國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所

碩士論文

Graduate Institute of Clinical Pharmacy
College of Medicine
National Taiwan University

Master Thesis

臺灣首次接受愛滋病毒感染治療者使用第一線推薦處方結果分析：著重 dolutegravir 使用結果

Outcome analysis of recommended first-line antiretroviral regimens in treatment-naïve HIV-positive Taiwanese patients: focus on dolutegravir use

黃琬珍

Wan-Chen Huang

指導教授：張上淳 教授

林淑文 助理教授

Advisor: Shan-Chwen Chang, M.D., Ph.D.

Shu-Wen Lin, Pharm.D. , M.S.

中華民國 107 年 7 月

July 2018

doi:10.6342/NTU201802894

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

中文題目

臺灣首次接受愛滋病毒感染治療者使用第一線推薦處方結果分析：著重 dolutegravir 使用結果

英文題目

Outcome analysis of recommended first-line antiretroviral regimens in treatment-naïve HIV-positive Taiwanese patients: focus on dolutegravir use

本論文係 黃琬珍 君（學號 R05451007）在國立臺灣大學臨床藥學研究所完成之碩士學位論文，於民國 107 年 7 月 11 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：張上淳（指導教授）

林法文（指導教授）

戚望徽

沈健清

張中義

所長：何益芳（簽名）

致謝

一路上受到許多人的照顧與鼓勵，兩年時光，非常滿足，沒有遺憾。必須最感謝這兩年的指導教授：張上淳老師，儘管非常忙碌，仍撥冗出席臨藥所許多課程指導及活動；每次討論總耐心傾聽與用心回覆，從題目的選擇開始即感受到老師不僅願意讓學生嘗試感興趣的題材，更能給予研究重要的方向，很謝謝老師！感謝淑文老師適逢出國進修，仍盡力共同指導，很喜歡討論時老師既親切又追根究柢的確認研究細節，也謝謝老師提供 R216 及許多資源，有家的感覺無與倫比。研究可以順利完成，特別感謝洪健清醫師的鼎力相助，無論是研究方向、執行細節或是資料分析判讀等困難處，謝謝洪醫師的寶貴建議與諸多協助。

謝謝芷寧學姊持續的關心與快速有效率地解答我許多疑惑、一起討論想辦法，有這樣的學姊，覺得幸運。研究所同學靖晏、庭瑜、子齊、俊銘、翁拔拔學長、幸蓉，初來臺北還好有你們，從上課一起做報告、實習互相打氣，到口試後的雨過天青，與你們相處平凡日子的點點滴滴都是溫暖的回憶，謝謝你們。同實驗室的慧玲老師、麗華姊、凱宇、怡靜、亞葶，謝謝你們平時的照顧與體貼。還有協助所上事務的翊吟助教、安排老師行程的院長秘書陳小姐、沛瑩個管師、洪醫師助理玟君，這兩年時常麻煩你們，每每獲得快速與用心的協助與回覆，總感到不可思議，謝謝！

最親愛的家人朋友，謝謝你們又養我兩年（笑），在你們身邊一起分享生活中趣事與感想是繼續前進的動力。謝謝阿公阿嬤的照顧與叮嚀、阿鵬跟安鵬無論多晚總到車站接我、包容和諒解我的任性與不成熟，以及數不盡的關心與付出。郁雯姊、弟弟還有從小一起長大的堂弟妹，有你們一起玩樂談心真好！還有麗雲姑姑，多希望你還在，我畢業了，可以一起咖啡。謝謝你們比我還相信我，謝謝你們讓我是我。

doi:10.6342/NTU201802894

中文摘要

背景

自 2016 年起，臺灣疾病管制署將含 efavirenz（EFV）、rilpivirine（RPV）、或 dolutegravir（DTG）的三合一複方列為愛滋病毒感染治療之第一線推薦處方。在政府公費提供每日一次一顆複方藥物的情況下，藥物顆數（pill burden）下降，因此藥物耐受性與交互作用對病人服藥順從性及後續治療結果的影響將更為重要。

2015 年在臺灣上市的 DTG 為愛滋病毒嵌合酶抑制劑，相較於臨床試驗中展現的高效能與極佳耐受性，許多上市後觀察性研究呈現不一致的安全性結果，部分研究顯示其神經-精神相關副作用導致的停藥比例遠比預期高。

