

第一章、臺灣愛滋病毒感染者抗愛滋病毒藥物的治療建議

劉柏滉¹、李育霖²、蔡宏津³、洪健清⁴

¹新竹馬偕紀念醫院內科部感染科、²彰化基督教醫院內科部感染科、

³高雄榮民總醫院內科部感染科、⁴台大醫院內科部感染科

【前言】

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」，1997 年開始正式在臺灣使用。其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)、整合酶抑制劑 (integrase strand transfer inhibitors, INSTIs) 或其他不同抗病毒機轉的藥物 (例如：CCR5 antagonist (maraviroc)) 中，挑選一種藥物，搭配構成藥物組合。

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、精神、神經等等副作用，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，這些副作用發生機會降低。但是，存活延長所衍生相關的老化問題，也是目前和未來長期成功處理愛滋病毒感染的最大挑戰。

【抗愛滋病毒藥物的個別特性】

國內目前使用中，或近期引進的各類抗愛滋病毒藥物的種類與個別特性，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服藥時間、用藥過程中的不良反應與服藥順從性；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 abacavir、darunavir、trimethoprim-sulfamethoxazole、dapsone、抗結核藥物等)、皮疹(特別是 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。目前主要使用的抗愛滋病毒藥物種類及注意事項如下：

核苷酸反轉錄酶抑制劑 (NRTI) 使用注意事項 (表 1-1)

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，而 abacavir (ABC) 則是和 lamivudine (3TC) 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 檢測。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 或者 TAF 的處方，如 TDF/FTC、TAF/FTC (包含在三合一複方劑型中)，或 TDF 加上 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 (proximal renal tubulopathy) 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 (NNRTI) 使用注意事項 (表 1-2)

目前或近期內台灣初次治療可使用的 NNRTI 主要有三種，包括 efavirenz (EFV)、rilpivirine (RPV) 和 doravirine (DOR)，分別以單方或複方藥物使用 (表 1-2)。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和嵌合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 (單一基因突變即可產生高抗藥性)；容易產生皮疹、肝炎、夜夢、失眠 (特別是 efavirenz)；藉由抑制或誘發 CYP450 酶的活性，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，efavirenz 在臨床實驗發現較 lopinavir/ritonavir 更容易發生四肢脂肪流失。Rilpivirine 的副作用與過敏發生率均較 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。因此，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。同時，它必須與食物併用、而且禁止與氫離子幫浦劑 (proton pump inhibitors , PPIs) 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。建議在非核苷酸反轉錄酶抑制劑使用時，定期抽血追蹤病毒量，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 (PI) 使用注意事項 (表 1-3)

目前國內現有的蛋白酶抑制劑包括lopinavir/ritonavir (LPV/r · 200 mg/50 mg) 、 atazanavir (ATV · 200 mg) 、 atazanavir (ATV · 150 mg) 、 darunavir (DRV · 600 mg) 和darunavir/cobicistat (DRV/c · 800 mg/150 mg) ，個別藥物的特性請見表1-3。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，也就是較不易發生抗藥性；其次是可以保留非核苷酸反轉錄抑制劑和嵌合酶抑制劑供往後使用。但是缺點主要是腸胃道副作用較多、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、血脂肪異常及胰島素抗性[insulin resistance]等) 。蛋白酶抑制劑同時是肝臟代謝藥物CYP3A4酶的受質 (substrate) 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 (INSTI) 使用注意事項 (表 1-4)

嵌合酶抑制劑包括raltegravir (RAL · 400 mg) 、 dolutegravir (DTG · 50 mg) 、 elvitegravir (EVG · 無單方，合併cobicistat/FTC/TAF成為Genvoya[®]) ，和bictegravir (BIC · 無單方，合併FTC/TAF成為Biktarvy[®]) ，個別藥物的特性請見表1-4。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，仍可以有效。但是缺點是raltegravir一天須服用兩次 (dolutegravir 、 elvitegravir 、 bictegravir則有一天一次的複方劑型可使用) 。相較於蛋白酶抑制劑，嵌合酶抑制劑出現抗藥性的門檻較低。

【台灣抗愛滋病毒藥物治療規範(表 1-5)】

依據國內的抗病毒藥物的療效、安全性與價格，疾管署制訂的治療規範，如表1-5。現行的第一線推薦處方有三合一及二合一的單錠藥物劑型如表列。而第一線的替代藥物處方為藥價低於13,200元/月 (含) 以下的三種藥品成分之處方組合，或藥價在10,800元/月 (含) 以下且核准使用於初服藥者之二合一口服藥。其餘處方則需申請處方前專業審查，需事先審查包括：(1) 初

