新光醫療財團法人
新光吳火獅紀念醫院
SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新 光 藥 訊

111年8月 第178期

愛滋病治療趨勢與複方藥物介紹

蘇連益

一、前言

隨著治療策略的改變及抗反轉錄病毒藥物(Antiretroviral drugs) 的運用，免疫缺乏症候群(Acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 已逐漸變成一個可防可控的慢性感染疾病。從1987年開始，美國食品藥物管理署(Food and Drug Administration) 核准第一個反轉錄酶抑制劑Zidovudine用於治療免疫缺乏症候群病人，人類與愛滋病毒的戰爭沒有停止過。治療方式由單一成分治療 (Monotherapy) 逐步形成高效能抗逆轉錄病毒療法 (Highly active antiretroviral therapy, HAART)，起始治療時機過去依賴CD4巴球數多寡或出現臨床症狀，轉變為「確診即治療」。治療組合通常包含三種成分，若以單方形式處方藥物，會產生服用次數及顆粒數多的缺陷，進而影響服藥順從性，並增加漏服風險，因此藥廠致力於研發單一錠治療處方 (Single tablet regiemen, STR)。目前抗病毒成分已有優越的臨床療效但仍無法徹底清除體內病毒，為減少終身使用藥物引起的副作用，臨床上出現雙重療法 (Dual therapy) 的簡化處方。另一方面，現階段的治療已使多數病人獲得良好控制，但仍有個案為多重耐藥情形，再者，為提升使用藥物的便利性，因此有新機轉及劑型藥物進入臨床試驗，以減少每日服藥的困擾及提升生活品質。由於治療方式及藥物推陳出新。台灣疾病管制署及台灣愛滋病學會也相繼更新治療指引及使用規範，因此本文針對近期進入臨床使用的藥物做簡介，以幫助臨床工作者在照護病人

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報
https://www.skh.org.tw/skh/f81aed3515.html
任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

本期要目

愛滋病治療趨勢與複方藥物介紹
……蘇連益 藥師 P1
新藥介紹：Zerbaxa ® (Ceftolozane 1g + Tazobactam 0.5g/vial……..蔡念慈 藥師 P13
新藥介紹– Mavenclad (Cladribine 10mg/tab)
……..……鄒芸軒 藥師 P20
新光吳火獅紀念醫院111年6月、111年7月藥品異動總覽……..編輯室 P26
藥物不良反應相關公告…編輯室 P28

發行人：吳東進
網址：https://www.skh.org.tw/skh/a8ce0d2415.html
局版台誌第10144號
發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路95號
電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw
執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

時，能有效安全地處方藥物、完整評估治療方案，並更貼近病人的方式進行衛教。

二、治療趨勢與藥物介紹

1. 治療趨勢：

(1) 高效能抗逆轉錄病毒療法 (Highly active antiretroviral therapy, HAART)[1]

由於人類免疫缺乏症候群病毒為單股RNA的反轉錄病毒，病毒在複製過程容易產生錯誤以致引起基因突變及抗藥性，為此抗反轉錄病毒的治療原則，由原先的單一成分治療進展成俗稱「雞尾酒療法」的高效能抗逆轉錄病毒療法 (Highly active antiretroviral therapy, HAART)，治療成分種類增加，使抑制病毒療效提升，同時減少抗藥性風險，HARRT主要於1993年由何大一博士提出，台灣於1997年開始使用，治療方案的組成由2個核苷類似物反轉錄酶抑制劑組成骨架，並於其他機轉的抗病毒成份挑選出「第三種成份 (Third agent)」形成治療方案。

(2) 盡早治療能盡快控制病人的病毒量[1]

過去因可使用藥物的限制，諸如：藥品副作用大及單一治療時易引起抗藥性產生，治療指引一般建議CD4小於350 cell/mm、出現伺機性感染或愛滋病相關腫瘤時才建議使用藥物，隨著新型藥物的研發及大型隨機對照試驗 (START試驗) 證明，早期使用藥物能顯著減少病人的伺機性感染以及愛滋病相關腫瘤。因此台灣在過去幾年比照最新的國際指引，依據「確診即治療」(無論CD4數量、是否有愛滋病相關併發症)、「盡早治療」(確診到給藥在7天內)，希望透過這些公衛政策降低病人體內的病毒量，並進一步減少病毒傳播的機會。