研究目的

針對臺灣首次接受愛滋病毒感染治療者，分析使用第一線推薦處方之耐受性與藥物交互作用；並深入探討 DTG 於臺灣核可上市後之臨床療效與安全性。

研究方法

本研究為回溯性病歷回顧，於 2016 年 10 月至 2018 年 4 月間一所大學附設醫院收納首次接受愛滋病毒感染治療之成年病人，從開始接受抗愛滋病毒藥物治療到首次處方停止使用、滿一年使用或研究期間結束，蒐集基本資料、免疫與病毒學檢驗資料及臨床資料。主要研究指標為首次使用第一線推薦處方時，因不良反應導致之停藥，以及含 DTG 處方之病毒學療效與安全性。其他指標包括第一線推薦處方與併用藥間交互作用情形。以發生率來呈現比較第一線推薦處方之耐受性，不良反應與藥物之相關性利用 Naranjo scale 評估，含 DTG 處方病毒學療效則參考 FDA Snapshot 流程歸類，藥物交互作用偵測使用 Liverpool HIV drug interaction checker。

研究結果

在 19 個月的研究期間共收納 163 名首次接受抗愛滋病毒感染治療者，絕大部分（98%）為男性，平均年齡約 32 ± 8 歲，用藥前平均 CD4 數量約 363 ± 252

doi:10.6342/NTU201802894

cells/mm^3。超過一半之病人（54%）首次處方含 DTG；而使用含 RPV 處方病人（19%），有最高之用藥前 CD4 數量與最低之病毒量。

總共 124 追蹤人年（PYFU）中，每 100 追蹤人年因藥物不良反應而停藥之發生率於含 EFV、RPV、DTG 處方分別為：34.6、4.2、7.0 （P=0.0032）；事後分析顯示含 EFV 與 DTG 處方間耐受性達統計顯著差異（P=0.0033）。因為藥物不良反應而停藥之中位發生時間為 32 天(IQR 15-194)，三者無統計顯著差異。過敏(5.5%）為最常導致停藥之不良反應，神經-精神相關（4.9%）次之，並均以含 EFV 處方最常見（過敏 13.6%、神經-精神相關 11.4%）；共五名（5.7%）使用含 DTG 處方病人曾因藥物不良反應而停藥，以神經-精神相關最多（3/88，3.4%），腸胃道相關次之（2/88，2.3%）。

潛在藥物交互作用於含 EFV、RPV、DTG 處方發生比例分別為 43%、27%、16%。主要為 EFV 組與鎮靜安眠類藥物間（32%）、DTG 組與含多價陽離子制酸劑、胃乳等（26%）；RPV 組與制酸劑交互作用發生比例約 3%。

在使用含 DTG 處方並至少有一次用藥後病毒量資料者，病毒學抑制失敗（定義為第七、十二個月血漿 HIV 病毒量分別大於 200、50 copies/mL)各為 4.7%（4/85)、10.6%（5/47）。在第七、十二個月仍持續使用含 DTG 處方者，病毒學抑制失敗分別為 1%（1/77）、8%（3/39）。追蹤期間最常發生之含 DTG 處方相關不良反應為神經-精神（42%）與腸胃道系統（41%）相關不良反應。

結論

本研究顯示三種第一線推薦處方於臺灣首次接受愛滋病毒感染治療者之耐受性有顯著差異，接受含 EFV 處方者因藥物不良反應而停藥之發生率最高。藥物交互作用多發生於 EFV 與鎮靜安眠類藥物，以及 DTG 與含多價陽離子制酸劑、胃乳間。含 DTG 處方具臨床療效，然而長期病毒是否成功抑制需要定期監測與探討。使用含 DTG 處方的病人最常發生之不良反應為神經-精神與腸胃道系統如失眠、睡眠障礙、噁心、腹部不適等，但絕大部分病人能耐受。本研究為單一醫學中心研

doi:10.6342/NTU201802894

究，受限於樣本數與追蹤時間，第一線推薦處方與含 DTG 處方之臨床使用結果尚需更長期、較大規模之研究追蹤。

關鍵字

抗反轉錄病毒藥物、efavirenz、rilpivirine、dolutegravir、藥物不良反應、藥物交互作用、治療結果

doi:10.6342/NTU201802894

Abstract

Background

Efavirenz (EFV)-, rilpivirine (RPV)- or dolutegravir (DTG)-based single-tablet regimens have been recommended as first-line antiretroviral therapy (ART) for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection by the Taiwan Centers for Disease Control since 2016. With more convenient ART regimens provided by the government and reduced pill burden, the tolerability and drug interactions of each regimen become more crucial for optimizing medication adherence and subsequent clinical outcomes.

DTG, approved in Taiwan in 2015, is an HIV integrase strand transfer inhibitor (INSTI) with high virologic efficacy and tolerability demonstrated in clinical trials. However, several observational studies reported inconsistent safety profiles of its use in real-world setting, with some showing unexpected high discontinuation (DC) due to neuropsychiatric adverse drug reaction (ADR).