次使用之第二線處方。(2) 第二線處方通過審查後，每次變更處方超過前次處方費用者。(3) 使用不足三種藥品成分之口服處方組合(第一線處方及採處方後當期審查之二合一口服藥除外)。二合一口服藥 (DTG/RPV)，轉換處方前不需提出前向專業審查，採處方後當期審查。病患轉換使用後應於下一次回診時檢測病毒量，以監測治療狀況；若該次檢測超過「全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準」規定之次數，其費用由其他管道支付。疾管署之規範將依預算核給、藥品上市及藥價調整情形適時檢討，處方醫師及照護團隊須隨時注意規範是否更新。

【特殊感染者族群】

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 (可依本指引提供之網路資源查詢，表1-6)。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。

目前台灣出生於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，新的單錠處方 (single-tablet regimen [STR]) 中若含有TAF成分，也可有效治療B型肝炎病毒。(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」)。

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 (詳見第五章，表5-3)。

靜脈藥癮者感染愛滋病毒者的治療常遭遇困難，例如藥物順從性較低、繼續使用海洛因、同時使用美沙冬 (methadone) 等。現有的一些非核苷酸反轉錄抑制劑和蛋白酶抑制劑可能降低美沙冬的血中濃度 (詳見第十章「愛滋病毒感染者合併物質使用疾患 (海洛因及安非他命)

治療照護原則」，表10-2)，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。

抗病毒藥物在女性感染者的使用也需要特別注意以下幾點事項：在可能懷孕的女性感染者在開始用藥前需進行懷孕的檢測，確定感染者沒有懷孕。若有避孕的需求，許多種類的抗病毒藥物和賀爾蒙避孕藥會有藥物交互作用，會導致避孕效果不佳或副作用增高的情形。建議選擇藥物前須先做藥物交互作用的查詢。以目前的證據看，針對在受孕期暴露 dolutegravir 造成新生兒神經管缺陷 (neural tube defects, NTDs) 的發生率 (0.19%) 已較一開始報告的發生率 (0.9%) 相比低了很多，但仍較沒有使用 dolutegravir 的發生率高 (0.1%)。在開立藥物的時候，應和病患討論使用 dolutegravir 的潛在風險及好處後做選擇。比如在懷孕的過程中，目標是維持感染者血中病毒量在測不到以降低垂直傳染風險，若在部分多重抗藥性感染的病患藥物選擇有限時，若使用 dolutegravir 可以較快控制病毒降低垂直傳染的機會的話，就必須好好和病患討論垂直傳染的風險和新生兒神經管缺陷的風險孰輕孰重來做決定。因為在受孕期 dolutegravir 的暴露可能和新生兒神經管缺陷的產生有關，其他的嵌合酶抑制劑是否也會有相同的風險，目前仍沒有太多的實證。譬如新的嵌合酶抑制劑 bictegravir 在受孕期的暴露是否也會增高新生兒神經管缺陷的風險，目前沒有太多的資料。Raltegravir 也沒有太多的資料，但至少在抗病毒藥物懷孕登錄系統 (Antiretroviral Pregnancy Registry) 中 raltegravir 沒有特別被通報有增加新生兒神經管缺陷的趨勢。因此若在可能懷孕的女性感染者要選擇嵌合酶抑制劑來做治療時，目前有幾點建議：

1. 使用前需進行懷孕檢查。
2. 臨床醫師需和感染者討論 dolutegravir 的可能風險和其他嵌合酶抑制劑證據缺乏的問題。
3. 在有懷孕計劃的感染者，可以優先使用 raltegravir，atazanavir/ritonavir 或 darunavir/ritonavir 合併 TDF/FTC，TDF/3TC 或 ABC/3TC。Dolutegravir 建議為替代治療 (alternative) 的角色。
4. 若感染者沒有計畫懷孕，但也沒有避孕，隨時可能懷孕的話，dolutegravir 也不是優先治療 (preferred therapy)，而是替代治療 (alternative therapy) 的角色。
5. 若感染者能有效的避孕，包含 dolutegravir 的處方，則像一般患者為優先治療選項。
6. 在有更多證據前，建議 bictegravir 的考慮同 dolutegravir。
7. Elvitegravir/cobicistat 在懷孕的過程中不建議使用，因為在懷孕的中後期 cobicistat 藥物濃度會下降至不足，導致病毒控制不佳，增加垂直傳染的機會。
8. 對於所有的愛滋病毒感染的孕婦，不論 CD4 淋巴球數，都應積極治療及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，控制血中病毒量，降低垂直傳染風險。

9. 懷孕過程中，孕婦服藥後的血中病毒量已經檢測不到時，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」）。
10. 一直以來多數的治療準則建議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。然而在 Botswana 超過 7,900 個懷孕期暴露 efavirenz 的統計資料指出沒有顯著增加新生兒神經管缺陷的發生率。因此目前 DHHS 治療準則並無特別限制 efavirenz 在懷孕婦女使用。尤其若是已經使用 efavirenz 且病毒控制良好的病患發現懷孕時，病患有高的耐受性時，不需要做藥物的調整，應繼續使用保持血液中的病毒量量測不到，因為進行藥物調整反而可能增加病毒反彈的風險而進一步增加垂直傳染的風險。