(3) 單錠治療方案 (Single tablet regiemen, STR) 與雙重治療 (Dual therapy)[1]

目前主要治療方案須包含三種有效成份，若以單方藥品治療組成，每日需服用多顆藥物，既往研究發現透過單錠治療方案 (Single tablet regiemen, STR) 相較於多顆粒方案，可以減少病人的再住院機會，並提升病毒控制效果，單錠治療方案為當前治療主流，幫助提升依順性，並降低治療成本減少公衛體系財政負擔，使病人獲得良好照顧。除單錠治療方案外，目前治療方式已達到有效控制病毒複製，因此感染者預期壽命逐漸延長，進而須關注抗病毒成份長期使用可能引起相關副作用，保留兩種治療機轉簡化成兩種成分 (Dual therapy) 已成為治療選項。

(4) 長效注射劑型 (Long acting injectable)

為使病人用藥依順性提昇，已有許多治療領域出現長效注射劑型，如：精神疾患及骨質疏鬆症等，目前已有多種藥物採靜脈注射投與的方式，美國食品藥物管理署核可使用的藥物，如：Denosumab用於骨質疏鬆症、Paliperidone用於思覺失調症，陸續仍有不少的藥品在研發或進行臨床試驗中。在HIV治療領域，長效針劑隨著當今製藥技術的發達也逐漸開始進入臨床使用，對於病友的好處在於減少感染帶來的標籤化 (被發現在用藥)、負擔 (害怕忘記吃藥)，針對暴露前預防 (Pre-exposure prophylaxis，PrEP) 已有試驗證明相較於傳統預防方案 Tenofovir/Emtricitabine，長效劑型更能有效減少被感染機會[2]。

2. 治療選擇：

過去研究HIV病毒在進入人體後，經由黏附、融合、逆轉錄、嵌合、複製、成熟過程在人體內大量複製。針對整個病毒於人體內複製過程，抗反轉錄酶抑制劑設計出主要幾種作用機制的藥物，包含：核苷酸反轉錄酶抑制劑(nucleos(t)ide reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷類逆轉錄酶抑製劑 (Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NNRTIs)、蛋白酶抑制劑(protease inhibitors, PIs)、嵌合酶抑制劑(integrase strand transfer inhibitors, INSTIs)等。

3. 藥物個論：

台灣自1997年起提供感染者抗病毒藥物治療，並於2012年起實施抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範，近年來的治療主流藥物為一天一次的單錠處方，依疾管署最新版的抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範目前台灣的第一線推薦處方為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®)，另外第二線推薦處方中Symtuza為含有蛋白酶抑制劑成分的單錠處方，如表一。

(1) Delstrigo® (中文名：達滋克) 含Doravirine 100mg/lamivudine 300mg/tenofovir disoproxil fumarate 300mg (DOR/3TC/TDF)

A. 治療角色：Delstrigo是繼Atripla® (中文名：亞翠佩) 含Efavirenz 600mg/emtricitabine 200mg/tenofovir disoproxil fumarate 300mg (EFV/FTC/TDF), Complera® (中文名：康普萊) 含Rilpivirine 25mg/Emtricitabine 200mg/tenofovir disoproxil fumarate 300mg (RPV/FTC/TDF), Odefsey®(中文名：安以斯) 含 Rilpivirine 30mg/Emtricitabine 200mg/tenofovir alafenamide 25mg (RPV/FTC/TAF) 後的新一型非核苷類逆轉錄酶抑製劑 (Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NNRTIs) 所組成的STR，由新一代NNRTI的Doravirine (DOR)、Lamivudine (3TC) 與 Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 所組成，DOR的藥物特點在於減少了傳統Atripla成分中Efavirenz的中樞神經副作用、在血脂方面的影響也相較於Efavirenz或蛋白酶抑制劑 Darunavir/ritonavir小。藥物限制為：與目前主流藥物治療成分嵌合酶抑制劑相比，抑制病毒複製的效果較不突出，另外含TDF成分，長期使用可能影響病人的腎功能與骨質流失。