Objectives

This study aimed to assess the tolerability and drug interactions of the first-line ART as well as clinical outcomes of DTG-based regimens in treatment-naïve HIV-positive Taiwanese since its availability for prescription in Taiwan.

Methods

We conducted a retrospective medical record review, collecting demographic, immuno-virologic and clinical data of enrolled patients at a university hospital between October 2016 and April 2018. Patients were followed from ART initiation to DC, up to 1 year, or study end date. Primary outcomes included DC due to ADR of the first-line ART, virologic response and safety of DTG-based regimens. Other outcome included drug

doi:10.6342/NTU201802894

interactions between ART and concomitant medications. Incidence rate was calculated. Naranjo scale and FDA Snapshot algorithms were utilized for causality assessment of the first-line ART ADR and virologic response evaluation of DTG-based regimens, respectively. Drug interactions between the first-line ART and concomitant medications were examined with Liverpool HIV drug interaction checker.

Results

During the 19-month study period, 163 ART-naïve patients starting ART were included. Most of them (98%) were male with a mean age of 32 ± 8 years and baseline CD4 363 ± 252 cells/mm^3. More than half (54%) of patients started their first regimen with DTG. Patients on RPV-based regimens (19%) had a higher baseline CD4 cell count and lower plasma HIV RNA load.

During the follow-up period, 163 patients contributed to a total of 124 person-years of follow-up (PYFU). Incidence of DC due to ADR per 100 PYFU were 34.6, 4.2 and 7.0 in EFV-, RPV- and DTG-based regimens, respectively (P=0.0032). The post-hoc analysis showed statistically significant difference between EFV- and DTG-based regimens (P=0.0033). Median time to DC due to ADR was 32 days (IQR 15-194), with no statistically significant difference between three regimens. Hypersensitivity (5.5%) was the most common ADR leading to DC followed by neuropsychiatric disorders (4.9%). They occurred most frequently in EFV-based regimens (13.6% and 11.4% respectively). DC due to ADR occurred in 5 patients (5.7%) with DTG-based regimens. Neuropsychiatric and gastrointestinal ADR accounted for 3.4% (3/88) and 2.3% (2/88), respectively.

Drug interactions occurred in 43%, 27% and 16% of EFV-, RPV- and DTG-based regimens, respectively. The most frequent interacting medications were sedatives in 32% of EFV group, polyvalent cation containing agents in 26% of DTG group. Interactions

doi:10.6342/NTU201802894

between antacids and RPV group occurred in 3%. Virologic nonresponse, defined as plasma HIV RNA ≥200 copies/mL and ≥50 copies/mL at 7th and 12th month in DTG-treated patients with at least one follow-up virologic data, were 4.7% (4/85) and 10.6% (5/47), respectively. In patients continuing the DTG-based regimens at 7th and 12th month, virologic nonresponse rate were 1% (1/77) and 8% (3/39). During the follow-up period, the most prevalent ADR associated with DTG-based regimens were neuropsychiatric (42%) and gastrointestinal (41%).

Conclusions

This study demonstrates significantly different tolerability profiles among the three recommended first-line ART in treatment-naïve HIV-positive Taiwanese. Incidence of DC due to ADR was highest in patients on EFV-based regimens. Drug interactions occurred mostly between EFV and sedatives as well as DTG and polyvalent cation containing agents. DTG-based regimens were clinically effective; while the long-term virologic suppression requires regular monitoring and assessment. The most frequently occurring ADR in DTG-based regimens were neuropsychiatric and gastrointestinal ADR such as insomnia, sleep disturbance, nausea and abdominal discomforts; while most of them were tolerable. This is a single-center study with relatively limited numbers of subjects and short follow-up period. Outcomes related to the first-line ART as well as DTG-based regimens warrant a larger study of a longer observation duration.

Key words

Antiretroviral therapy; efavirenz; rilpivirine; dolutegravir; adverse drug reaction; drug interaction; treatment outcome

doi:10.6342/NTU201802894

目錄

口試委員會審定書 i
致謝 ii
中文摘要 iii
Abstract vi
目錄 ix
圖目錄 xii
表目錄 xiii
縮寫表 1
第一章　緒論 3
第二章　文獻探討 4
2.1. HIV/AIDS 簡介 4
2.1.1. 病毒學 4
2.1.2. 流行病學 7
2.1.3. 臨床表徵 8
2.1.4. 藥物治療 10
2.2 Dolutegravir 簡介 17
2.2.1 藥理機轉與藥效作用 17
2.2.2 藥品動態學特性 17
2.2.3 樞紐臨床試驗 20
2.2.4 禁忌與注意事項 28
2.2.5 耐受性與不良反應 29
第三章　研究目的 34
第四章　研究方法 35