年紀較大之病患，其相關的疾病較多，產生藥物副作用的機會較大，且因其他疾病使用藥物較多，須留意藥物之間的交互作用。另外可能有認知功能退化，進而造成服藥的順從性較差，而降低治療效果甚至增加病人的死亡率。針對此類病人的治療，需綜合社會資源及整體藥物治療評估，並給予病人足夠的心理支持。

【抗愛滋病毒藥物的使用時機】

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是決定開始用藥最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可能會和抗愛滋病毒藥物產生藥物交互作用時，尤其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、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（詳見第三章「成人愛滋病毒感染者之伺機性感染疾病預防及治療指引」）。

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。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的愛滋病毒感染者中，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開始治療，不受過去CD4淋巴球數或是世衛組織疾病分期的限制。另外，世衛組織的治療指引更於2017年提出快速治療（rapid ART initiation）的觀念，建議愛滋病感染病患在確診後七日內便能開始抗愛滋病毒藥物的治療，除了能有效改善病患的預後外，也因為

多國研究 (HPTN052和PARTNER) 證實可有效預防感染者傳播愛滋病毒給性伴侶。

因此台灣亦於2016年起，建議所有的感染者不論CD4淋巴球數值為高低，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開始使用抗病毒藥物，以達到最好的照護及感染控制的品質。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】

近年來國內引進的抗愛滋病毒藥物，是以一天一次的單錠處方為治療的主流 (表1-5，表1-7)，尤其是含有嵌合酶抑制劑的單錠處方，服用方便、治療前不需要先進行抗藥檢測，同時可以迅速有效地抑制病毒複製。我國自1997年起提供感染者免費三合一的抗愛滋病毒藥物治療，目前治療經費部分前兩年是由衛生福利部疾病管制署公務預算支應，後續則由健保經費支付。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，使用規範也隨著新的藥物引進，參考國際幾個重要的治療指引和國內預算及藥價調整情形，逐年更新。臨床醫師處方時必須遵循使用規範，若治療醫師在評估後發現感染者需使用規範中的第二線處方，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」最新公告之處方使用規範及第二線處方事前審查流程、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 > 人類免疫缺乏病毒藥品處方 (使用規範&專業審查)。

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 1-5，2020 年 12 月起適用)，第一線的推薦處方 (recommended first-line) 為台灣已上市的五個三合一的單錠處方，包括 TDF/FTC/EFV (Atripla[®])、TAF/FTC/RPV (Odefsey[®])、TDF/3TC/DOR (Delstrigo[®])、ABC/3TC/DTG (Triumeq[®])、TAF/FTC/BIC (Biktarvy[®])，以及二合一的單錠處方 DTG/3TC (Dovato[®])。這些單錠處方間的差異則綜合整理於表 1-7，而使用注意事項分述如下。

第一線推薦三合一藥物的單錠處方：

EFV/FTC/TDF (Atripla[®])：FTC 及 TDF 皆為核苷酸反轉錄酶抑制劑，其中 FTC 的副作用及藥物交互作用較少，但 TDF 則有腎功能降低及骨質疏鬆等副作用。EFV 屬於非核苷酸反轉錄酶抑制劑，常見的副作用為，皮疹，肝炎，頭暈，頭痛，憂鬱甚至是產生自殺意念，和嵌合酶抑制劑相比，副作用及藥物之間的交互作用較多，且抗藥性的屏障較低。目前在有多種單錠處方後，此藥物並非初次使用的主流。然而，若是病人因為結核病需使用 rifampicin 時，EFV 較其

他非核苷酸反轉錄酶抑制劑、嵌合酶抑制劑或是蛋白酶抑制劑不易受到影響，而變成優先選擇。

RPV/FTC/TAF (Odefsey[®])：TAF 相較於 TDF 而言，較不會有腎毒性及骨質疏鬆。RPV 屬於非核苷酸反轉錄酶抑制劑，和 EFV 相比，較少副作用及藥物交互作用，但卻有較多的使用限制，包括初次治療的病人的 CD4 數值要大於 200 cells/ μ L，病毒量要低於 100,000 copies/mL，同時須和食物服用，也不能使用氫離子幫浦阻斷劑等。與嵌合酶抑制劑或是蛋白酶抑制劑相比，則抗藥性屏障較低。