B. 臨床試驗：Delstrigo主要的臨床試驗為DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD 與 DRIVE-SHIFT。a. DRIVE-FORWARD研究證實相比於DRV+r，DOR的療效具非劣性且安全性和耐受性良好[3]。b. DRIVE-AHEAD研究證實：DOR/3TC/TDF治療組在療效方面相比於FEV/FTC/TDF具有非劣性與相似性，在安全性與耐受性方面有更好的表現[4]。c. DRIVE-SHIFT研究說明了相較於蛋白酶抑制劑 (佔原始處方比例70%)，Delstrigo對於血脂數據方面有更好表現[5]。

C. 注意事項[6]：

a. 合併感染HBV的病人可能發生B型肝炎嚴重急性惡化，HIV感染者在開始進行抗病毒治療前，應先檢測是否感染HBV，若治療過程需要停止使用Delstrigo，需嚴密監測病人

表一、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」。

是否有發生B型肝炎嚴重急性惡化的現象。

b. TDF相關注意事項 (腎功能惡化及骨質流失)：過去曾有報導使用TDF後產生急性腎衰竭與Fanconi氏症候群的病例。當病人於Delstrigo治療過程中，產生肌酸酐廓清率低於50毫升/分鐘，應停用Delstrigo。過去進行的臨床試驗中，與對照組相比，TDF組中的骨質密度降低幅度較大，因此針對具骨質流失之危險因子的病人，應考慮進行骨質密度評估。當懷疑發生骨質異常，應進行適當會診。

綜上所述，Delstrigo為新一型含NNRTI的單錠治療方案，優勢在於相較過去的Atripla減少了副作用，在臨床療效上與Atripla或DRV+r治療方案相比，具有非劣性或相似性。另外隨著感染者高齡化除了治療感染本身，能選擇一個在血脂數據表現更好的長期治療藥物，能減少長期的心血管風險。治療成本與Atripla相同每日藥價為430元，為適合NNRTI的病人提供另一個治療選擇。

(2) Odefsey® (中文名：安以斯) 含Rilpivirine 25mg/Emtricitabine 200mg/ Tenofovir alafenamide fumarate 25mg (RPV/FTC/TAF)

A. 治療角色：Odefesy的前身是Complera，兩者之間最主要的差別在於藥物骨架 (NRTI) 的部分，Complera由Emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate，而Odefsey則由Emtricitabine/tenofovir alafenamide，因TDF與TAF的差別，Odefesy減少了腎毒性、骨質流失，但可能潛在增加體重增加的風險。藥物限制為：Odefesy的前身Complera，與同為NNRTI的Atripla相比，抑制病毒複製的效果較差，尤其在病人治療前病毒量大於100,000 cpies/mL的病人不適合使用。

B. 臨床試驗：Odefsey相關成分包含的主要的臨床試驗為未曾接受治療的成人病人 (試驗104/111)、達到病毒學抑制的病人 (試驗1216與試驗1160)、懷孕女性(TMC114HIV3015研究)。a.未曾接受治療的成人病人：Complera與Odefesy最大的不同在於TDF與TAF，TAF用於HIV感染初治病人的臨床證據主要來自於Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF)的試驗 104/111。試驗 104/111證實將與TDF相比TAF能提供良好的抗病毒療效，同時在安全性表現方面相似，另外在腎功能下降及減緩骨質密度下降有益處[7]。b. 達到病毒學抑制的病人：試驗1216與1160證實達到病毒學抑制的病人由FTC/RPV/TDF及EFV/FTC/TDF轉換為FTC/RPV/TAF在維持病毒抑制的療效方面是可以接受的[9]。c. 懷孕女性研究TMC114HIV3015研究說明懷孕期間發現rilpivirine曝露量較低；因此應仔細監測病毒量[10]。