doi:10.6342/NTU201802894

4.1 研究架構 35
4.2 研究時間、對象與地點 37
4.2.1 納入條件 37
4.2.2 排除條件 37
4.3 資料收集 37
4.3.1 病人基本資料 37
4.3.2 HIV/AIDS 感染情形與潛在疾病 38
4.3.3. 首次第一線推薦處方使用與併用藥間交互作用情形 38
4.3.4. 含 DTG 處方之療效與安全性 38
4.4. 耐受性評估 39
4.5. 含 DTG 處方療效評估 40
4.5.1. 病毒抑制成功（Virologic response） 40
4.5.2. 病毒抑制失敗（Virologic nonresponse） 40
4.5.3. 無法評估（No virologic data） 40
4.6. 含 DTG 處方安全性評估 41
4.6.1. 不良反應定義與紀錄 41
4.6.2. 藥物相關不良反應 41
4.7. 統計方法 42
第五章 研究結果 43
5.1. 收案流程 43
5.2. 病人基本特性 45
5.3. 藥品使用情形 49
5.3.1. 首次第一線推薦處方耐受性追蹤 49
5.3.2. 導致停藥之藥物不良反應 57
5.3.3. 藥物交互作用 58

doi:10.6342/NTU201802894

5.4. 含 Dolutegravir 處方療效 61
5.5. 含 Dolutegravir 處方安全性 64
5.5.1. DTG 相關不良反應 64
5.5.2. 導致停藥之 DTG 相關不良反應 67
第六章 討論 69
6.1. 病人族群 69
6.2. 第一線推薦處方耐受性 69
6.3. 第一線推薦處方與併用藥交互作用 72
6.4. 含 Dolutegravir 處方療效 73
6.5. 含 Dolutegravir 處方安全性 74
6.6. 研究限制 75
第七章 結論 76
參考文獻 77
附錄 95
藥物交互作用 [105] 95
個案報告表（Case report form） 108

doi:10.6342/NTU201802894

圖目錄

圖 1、HIV 生活史與藥物作用位置 [14] 5
圖 2、DTG 代謝途徑 [112] 20
圖 3、研究架構 36
圖 4、病毒學療效評估流程 [144] 41
圖 5、收案流程 44
圖 6、追蹤時間內各組因藥物不良反應而停藥情形 53
圖 7、追蹤時間內各組總停藥情形 53
圖 8、導致第一線推薦處方停藥之藥物相關不良反應分布 57
圖 9、DTG 組第 7、12 個月之病毒學療效 62
圖 10、個別病人 HIV 病毒量隨含 DTG 處方治療時間之變化 63
圖 11、病人 CD4 數量隨含 DTG 處方治療時間與基礎值差異 63

doi:10.6342/NTU201802894

表目錄

表 1、Recommended first-line antiretroviral regimens in Taiwan[11,12,100-104] 15
表 2、Pharmacokinetics of DTG[111,114,115] 19
表 3、Medication containing DTG in Taiwan[6,12,102] 22
表 4、Summary of efficacy results from pivotal DTG clinical trials[126-134] 24
表 5、Tolerability of DTG in cohort studies[9-11,138-141] 32
表 6、Naranjo scale[143] 39
表 7、Baseline characteristics 46
表 8、Baseline laboratory data 47
表 9、Baseline comorbidity 47
表 10、Tolerability outcome of the first-line ART 50
表 11、Post hoc analysis of tolerability outcome of the first-line ART 52
表 12、Patients discontinued the first-line ART due to ADR 52
表 13、Factors associated with DC due to ADR of the first-line ART 54
表 14、Factors associated with DC due to ADR of EFV-based regimens 55
表 15、Factors associated with DC due to ADR of RPV- and DTG-based regimens . 56
表 16、ADR leading to DC of the first-line ART 57
表 17、Drug interaction between the first-line ART and concomitant- medications... 58
表 18、List of drug interactions 59
表 19、Virologic effectiveness of DTG-based regimens at 7th and 12th month 61
表 20、Status of virologic nonresponse patients with DTG-based regimens 62
表 21、Virologic effectiveness in patients continuing DTG-based regimens 63
表 22、ADR associated with DTG-based regimens by system organ class 64
表 23、The most common ADR associated with DTG-based regimens 65

doi:10.6342/NTU201802894

表 24、Laboratory abnormalities associated with DTG-based regimens..... 66
表 25、ADR leading to DC of the DTG-based regimens..... 67
表 26、Follow-up of patients discontinued DTG-based regimens due to ADR..... 68
表 27、Tolerability comparison of the first-line ART..... 71