ABC/3TC/DTG (Triumeq[®])：ABC 及 3TC 皆為核苷酸反轉錄酶抑制劑。3TC 的副作用及藥物交互作用並不常見，但 ABC 在帶有 HLA B*5701 的人身上會引起嚴重的過敏反應，且大型的世代研究顯示會增加心血管疾病的風險。國外的主要治療指引都建議使用 ABC 的病人要事先檢驗是否帶有 HLA B*5701。然而根據台大醫院的臨床研究發現，國人接受 ABC，發生符合 ABC 過敏反應定義的機會大約在 0.5% 以下，有別於在西方人(高加索人)發生率大約是 5~8%，原因是國人帶有 HLA B*5701 的機率很低(小於 1%)。因此國人若是使用 ABC 並不建議例行性檢驗 HLA B*5701。ABC 發生過敏反應的時間大約是使用藥物 2~4 週後，特別是 10~14 天左右。建議如果病患要使用含有 ABC 藥物組合時，醫療人員仍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。DTG 屬於嵌合酶抑制劑的一種，有較高的抗藥屏障，副作用及藥物交互作用相較於蛋白酶抑制劑也少很多。此複合處方因只有 3TC 對 B 型肝炎病毒的複製有抑制的效果，但是在患有慢性 B 型肝炎的病患長期使用，容易產生 B 型肝炎的抗藥性，因此不建議 ABC/3TC/DTG 使用在合併感染 B 型肝炎病毒的患者。

TAF/FTC/BIC (Biktarvy[®])：BIC 屬於嵌合酶抑制劑，和 DTG 一樣具副作用及藥物交互作用較少，且抗藥屏障高。因其搭配的是 FTC 及 TAF，因此在患者合併感染 B 型肝炎病毒，或是不確定是否感染 B 型肝炎病毒時都可以使用，在推展新診斷愛滋病毒感染的早期或者當日治療是很好的一個選項。

DOR/3TC/TDF (Delstrigo[®])：doravirine 是新一代的非核苷酸反轉錄酶抑制劑，目前僅有和 3TC 及 TDF 組成三合一的單錠處方。Doravirine 由肝臟中的 CYP3A4 酶代謝，因此不能併用會增強 CYP3A4 酶活性的藥物。使用 doravirine 或產生抗藥性時常會對其他的非核苷酸反轉錄酶抑制劑產生交叉的抗藥性。目前尚無針對懷孕時使用 doravirine 得安全性資料。

其他三合一藥物的單錠處方：

DRV/c/TAF/FTC (Symtuza[®])：Symtuza 是目前唯一一個合併 PI 使用的三合一單錠處方，有最好的抗藥性屏障，需累積多個抗藥位點突變才会有抗藥性產生。雖然在初次治療病患治療效果，並不亞於其他第一線使用藥物，但因藥價因素目前未被疾管署列為第一線可以使用藥物。然而在一些特殊的情形下，如暴露前預防失敗病患，B 型肝炎治療中的病患發現感染愛滋病毒

時，仍可以考慮申請於第一線的使用。另外此藥品也在前述的第一線藥物治療失敗時當作救援治療的角色。

第一線推薦二合一藥物的單錠處方：

DTG/3TC (Dovato[®])：此藥物雖然只含有兩種成分，但在初次治療病患的臨床試驗中發現其抑制病毒的效果並不亞於 TDF/FTC + DTG，而相關的副作用也可能較低。不過目前的證據局限於病毒量小於 500,000 copies/mL 的病人，且因 3TC 單獨治療 B 型肝炎病毒感染時，B 型肝炎病毒容易產生抗藥性，故不建議使用在合併 B 型肝炎病毒感染的病患。

其他二合一藥物的單錠處方：

DTG/RPV (Juluca[®])：目前 Juluca 只能當作符合規範的治療穩定病患的轉換藥物選擇，不能做為第一線使用於初次治療的病患。

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。若需使用處方藥價在13,200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(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附錄1-1或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 > 人類免疫缺乏病毒藥品處方(使用規範&專業審查))。

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使用中的藥物產生抗藥性，對於同一類的其它種類藥物也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，會隨著抗藥的累積而逐漸下降。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順從性，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，或病患出現對於第一線的單錠治療藥物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。

【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現有儀器偵測極限，CD4淋巴球數在初服藥的前幾年持續穩定的增加。但是，在過去舊有的處方長期使用下，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可能和早期使用的核苷酸反轉錄酶抑制劑，例如stavudine、zidovudine、didanosine等，和蛋白酶抑制劑等相關，不過因為病患都是同時服用三種或更多的藥物，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詢，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。最近的研究也指出某些特定的藥物，如嵌合酶抑制劑，尤其是第二代的嵌合酶抑制劑，例如dolutegravir 和bictegravir，或tenofovir alafenamide（TAF）在使用後與體重的增加有關，而體重的增加是否和進一步的代謝症候群，心血管疾病相關，尚待更長時間的資料累積及觀察，因此也建議定期量測病患體重，另外也應積極和病患討論如何維持健康的飲食和運動的習慣。