C. 注意事項[10]：

a. 病毒學治療失敗與抗藥性產生：在兩項臨床試驗ECHO與THRIVE的整合療效分析中，基礎病毒量>100,000 copies/mL病人發生病毒學治療失敗的風險 (rilpivirine組為17.6%，efavirenz組為7.6%) 要高於基礎病毒含量>100,000 HIV-1 RNA copies/mL的病人(rilpivirine組為5.9%，efavirenz組為2.4%)。基礎病毒含量>100,000 HIV-1 RNA copies/mL且發生病毒學治療失敗的病人中，

於治療期間出現NNRTI類藥物抗藥性的比例較高。和efavirenz組的病毒學治療失敗病人相比較，在rilpivirine組的病毒學治療失敗病人中，有較多病人產生lamivudine/emtricitabine相關抗藥性。

b. 心血管系統 (心電圖QTc間期延長)：在Rilpivirine於每日建議劑量 (25mg)，並不會具臨床相關性的影響，但在高於治療劑量下曾有發生QTc見期延長相關事件，故當Odefsey與可能導致QTc間期延長藥物併用時，須注意尖端扭轉型室性心搏過速 (Torsade de Pointes) 之風險。

綜上所述，Odefsey的前身為Complera，相較於Complera減少了TDF的副作用，如：腎臟毒性、骨質流失等。同時也須注意與Complera相似的使用限制，如開立Odefsey前須注意病人病毒量是否小於100,000 copies/mL，另外，在台灣一般於開立抗病毒藥物前不會進行抗藥性檢驗，所以須注意當地抗藥性比例，從過去台大張淑媛老師的研究發現台灣地區未接受藥物的愛滋病病患對非核酶酸反轉錄酶抑制劑 (nNRTIs) 的抗藥性最高 (2018年原生性抗藥性盛行率nNRTIs抗藥性比率接近15%)[11]。

3. Triumeq® (中文名：三恩美)含Dolutegravir 50mg/Abacavir 600mg/Lamivudine 300mg (DTG/ABC/3TC) 與Dovato® (中文名：洛瓦梭) 含Dolutegravir 50mg/Lamivudine 300mg (DTG/3TC)

A. 治療角色：Triumeq是台灣最早開始使用的嵌合酶抑制劑複方單藥錠，而台灣疾病管制署最新的人類免疫缺乏症候群藥品使用規範新增了Dovato，Dovato為第一線用於人類免疫缺乏症候群治療的只含2種藥物成分複方製劑，其中減少了Abacavir成分，具有減少心血管風險及治療成本更低廉的特性。藥物限制為無論是Triumeq與Dovato對於B型肝炎病毒共同感染者較不適合使用，因藥物中抗B型肝炎病毒的成分為Lamivudine，研究發現在B肝患者長期使用Lamividine可能產生抗藥性問題。

B. 臨床試驗：Triumeq與Dovato主要的臨床試驗有評估Dolutegravir (DTG) 與合併abacavir/lamivudine (ABC/3TC) 使用的SINGLE試驗，評估DTG/3TC臨床療效的GEMINI試驗。SINGLE試驗顯示相比於STR的 NNRTI-EFV/FTC/TDF，DTG合併ABC/3TC展現良好的病毒抑制效果，另外在藥物相關副作用也較低[12]。GEMINI-1 及GEMINI-2試驗證實針對初治病人相比傳統的三重治療，雙重療法 (Dual therapy) 在病毒抑制的效果上是可接受的[13]。

C. 注意事項：

a. Abacavir相關注意事項：過去研究顯示帶有 HLA-B*5701 對偶基因的病人發生abacavir (ABC)過敏反應的風險較高且會增加心血管疾病發生機率，國外指引建議在開始含ABC成分處方或重新開始使用時，應進行基因篩檢。然而根據台大醫院研究，國人因帶有HLA-B*5701的機率很低(小於1%)，因此有別於西方人在使用Abacavir後高過敏發生率 (5~8%)，台灣病人約為0.5%以下。但鑒於國內不例行性進行基因檢驗，若開立含Abacavir成分藥物時，須提供藥物警示資