doi:10.6342/NTU201802894

縮寫表

縮寫	英文全稱	中文
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome	後天免疫不全症候群
ADR	Adverse drug reaction	藥物相關不良反應
AE	Adverse event	不良反應
ALT	Alanine aminotransferase	丙氨酸轉氨胺
ART	Antiretroviral therapy	抗反轉錄病毒藥物
Vd	Apparent volume of distribution	擬似分布體積
AUC_{0-24}	Area under curve within 24 hours	24 小時藥物濃度曲線下面積
AST	Aspartate aminotransferase	天門冬安酸轉氨胺
BMI	Body mass index	身體質量指數
CPK	Creatine phosphokinase	肌酸磷酸胺
Crcl	Creatinine clearance	肌酸酐廓清率
DC	Discontinuation	停藥
HR	Hazarad ratio	風險比
HAART	Highly active antiretroviral therapy	高效能抗愛滋病毒治療
HIV	Human immunodeficiency virus	愛滋病毒
IRIS	Immune reconstitution inflammatory syndrome	免疫重建症候群
IDU	Injection drug use	注射藥癮者
IQR	Interquartile range	四分位距
C_{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
MSM	Men who have sex with men	男男間不安全性行為
OR	Odds ratio	危險比
OCT	Organic cation transporter	有機陽離子運輸蛋白
PYFU	Person-years follow-up	追蹤人年
RR	Relative risk	相對風險
Scr	Serum creatinine	血清肌酸酐
STR	Single-tablet regimen	單錠處方
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	達到最高血中濃度時間

doi:10.6342/NTU201802894

縮寫	英文全稱	中文
INSTI	Integrase strand transfer inhibitor	嵌合酶抑制劑
DTG	Dolutegravir	-
EVG	Elvitegravir	-
RAL	Raltegravir	-
NNRTI	Non-nucleos(t)ide reverse-transcriptase inhibitor	非核苷酸反轉錄酶抑制劑
EFV	Efavirenz	-
RPV	Rilpivirine	-
N(t)RTI	Nucleos(t)ide reverse-transcriptase inhibitor	核苷酸反轉錄酶抑制劑
ABC	Abacavir	-
FTC	Emtricitabine	-
3TC	Lamivudine	-
TAF	Tenofovir alafenamide	-
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	-
ZDV	Zidovudine	-
PK enhancer	Pharmacokinetic enhancer	藥動促進劑
c	Cobicistat	-
r	Ritonavir	-
PI	Protease inhibitor	蛋白酶抑制劑
ATV	Azatanavir	-
DRV	Darunavir	-
FPV	Fosamprenavir	-
IDV	Indinavir	-
LPV	Lopinavir	-

doi:10.6342/NTU201802894

第一章　緒論

臺灣自 1984 年發現第一例愛滋病毒（human immunodeficiency virus, HIV）感染者，至今存活之感染者約三萬名，其中病程進展至後天免疫不全症候群（acquired immune deficiency syndrome, AIDS）超過一萬名；2017 年通報新增感染者 2,516 人，僅次於 2005、2006 年在注射藥癮者中爆發傳染的 3,377 及 2,915 人。[1] 目前最有效之抗愛滋病毒治療策略為結合不同機轉藥物的高效能抗愛滋病毒治療（highly active antiretroviral therapy, HAART），能大幅改善患者免疫低下以及存活。[2] 臺灣於 1988 年開始提供抗愛滋病毒藥物 zidovudine（ZDV），1997 年起提供 HAART，並據世界先進國家臨床指引、臺灣本土研究定期更新臨床指引及處方使用規範。[3] 為兼顧感染者權益與控制不斷上升之愛滋醫療照護相關支出，自 2012 年首次服藥病人依據疾病管制署訂定之「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，若無相對禁忌應優先使用同療效但價格相對較低的處方，因而有相當比例之病人因無法耐受前線藥物不良反應而必須更改原先處方。[4] 2016 年六月臺灣首次將三種每日一次之三合一複方列為第一線推薦處方，預期改善原先第一線處方之耐受性，提高照護品質。[5]

Dolutegravir（DTG）是較新一代的愛滋病毒嵌合酶抑制劑 (integrase strand transfer inhibitor, INSTI)，其於收納首次接受治療者之臨床試驗展現高效能、良好耐受性、低抗藥性以及相對少的交互作用，目前為歐美等先進國家推薦之第一線處方之一。[6-8] 然而許多上市後觀察性研究指出其於臨床使用之耐受性不若臨床試驗佳，較多病人因神經-精神相關副作用而停藥。[9-11] DTG 於 2015 年始於臺灣核可上市，2017 年取得健保給付；[12] 尚無其於臺灣臨床使用之觀察性研究發表。