【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多種藥物的單一類的處方組合，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，需要留意病人是否遵照配合飲食服用的建議、是否規則服藥，或者有併用營養品、治療腸胃潰瘍藥物等。此時病毒量升高，病毒可能對於服用中的藥物產生抗藥性。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順從性和可能影響順從性的原因。同時，要確認是否已經治療失敗。造成治療失敗的原因可分成三大部分：

病人服藥順從性不佳：可能影響順從性的合併症（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等等。

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；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，代謝或對病毒所在處的穿透性)；不理想的抗病毒效果；對抗基因抗藥突變的屏障低；由於先前暴露於不理想的處方(例如，單一療法，兩個核苷酸反轉錄酶抑制劑的治療，或是在過去治療失敗更換藥物時，一次只更換一個有效藥物)而導致藥效降低；搭配食物使用或空腹的需求(影響吸收)；與其他藥物的相互作用與不良反應；或處方錯誤等等。

雖然抗藥性的基因檢測沒有公費或健保給付，但在治療失敗的病患仍應儘量進行抗藥基因測試，以便作為更換藥物的參考。可以透過聯絡疾病管制署愛滋病毒及新興感染症病毒實驗室(聯絡電話：02-27850513 ext.406或412)。目前疾病管制署愛滋病毒及新興感染症病毒實驗室之送檢條件為，個案必須為曾經接受過多種抗愛滋病毒藥物治療失敗且其病毒量數值在1000 copies/mL以上者或孕婦(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1-2)。其他國內也有多家醫院可以執行抗藥性的基因檢測，若有臨床需求也可以考慮諮詢尋求協助抗藥性的檢測，如台大醫院，高雄榮民總醫院...等，以利後續藥物使用評估。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；此外如果病毒量低於1,000 copies/ml，以目前的檢驗工具，恐怕不容易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。如果，抗藥基因檢測顯示病毒只在反轉錄酶基因產生M184V/I突變，雖然該病毒已經對於3TC或FTC產生高度抗藥，但是，這種突變會增加病毒對於zidovudine或tenofovir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AZT、TDF或TAF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，選用包含至少兩種、最好是三種完全有效的藥物，或者選用新的作用機轉藥物。

2. 儘管存在抗藥性，某些抗愛滋病毒藥物可以保留作為救助 (salvage) 方案的一部分：包括核苷酸反轉錄酶抑制劑或蛋白酶抑制劑。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，就必須停藥。這些藥物可能包括非核苷酸反轉錄酶抑制劑，特別是 efavirenz，nevirapine，和 rilpivirine；和第一代嵌合酶抑制劑：raltegravir 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，或停藥後 4 週內，而且患者的血漿中病毒量 >1,000 copies/mL 時進行。抗藥性是累積的，一些測定法僅檢測對核苷酸反轉錄酶抑制劑，非核苷酸反轉錄酶抑制劑或蛋白酶抑制劑的抗藥性，但在使用嵌合酶抑制劑組合而治療失敗的患者中，需要檢測嵌合酶抑制劑抗藥；對經歷融合抑制劑 (fusion inhibitor) 失敗與 CCR5 拮抗劑失敗的患者，需要進行額外的抗藥性測試。不過，目前後兩者的抗藥基因檢測並非國內抗藥檢測實驗室的常規檢測對象。
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 淋巴球數，並增加臨床惡化的風險。
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，dolutegravir 和 bictegravir。
7. 越來越多資料顯示，使用併用促進劑的 (boosted) 蛋白酶抑制劑，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 和 darunavir/ritonavir，需較高的藥物濃度，所以需要增高劑量，每天給予兩次，而不是每天一次，以抑制對藥物敏感性較低之病毒的複製。

目前國內可供選擇的第二線用藥的種類與使用申請，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 > 人類免疫缺乏病毒藥品處方 (使用規範 & 專業審查) (如附錄 1-1)。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，選用至少兩種以上依目前建議劑量服用仍然具有抑制病毒複製效力的藥物 (如果能合併三種有效的藥物，更好)；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順從性，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。

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1-8、病毒抑制失敗患者的抗反轉錄病毒藥物選擇」。

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，國際指引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。

