審之案件：

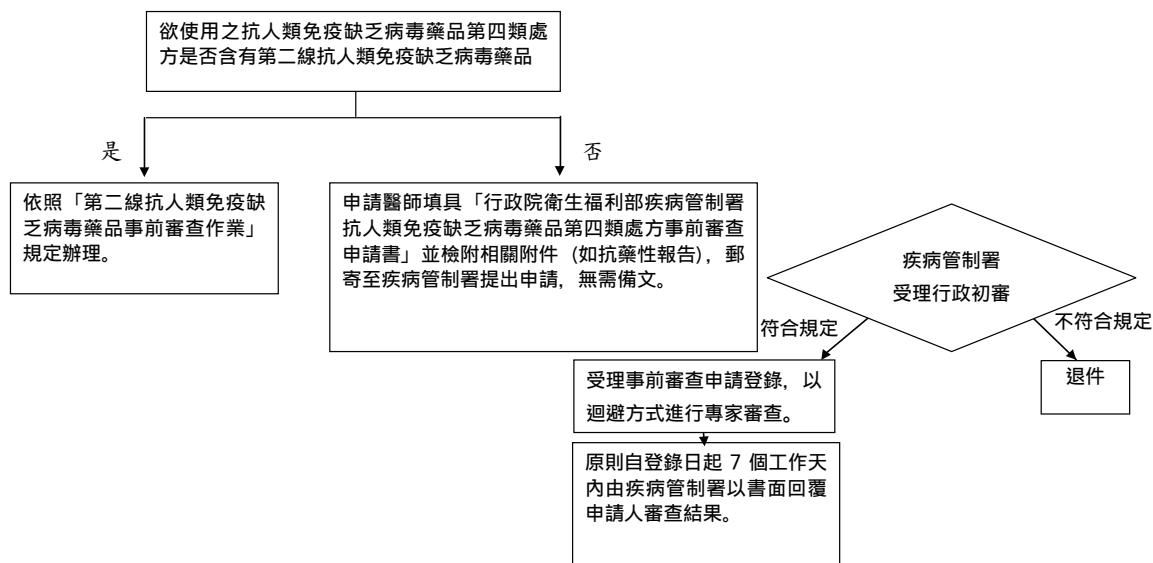
1. 單次住院醫療費用高於 50 萬元者。
2. 使用第二線藥物成效不良：使用 12 個月後，病毒量未達 200 copies / ml 以下。

（二）為利醫院充分了解，106 年 1 月至 6 月為輔導期，自 106 年 7 月（費用年月）起依規定進行核刪。



附錄 1-2、疾管署抗人類免疫缺乏病毒藥品第四類處方事前審查作業

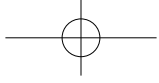
一、申請流程：



備註：臨床若有急迫需求，可先行使用，不在此限，該急迫需求之緊急處方以 14 日為限，並應於開立後 7 日內補送件提出申請（逾期不受理），並請註明急迫性，本署將儘速審核回復，審查未通過者，本署將僅支付該 14 日內之藥品費用。

附錄 1-3、人類免疫缺乏病毒抗藥性基因型檢測檢體送驗注意事項

- 一、送檢個案之條件：進行人類免疫缺乏病毒抗藥性基因型檢測之個案，必須為曾經接受過多種抗 HIV 藥物治療失敗且其病毒量數值在 1000 copies/mL 以上者或孕婦，方可送檢。
 - 二、已申請免費測試抗藥性之個案，三年內不得再申請免費測試。
 - 三、檢體：以 EDTA 抽血管（紫頭管）抽病人血液至少 5 cc，不需要離心。
 - 四、運送過程：檢體保持 4°C 冷藏運送。
 - 五、送檢時，應填具送驗單（如附件），隨同檢體寄送，每件檢體需填寫一張送驗單。
 - 六、運送方法：請快遞寄送，運送費用由醫療院所自付。
 - 七、運送地址：台北市南港區昆陽街 161 號檢體單一窗口
檢體收受人：陳必智
檢體收受時間：早上 9 時至下午 5 時
聯絡電話：02-2785-0513 轉分機 414
 - 八、送驗單資料填寫未齊全者及條件不符者恕不受理。
 - 九、書面檢驗報告於收到檢體後 28 個工作天內寄送報告收件人，以下特殊情況除外：
 - 甲、孕婦（須於送驗單勾選並檢具相關資料）：書面檢驗報告於收到檢體後 10 個工作天內寄送報告收件人。
 - 乙、緊急狀況（須先來電確認，符合後須於送驗單勾選並檢具相關資料）：寄送檢體前須先於來電 1922（或 0800-001922）轉由專人判斷是否符合緊急狀況，符合者之檢驗報告於收到檢體後 10 個工作天內寄送報告收件人。
- 註：如抽血時間已超過檢體收受時間，或來不及於檢體收受時間送抵，請將檢體先放置於 4°C 冰箱冷藏，再於隔日通知快遞運送。



附錄 1-4、人類免疫缺乏病毒抗藥性基因型檢測送驗單

實驗室收件日：	
本結果通知日：	(本欄免填)
CDC 檢體編號：	

送檢個案之條件：進行人類免疫缺乏病毒抗藥性基因型檢測之個案，必須為曾經接受過多種抗 HIV 藥物治療失敗且其病毒量數值在 1000 copies/mL 以上者或孕婦，方可送檢。

※ 特殊情況註記（符合下列特殊狀況請勾選，若無免填）

☐ 孕婦

☐ 緊急狀況（已於 年 月 日電話 1922 或 0800-001922 確認符合緊急狀況）

簡易治療史：	
送檢時間（年 / 月 / 日）	
送檢單位	
送檢醫師姓名	
個案姓名	
個案身分證號	
個案最近一次病毒量數值（copies/mL）	
個案最近一次病毒量檢測時間（年 / 月 / 日）	
報告收件人	
連絡電話	
報告寄送地址（詳細地址包括郵遞區號）	

※ 資料填寫未齊全者、條件不符者恕不受理