訊及醫療人員聯繫方式[1,14]。

b. Lamivudine相關注意事項：在合併感染 B 型肝炎病毒並接受含有 lamivudine 成分之抗反轉錄病毒藥物治療的 HIV-1 感染病人中，也曾有出現對 lamivudine 具抗藥性之 B 型肝炎病毒突變種的報告。在體外試驗中，已證實 B 型肝炎病毒有一部份族群對於 Lamivudine 的敏感性較低。在那些使用 Lamivudine時曾偵測到血清中 B 型肝炎病毒 DNA 數值有回升的 病人體內，可以發現病毒變異種的存在。隨著接受治療時間的增長，發生變異的機率會提高；治療一年後，變異機率增加 20%，治療四年後，變異機率增加 70%，而在免疫機制異常的患者族群，變異機率則可能會更高[15]。但須注意Lamivudine用於B肝治療使用劑量為每天100mg，而用於治療愛滋病時，藥物的劑量為每天300mg。

c. Dolutegravir相關注意事項：一個觀察性研究顯示，在受孕和懷孕初期時服用 dolutegravir，與神經管缺陷的風險增加有關。因目前對於與服用 dolutegravir 相關之神經管缺陷類型的了解有限，且確切的受孕日難以確認，故從受孕到第一孕期間應考慮以其他治療代替。隨著上市後超過 1,000 個懷孕婦女在第二與第三孕期暴露的懷孕結果資料，沒有證據顯示會增加不良出生結果的風險[16]。

d. Dovato相關注意事項：Dovato用於未曾使用過抗反轉錄病毒藥物治療主要基於 GEMINI-1 與 GEMINI-2試驗結果，試驗收案對象為HIV-1 RNA 病毒量介於 1,000 至 500,000 copies/mL 的成人患者。鑒於上述試驗的收案條件，使用Dovato前應先進行病毒量監測，確保病人於病毒小於500,000 copies/Ml才得以使用。

綜上所述，Dovato相較於Triumeq減少了ABC的副作用，如：過敏反應、缺血性事件風險等。開立Dovato前須注意病人HIV病毒量，另外，Dovato與Triumeq抗HBV成分為Lamivudine，須注意病人是否為B型肝炎病毒共同感染 (coinfection)。Dovato治療成本每日藥價為360元相較其他一線藥物更低，對於降低國家整體藥物支出有助益，為適合嵌合酶抑制劑的病人提供另一個治療選擇。

4. Biktarvy® (中文名：吉他韋) 含Bictegravir 50mg/emtricitabine 200mg/tenofovir alafenamide 25mg (BIC/FTC/TAF)

A. 治療角色：Biktarvy為新一代的嵌合酶抑制劑，嵌合酶抑制劑的特點在於能快速抑制病毒複製，且耐受性良好，過去在台灣用於治療愛滋病藥物的藥品有 Raltegravir, Dolutegravir單方需與其他藥物合併治療，Triumeq是第一個在臺灣使用含嵌合酶抑制劑的單錠治療藥物，Genvoya於2018年至2020年曾是免疫缺乏症候群病人藥物使用規範的第一線治療處方。Biktarvy為新一代治療選擇，特點為含有TAF的成分，對於B肝病毒共同感染者具療效，且TAF相較於TDF能減少腎臟、骨質的副作用，相較於 Genvoya (含有 Cobicistat 為 Pharmacokinetic enhancer)，減少藥物間的交互作用。藥物限制：近期研究指出嵌合酶抑制劑及TAF成分可能使病人體重增加。