【再治療病患的用藥建議】

再治療病患須先參考過去的抗藥基因檢測報告、過去的藥物使用情形以及是否有 B 型肝炎等。若是沒有抗藥基因檢測報告且過去沒有使用過嵌合酶抑制劑，以嵌合酶抑制劑為骨幹的單顆三合一處方為首選藥物，如 TAF/FTC/BIC (Biktarvy[®]) 及 ABC/3TC/DTG (Triumeq[®])。不論初始治療或是重新開始治療的病患於治療開始 1 個月需檢驗病毒量下降的反應，目標為下降至少一百倍，若是反應良好，在 12 到 24 週內需要複驗，目標為偵測不到病毒量(<50 copies/ml)。若是反應不好，首先必須確認病人服藥的順從性，特別是在使用嵌合酶抑制劑或是蛋白酶抑制劑這類高抗藥屏障的病人；然後是檢驗病毒的抗藥性並於 1 到 2 個月後再追蹤一次病毒量。倘若追蹤後的病毒量已下降且沒有檢測到主要的抗藥基因，則需要再次確認病人的服藥順從性。倘若有檢測到主要的抗藥基因，則須根據抗藥基因檢測報告調整治療處方。在抗藥基因檢測報告出來之前，若臨床懷疑有抗藥性產生則可根據使用中的藥物和過往的治療歷史與抗藥檢測報告調整治療處方。

【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 (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)。例如結核病治療時發生的矛盾反應，推測也是屬於免疫重建發炎症候群的現象。

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；病患的淋巴球數對於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。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、排除新其他病原感染，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治療效果。至於結核病及愛滋病的治療不應停止，因為這些治療對病患長期的健康是必要的。

【參考文獻】

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed (November 5, 2020)
2. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/pediatricguidelines.pdf> Accessed (November 5, 2020).
3. Update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.1, October 2020. Available at <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Accessed (November 5, 2020)
4. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2020;324 (16):1651–1669.

表 1-1、核苷酸反轉錄酶抑制劑 (Nucleoside/nucleotide Reverse Transcription Inhibitor, NRTI)

學名(簡稱)	Lamivudine (3TC)、 Emtricitibine (FTC)	Abacavir (ABC)	Tenofovir alafenamide (TAF)	Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Zidovudine (ZDV)
台灣現有品項 商品名(簡稱)		Kivexa [®] (ABC/3TC) Triumeq [®] (ABC/3TC/DTG)	Biktarvy [®] (TAF/FTC/BIC) Genvoya [®] (TAF/FTC/EVG/c) Odefsey [®] (TAF/FTC/RPV) Symtuza [®] (TAF/FTC/DRV/c)	Atripla [®] (TDF/FTC/EFV) Complera [®] (TDF/FTC/RPV) Truvada [®] (TDF/FTC)	Combivir [®] (ZDV/3TC)
服用方式	隨餐/空腹	隨餐/空腹	隨餐/空腹 (隨餐服用: TAF/FTC/EVG/c 、 TAF/FTC/RPV)	隨餐/空腹 (隨餐服用: TDF/FTC/RPV)	隨餐/空腹
常見副作用	鮮少發生副作用，但仍 可能導致嚴重肝功能異 常、乳酸中毒。	過敏反應(發燒、皮疹、嘔 吐、腹瀉、倦怠、呼吸困難 等，嚴重可能致命)、肝功能 異常、增加缺血性心臟病風 險。	頭痛、噁心、腹瀉、可能輕微 增加體重。	頭痛、噁心、腹瀉、腹脹、腎 功能損傷、骨質密度下降。	腸胃不適、貧血、白血 球低下、高血脂、脂肪 萎縮、指甲色素沉積、 肌肉病變。
注意事項		1. 帶有 HLA-B*5701 對偶基 因(allele)的病人對 abacavir 產生過敏反應風 險較高。 2. 出現疑似過敏反應症狀應 儘速求診。	B 肝共病者停用 TAF 可能引發 肝炎惡化。	B 肝共病者停用 TDF 可能引 發肝炎惡化。	

表 1-2、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (Non-nucleoside Reverse Transcription Inhibitor, NNRTI)

學名(簡稱)	Doravirine (DOR)	Efavirenz (EFV)	Rilpivirine (RPV)
台灣現有品項 商品名(簡稱)	Delstrigo [®] (TDF/3TC/DOR) Pifeltro [®] (DOR)	Atripla [®] (TDF/FTC/EFV) Stocrit [®] (EFV)	Complera [®] (TDF/FTC/RPV) Edurant [®] (RPV) Juluca [®] (DTG/RPV) Odefsey [®] (TAF/FTC/RPV)
服用方式	隨餐/空腹	空腹(建議睡前服用)	隨餐
常見副作用	噁心、頭暈、頭痛、腹瀉。	紅疹、肝功能異常、神經及精神系統症狀(頭暈、睡眠障礙、異常做夢、負面思維、憂鬱、自殺意圖)。	紅疹、肝功能異常、神經及精神系統症狀(發生率較 EFV 低)。
注意事項			<ol style="list-style-type: none"> 1. 空腹時 RPV 達到的曝藥量偏低，建議隨餐使用含該成分之品項。 2. RPV 會抑制腎小管 creatinine 排出，導致血中 creatinine 上升，但不影響實際腎絲球過濾率。

表 1-3、蛋白質酶抑制劑 (Protease Inhibitor, PI)