本研究旨在探討臺灣首次接受愛滋病毒感染治療者，使用第一線推薦處方耐受性與潛在藥物交互作用情形，並著重分析含 DTG 處方之臨床療效、安全性。

doi:10.6342/NTU201802894

第二章　文獻探討

2.1. HIV/AIDS 簡介

2.1.1. 病毒學

病原特性

愛滋病毒或稱人類免疫缺乏病毒，分類在反轉錄病毒科（*Retrovirus*）－慢病毒屬（*Lentivirus*），感染潛伏期長，有 HIV-1 和 HIV-2 兩亞型；而 HIV-1 之盛行率、致病性均較高，本文針對此亞型討論。感染傳播主要透性行為，或因輸血、共用針具、職業暴露、母子垂直感染等接觸受感染之體液而傳染。[13]

生活史可分為兩階段：一、形成原病毒（provirus），包含病毒透過外殼上 gp120 蛋白與宿主細胞 CD4 受體結合進入細胞內、反轉錄自身的單股 RNA 為雙股 DNA 後嵌合入宿主之基因體。二、產生具感染力之病毒粒（virion），從被感染之細胞受病毒基因調控而轉錄出病毒 RNA、轉譯出病毒蛋白，兩者到細胞表面組裝成不具感染力之病毒，到最後出芽離開宿主細胞、透過蛋白酶裁切病毒蛋白，形成具感染力之病毒粒。生活史與藥物作用位置請見圖 1。[14] 也因 HIV 複製週期快速而具高基因變異性，耐受藥物或免疫系統篩選。[13,14]

結構上愛滋病毒為正股單鏈 RNA 病毒（single-stranded positive-sense RNA virus）具 3 個結構基因（structural genes）和六個調控基因（regulatory genes）。成熟具感染力之病毒粒結構主要包含：出芽離開宿主細胞時形成之雙層磷脂質外膜（envelope），上面嵌有病毒 gp-41、gp-120 及宿主蛋白（如 MHC class II）；兩分子單股 RNA、環繞其之 gag 基因產物，主要有與病毒 RNA 緊密結合的核蛋白（p7）、形成外殼層的外殼蛋白（p24）以及位於外膜及外殼層中間的基層蛋白（p17）；病毒酵素含反轉錄酶（reverse transcriptase）、嵌合酶（integrase）、蛋白酶（protease）；另也包含反轉錄酶生成之互補 DNA。[13]