B. 臨床試驗：Biktarvy主要的臨床試驗有用於無治療經驗的試驗1489、試驗1490及達到

病毒學抑制後穩定轉換的試驗1844與試驗1878。

試驗1489說明相較於ABC/DTG /3TC (嵌合酶抑制劑單定治療方案) 抑制病毒療效兩者間無明顯差異，另外在安全性方面Biktarvy也表現較佳[17]。試驗1490說明相較於DTG+FTC/ TAF 抑制病毒療效是可接受的，且有較好的耐受性[18]。試驗1844顯示針對原使用嵌合酶抑制劑穩定治療個案轉換為Biktarvy仍能維持良好的病毒抑制效果，且不產生更多的副作用[19]。試驗1878顯示針對原使用蛋白酶抑制劑穩定治療個案轉換為Biktarvy仍能維持良好的病毒抑制效果，轉換後產生的藥物事件是可耐受的 (48週內因轉換處方產生不良事件而停藥個案數為0)[20]。

C. 注意事項：乳酸中毒/嚴重肝臟腫大合併脂肪肝，單獨使用核苷類似物，包括emtricitabine與TDF，或與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用時，曾有發生乳酸中毒及嚴重肝臟腫大合併脂肪肝(包括死亡病例)的報告。任何患者只要臨床或實驗室檢驗結果顯示發生乳酸中毒或明顯的肝毒性(可能包括肝臟腫大及脂肪肝，即使沒有明顯的轉胺酶升高現象)，都應暫停使用Biktarvy 治療[21]。

5. Symtuza® (中文名：信澤力) 含Darunavir 800mg/cobicistat 150mg/ emtricitabine 200mg /tenofovir alafenamide 25mg (DRV/C/FTC /TAF)

A. 治療角色：Symtuza，為一四合一藥物除主要活性成分外另含Cobicistat，主要用於提升其他活性藥物血中濃度，為台灣第一個含蛋白酶抑制劑的單錠治療處方，為愛滋病個案另一種治療選擇。藥物限制：由於藥品含有Cobicistat可能引起其他藥物的交互作用，Darunavir結構中含有磺胺基團可能引起過敏反應。

B. 臨床試驗：Symtuza主要的臨床試驗有用於無治療經驗的AMBER試驗及達到病毒學抑制後穩定轉換的EMERALD試驗。AMBER研究證實相比於DRV+r，Symtuza的療效具非劣性且安全性和耐受性良好[22]。MERALD研究說明了Symtuza組在療效方面相比於原始蛋白酶抑制劑處方具有相似性，在安全性與耐受性，因藥物不良反應需停藥比例相近[23]。

C. 注意事項[24]：

a. 磺胺過敏：Darunavir含有一個磺胺基團。對已知對磺胺過敏的病人，在開始使用SYMTUZA®之後應進行監測。在darunavir與ritonavir合併投予的臨床研究中，顯示有或沒有磺胺過敏病史的受試者中皮疹的發生率與嚴重度皆相似。

b. 對血清肌酸酐的影響：Cobicistat會抑制腎小管的肌酸酐分泌作用，從而導致肌酸酐廓清率降低，但不會影響實際的腎絲球體功能。在開始使用含Cobicistat成分後病人的肌酸酐廓清率出現變化時，應考慮到Cobicistat對於腎小管的影響。

c. 糖尿病/高血糖：在針對接受蛋白酶抑制劑治療的病人進行上市後監視，曾有新發生糖尿病、既有之糖尿病惡化以及高血糖的報告。其中有些病例曾發生糖尿病性酮酸中毒。在停止治療的病人中，有部份病例的高血糖現象仍持續存在。

d. 脂肪重新分佈：在接受藥物治療的病人中曾發現身體脂肪重新分佈/蓄積的現象，包括中央型肥胖、頸背脂肪擴大、周邊消瘦、臉部消瘦、乳房腫大、以及“類似庫辛氏症候群的外觀”。

e. 血友病：在使用蛋白酶抑制劑治療血友病病人中，曾有出血現象增多的報告，包括自發性皮膚血腫和關節積血。

綜上所述，Symtuza為含蛋白酶抑制劑的單錠治療方案，因此有蛋白酶抑制劑類藥物的優勢，如：高基因屏障，同時也有類似的副作用，另外Darunavir含磺胺基團，須注意病人是否對磺胺類藥物過敏，因Symtuza含有cobicistat容易與併用藥物產生交互作用等注意事項為開立Symtuza前須多加留意的地方。