學名(簡稱)	Atazanavir (ATV)	Cobicistat (COBI, c)	Darunavir (DRV)	Lopinavir (LPV)	Ritonavir (RTV)
台灣現有品項 商品名(簡稱)	Reyataz® (ATV)	Genvoya® (TAF/FTC/EVG/c) Prezcobix® (DRV/c) Symtuza® (TAF/FTC/DRV/c)	Prezista® (DRV) Prezcobix® (DRV/c) Symtuza® (TAF/FTC/DRV/c)	Kaletra® (LPV/r)	Kaletra® (LPV/r)
服用方式	隨餐	隨餐	隨餐	隨餐	隨餐
常見副作用	噁心、腹瀉、高血脂、 黃疸(無症狀非結合型膽 紅素血症)、腎結石、膽 結石。	噁心、腹瀉、高血脂。	皮疹、噁心、腹瀉、高血脂、腎 結石。	腸胃不適、噁心、腹 瀉、高血脂。	噁心、腹瀉、高血脂。
注意事項		抑制腎小管 creatinine 排出， 導致血中 creatinine 上升，但 不影響實際腎絲球過濾率。	DRV 含有磺胺類結構(sulfa moiety)，使用前應詢問是否有 磺胺藥物過敏史。		抑制 creatinine 從腎小 管排出，血中 creatinine 因此上升， 但不影響實際腎絲球過 濾率。

表 1-4、嵌合酶抑制劑 (Integrase Strand Transfer Inhibitor, INSTI)

學名(簡稱)	Bictegravir (BIC)	Dolutegravir (DTG)	Elvitegravir (EVG)	Raltegravir (RAL)
台灣現有品項 商品名(簡稱)	Biktarvy® (TAF/FTC/ <u>BIC</u>)	Dovato® (<u>DTG</u> /3TC) Juluca® (DTG/RPV) Tivicay (DTG) Triumeq (ABC/3TC/ <u>DTG</u>)	Genvoya® (TAF/FTC/ <u>EVG</u> /c)	Isentress® (<u>RAL</u>)
服用方式	空腹/隨餐	空腹/隨餐 (DTG/RPV 需隨餐服用)	隨餐服用	空腹/隨餐
常見副作用	噁心、頭痛、腹瀉、體重增加。	失眠、頭痛、噁心、肝毒性、過敏反應、體重增加。	噁心、頭痛、腹瀉、體重增加。	噁心、頭痛、過敏反應、橫紋肌溶解症(CPK 上升)、體重增加。
注意事項	抑制腎小管 creatinine 排出，導致血中 creatinine 上升，但不影響實際腎絲球過濾率			
		<ol style="list-style-type: none"> 1. 相較非 DTG 處方，服用 DTG 期間受孕會增加胎兒神經管缺陷(neural tube defect)機率。 2. 治療生育年齡女性時應充分告知上述資訊，再共同決定是否使用 DTG。 3. EACS guideline 建議孕程的前 8 週避免使用 DTG。 		

表 1-5、抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範 (109 年 12 月版)

第一線推薦處方
三合一口服藥 · 2 NRTIs plus NNRTI TDF/FTC/EFV TAF/FTC/RPV TDF/3TC/DOR · 2 NRTIs plus INSTI ABC/3TC/DTG TAF/FTC/BIC 二合一口服藥 · NRTI + INSTI DTG/3TC
第一線替代處方
· 藥價低於 13,200 元/月以下含三種藥品成分之口服處方組合 · 藥價在 10,800 元/月以下且核准使用於初服藥者之二合一口服藥
第二線處方
藥價超過 13,200 元/月之口服處方組合
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。 三、處方前專業審查之案件，包括：(1)初次使用本規範之第二線處方，(2)第二線處方通過審查後，每次變更處方超過前次處方費用者，(3)使用不足三種藥品成分之口服處方組合(第一線處方及採處方後當期審查之二合一口服藥除外) 四、二合一口服藥(DTG/RPV)，轉換處方前不需提出前項專業審查，採處方後當期審查。病患轉換使用後應於下一次回診時檢測病毒量，以監測治療狀況；若該次檢測超過「全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準」規定之次數，其費用由其他管道支付。 五、有關藥品使用注意事項，請參照台灣愛滋病學會所訂之「愛滋病檢驗及治療指引」。

衛生福利部疾病管制署相關網頁說明：

抗人類免疫缺乏病毒審查作業







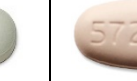


抗人類免疫缺乏病毒處方使用規範

人類免疫缺乏病毒抗藥性基因型檢測檢體送驗注意事項

表 1-6、常用藥物交互作用查詢網路資源

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

表 1-7、台灣現有的單錠處方(single-tablet regimens; STR)