doi:10.6342/NTU201802894

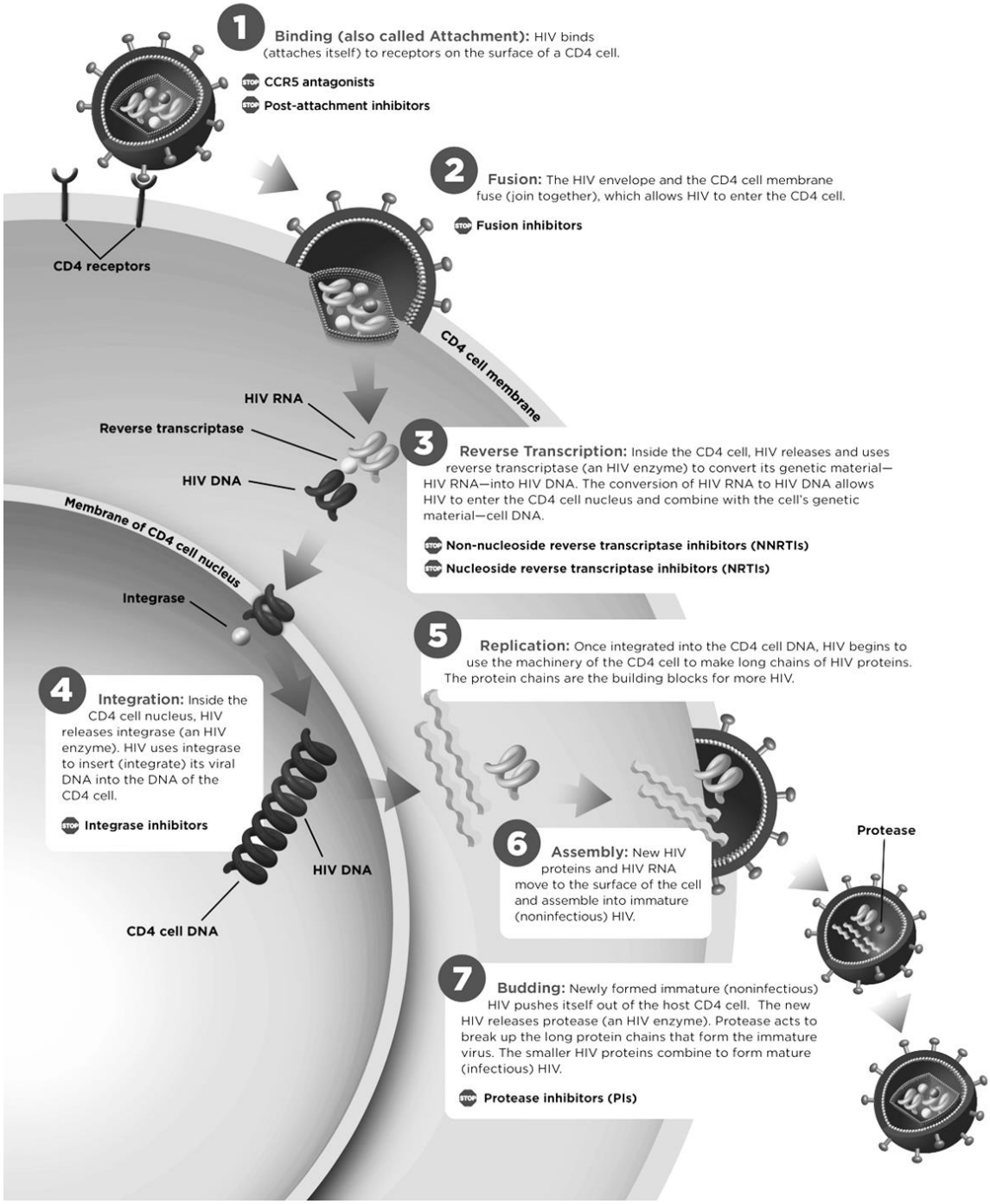


圖 1、HIV 生活史與藥物作用位置 [14]

doi:10.6342/NTU201802894

致病性

愛滋病毒透過與 CD4 受體及 CCR5 或 CXCR4 趨化素共同受體（chemokine coreceptors）接合進入細胞，主要感染活化之 CD4 T 細胞；其他具 CD4 及趨化素受體之細胞如未活化之 CD4 T 細胞、單核球、巨噬細胞及樹突細胞亦會受感染；另有不依賴 CD4 受體之感染路徑如侵入星狀細胞（astrocytes）、腎臟上皮細胞，並在後續相關神經認知障礙、腎病變扮演重要角色。[15-17]

感染初期愛滋病毒快速複製增加，發炎介質大幅增加及誘發劇烈免疫反應，隨後病毒量下降至一依免疫反應決定高低之設定點（setpoint）。[15] 感染不久後 CD8 T 細胞毒殺受感染之細胞，中和抗體則約在感染後三個月產生，後天免疫反應常因篩選、造成在重要抗原決定位（epitope）突變的產生，導致受感染細胞脫逃免疫系統清除（immune escape）。[18,19] 先天免疫主要透過自然殺手細胞，對病毒控制十分關鍵，然其抗病毒效果亦受限於病毒逃脫突變的產生。[20]

愛滋病毒感染一大特色即為 CD4 T 細胞因受破壞增加、生成減少而漸進地消耗。[21] 在感染初期血液循環中的 CD4 T 細胞會短暫下降，再恢復至接近正常的水準後再每年慢慢下降 50-100 cells/mm^3。[15] 對 CD4 T 細胞生成恆定最重大的影響發生於胃腸道，在感染初期即大量消耗此處活化之 CD4 T 細胞，而在抗愛滋病毒藥物給予後其復原緩慢。[22-24] 除了損耗任何種類的 CD4 T 細胞，HIV 感染會偏好消耗對防禦細菌十分關鍵的 T-helper-17 細胞、黏膜相關 invariant T 細胞，對 CD4 T 細胞亞群組成造成顯著影響。[25-27] 腸胃道淋巴細胞大量地消耗、腸細胞凋亡與腸胃道通透性增加等導致微生物產物如內毒素血中濃度增加，會造成全身性免疫系統慢性活化。[28] 最後由於淋巴組織中網狀纖維母細胞網絡的破壞、膠原沉積、無法獲得足夠的 T 細胞存活因子介白素-7 等而導致原始 CD4、CD8 細胞的損耗。[29]

愛滋病毒感染也因下面因素而造成免疫系統的活化、凝血功能的異常：其為漿細胞樣樹突細胞（plasmacytoid dendritic cells）上 TLR-7 及 TLR-8（toll-like receptor）之配體，會促進干擾素-α的生成；[30] 微生物內毒素或 TLR-4 導致促發炎細胞激素

doi:10.6342/NTU201802894

如介白素-6 及腫瘤壞死因子-α的生成；[28] 病毒共感染（如巨細胞病毒）引發對其專一的活化 T 細胞增加；[31] T-helper-17 細胞及調節 T 細胞比例下降（腸道尤其顯著）。[25]