6. 抗反種錄病毒藥物共同使用注意事項[1,21]：

A. 免疫重建症候群

感染者在接受抗愛滋病毒藥物治療後的一段時間，部分免疫系統有反應的患者可能會因無症狀或殘留的伺機性感染 (如結核病、禽型分枝桿菌和隱球菌感染) 而出現明顯的發炎反應，往往出現在病毒量已有明顯下降而淋巴球數開始回升時，一般稱之為免疫重建發炎症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)，發生頻率約15~45%，病症可能因人因病而異，目前對於這個現象仍缺乏一致的定義。在評估時，需先排除藥物引起的過敏反應、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，在進一步進行免疫重建發炎症候群的處理。

B. 藥物交互作用

將藥物併用可能會引發已知或潛在重大的藥物交互作用，其中有些可能會導致：抗病毒藥物療效喪失，並可能引發抗藥性，或因併用藥物的暴露量升高而發生可能具臨床意義的不良反應。當病人併有其他慢性疾病，或因治療需求須短期用藥，臨床醫療人員在用藥時務必查詢藥物交互作用資訊，另外在照護過程中也須提醒病人，若另有需求須併用其他藥品，建議諮詢原處方醫療團隊提供詳盡的用藥指示。

三、結論

隨著藥物研究的進展，目前有越來越多藥物供感染者進行選擇，治療方案也越趨方便，但針對個別藥物，相關藥物注意事項需要醫療人員為病人的用藥安全進行把關，另外針對國外已上市藥品，未來可能有機會引進台灣的治療選項，可能也要先一步認識藥品特性，可以思考未來運用於台灣的感染者時，台灣的醫療環境是否可以配合相關的治療模式。

六、參考資料

1. 台灣愛滋病學會。愛滋病檢驗及治療指引第六版。2020。檢自http://www.aids-care.org.tw/journal/treatment.php (2022年6月28日)
2. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. N Engl J Med. 2021 Aug 12;385(7):595-608.
3. Molina JM, Squires K, Sax PE et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2018 May;5(5):e211-e220.
4. Orkin C, Squires KE, Molina JM et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. Clin Infect Dis. 2019 Feb 1;68(4):535-544.
5. Johnson M, Kumar P, Molina JM et al. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019 Aug 1;81(4):463-472.
6. 中文藥品仿單Delstrigo ®,SmPC_Sep-2020
7. 財團法人醫藥品查驗中心：捷扶康膜衣錠(Genvoya film coated tables)醫療科技評估報告
8. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV. 2017 May;4(5):e195-e204.
9. DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV. 2017 May;4(5):e205-e213.
10. 中文藥品仿單Odefsey ®,SmPC_Aug-2017
11. 林德宇、王甯祺：未曾接觸過抗病毒藥物之愛滋病毒感染者病毒抗藥性趨勢。感染控制雜誌2019;29(6):307-16

12. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 2013 Nov 7;369(19):1807-18.
13. Cahn P, Madero JS, Arribas JR et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):143-155.
14. 中文藥品仿單Triumeq ®,SmPC_March-2020
15. 中文藥品仿單Zeffix ®,SmPC_Jul-2017
16. 中文藥品仿單Dovato ®,SmPC_Oct-2019
17. Gallant J, Lazzarin A, Mills A et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet. 2017 Nov 4;390(10107):2063-2072.
18. Sax PE, Pozniak A, Montes ML et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2017 Nov 4;390(10107):2073-2082.
19. Molina JM, Ward D, Brar I et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2018 Jul;5(7):e357-e365.
20. Daar ES, DeJesus E, Ruane P et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2018 Jul;5(7):e347-e356.
21. 中文藥品仿單Biktarvy ®,SmPC_Feb-2018
22. Eron JJ, Orkin C, Gallant J et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. AIDS. 2018 Jul 17;32(11):1431-1442.

23. Orkin C, Molina JM, Negredo E et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2018 Jan;5(1):e23-e34.

24. 中文藥品仿單Symtuza®,SmPC_Sep-2020