分類	Three-drug combination (boosted, unboosted)							Two-drug combination	
	NNRTI-containing			PI-containing	INSTI-containing				
商品名	Atripla® 亞翠佩	Delstrigo® 達滋克	Odefsey® 安以斯	Symtuza® 信澤力	Biktarvy® 吉他韋	Genvoya® 捷扶康	Triumeq® 三恩美	Dovato® 洛瓦梭	Juluca® 滋若愷
外觀 ^a									
尺寸(mm)	20 x 10.4	21.6 x 11.3	15 x 7	22 x 11	15 x 8	19 x 8.5	22 x 11	18.5 x 9.5	14 x 7
Backbone	TDF 300mg FTC 200mg	TDF 300mg 3TC 300mg	TAF 25mg FTC 200mg	TAF 10mg FTC 200mg	TAF 25mg FTC 200mg	TAF 10mg FTC 200mg	ABC 600mg 3TC 300mg	3TC 300mg DTG 50mg	RPV 25mg DTG 50mg
Third agent	EFV 600mg	DOR 100mg	RPV 25mg	DRV 800mg COBI 150mg	BIC 50mg	EVG 150mg COBI 150mg	DTG 50mg		
服藥建議	空腹(睡前)	空腹或隨餐	隨餐	隨餐	空腹或隨餐	隨餐	空腹或隨餐	空腹或隨餐	隨餐
切半或磨碎 ^b	不可	不可	不可	可	不可	可	可	可	不可
病毒量限制 (copies/mL)	無	無	< 100,000	無	無	無	無	< 500,000	限用於病毒量 控制穩定患者 之處方調整 ^d
CD4 count 限制 (cells/ μ L)	無	無	> 200	無	無	無	無	無 ^c	
腎不全限制 ^b (ml/min/1.73m ²)	eGFR \geq 50	eGFR \geq 50	eGFR \geq 30	eGFR \geq 30	eGFR \geq 30	eGFR \geq 30	eGFR \geq 50	eGFR \geq 50	無限制 ^e
肝硬化限制 ^b	Child-Pugh Class A or B : 可用 (不需調整劑量) Child-Pugh Class C : 無資料						不建議 ^f	Child-Pugh A or B : 可用 Child-Pugh C : 無資料	
注意事項	常見副作用請參閱表 1-1, 1-2, 1-3, 1-4 的各成分相關說明。						1. 處方前應檢測是否合併 B 型肝炎。 (B 肝患者優先選用含 TDF 或 TAF 處方) 2. 生育年齡、懷孕女性注意事項請見表 1-4 的 DTG 說明。		

		3. 常見副作用請參閱表 1-1, 1-2, 1-4 的各成分相關說明。
--	--	--------------------------------------

^a藥品圖片取自 HIVinfo (<https://hivinfo.nih.gov>)、Aidsmap (<https://www.aidsmap.com>)

^b參閱 DHHS guideline (2019)、EACS guideline (2020, v10.1)、IAS-USA guideline (2020)、仿單。

^c有關 DTG/3TC 開立時的 CD4 count 限制，IAS-USA guideline 於說明中提及也許不建議使用於 CD4 count 小於 200 (cells/ μ L) 患者，DHHS 及 EACS guideline 則未加以限制。

^d開立 DTG/RPV 應符合以下條件：(1)現行反轉錄病毒處方治療劑量維持穩定且達到病毒學抑制效果(HIV-1 RNA <50 copies/mL)持續至少六個月，(2)對本品的兩種抗反轉錄病毒成分，皆無已知或疑似之抗藥性，(3)無罹患 B 型肝炎。

^eDTG/RPV 於腎功能不全患者的臨床資料有限，但藥物動力學分析顯示劑量不需調整。

^fChild-Pugh Class A：需降低 abacavir 劑量，應使用個別成份的單方製劑而非固定劑量的 triumeq 複方製劑。Child-Pugh Class B or C：triumeq 的安全性、療效及藥物動力學尚未確立，禁用於此類病人。

表 1-8、病毒抑制失敗患者的抗反轉錄病毒選擇

臨床情境	失效的藥物組合	抗藥性考量	新處方選擇 ^{1,2}	目的
首選處方失效	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); 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); 或 Boosted PI + INSTI	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;或 另一種 boosted PI + 2NRTIs (至少要有一種有效); 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); 或 Boosted PI + INSTI	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	Boosted PI + 2 NRTIs (至少要一種有效); 或 DTG + 2NRTIs (至少要一種有效); 或 Boosted PI + INSTI	病毒再抑制
		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); 或 DTG ⁴ 一天兩次 (如果對 DTG 具有感受性) + 2 active NRTIs;或 DTG ⁴ 一天兩次(如果對 DTG 據有感受性)+ boosted PI	病毒再抑制
二線處方失效與其他	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 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
以前治療過的病人，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