殘存的發炎或免疫活化的現象即便在已接受抗病毒治療、CD4 T 細胞已足夠恢復之下仍存在，並與心血管、肝臟、神經相關疾病、癌症、死亡等顯著相關。[32-36] 而對病毒量已成功抑制的病人而言，以抗發炎為治療目標是否有臨床益處則尚需要臨床試驗來確認。[15]

2.1.2. 流行病學

世界

自 1981 年第一個通報的愛滋病毒感染案例至今，目前全球約 3,600 萬名感染者，每年新增感染者約 180 萬人，無論是成人或青少年兒童，新感染的趨勢自 2010 年起即呈下降；然而距離聯合國設定之目標：2020 年前新感染者每年小於 50 萬名，仍有差距。感染者中有接受抗病毒治療者約 2,100 萬，相較前幾年（2015 年約 1,700 萬，2010 年約 770 萬）大幅進步。全球盛行率約 0.8%，而感染者特性依據不同地區、不同盛行率有所不同：高盛行率地區，高風險族群為年輕女性（15-24 歲），如東非、南非有 26%的新感染者屬於僅占約 10%人口的年輕女性；低盛行率地區則以注射藥癮者、跨性別、性工作者、男男間不安全性行為等為主。全球整體而言，2015 年新感染者中約 12%危險因子為男男間不安全性行為，性工作者及注射藥癮者分別佔 5%及 8%。隨抗愛滋病毒藥物的普及，全球愛滋相關死亡由 2005 年的高峰（190 萬）至 2016 年（100 萬）下降約 48%；[37] 自有 HAART 以來，愛滋病毒感染者之存活年限已接近無感染者。[38]

doi:10.6342/NTU201802894

臺灣

臺灣自 1984 年發現第一例愛滋病毒感染者至 2018 年 4 月底存活之感染者 30,332 人，其中病程進展至 AIDS 者 13,169 人。大部分感染者為男性（95%），男女比約 17；主要傳染途徑為不安全性行為（79%，男男間不安全性行為佔 63%），其次為注射藥癮（19%）。愛滋病毒診斷年齡分布集中於 15-49 歲（93%），其中 25-34 歲最多（43%）。2017 年通報新增感染者 2,516 人，僅次於 2005、2006 年在注射藥癮者中爆發傳染的 3,377 及 2,915 人。[1]

2.1.3. 臨床表徵

一般臨床表徵（General clinical manifestations）

可分為三種主要類型：一、感染初期的急性反轉錄病毒症候群（acute retroviral syndrome）；二、宿主對慢性病毒感染的反應，如發炎導致之淋巴結腫大、血小板低下、愛滋病毒感染相關的失智、心血管疾病；三、因宿主免疫功能已耗損至一定程度的 AIDS。隨著抗愛滋病毒藥物治療，病人可能出現免疫重建症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS），即用藥前潛伏或良好控制的感染（尤其是分枝桿菌感染）出現加重惡化；也可能產生脂肪分布易位（lipodystrophy），伴隨三酸甘油脂、膽固醇升高與胰島素抗性的產生，此現象尤其與使用蛋白酶抑制劑相關。[13,39,40]

急性反轉錄病毒症候群約在感染六周內出現，可能症狀包含：發燒、淋巴結腫大、咽喉炎、皮疹、肌肉或關節痠痛、頭痛、虛弱、噁心、嘔吐、腹瀉等非特異性且多樣的症狀，持續約數天至數周大部分症狀即自行消失。亦有無症狀的 HIV 感染，或僅有容易疲倦、體重下降等非特異性的全身症狀；臨床檢驗數值呈現白血球減少、紅血球沉降率增加、肝臟轉胺酶（alanine aminotransferase, ALT；aspartate aminotransferase；AST）、鹼性磷酯酶增加，以及 CD4 T 細胞／CD8 T 細胞比例反轉。[13,21,41]

doi:10.6342/NTU201802894

常伴隨急性反轉錄病毒症候群開始的持續全身性淋巴結腫大，定義為無其他原因有持續至少三到六個月、大於兩處腹股溝外的淋巴結腫大，影響 50-70%感染者，然其對 HIV 疾病進程並無顯著影響。[13,42] 其他身體部位症狀包含口腔牙齦症狀如：潰瘍、口腔念珠菌感染、毛狀白斑、牙齦炎、牙周炎等；[13,43-45] 皮膚黏膜症狀如：伺機性病毒感染、細菌性血管瘤病、卡波西氏肉瘤、脂漏性皮膚炎等；[46,47] 愛滋病毒感染相關腎病變表徵為蛋白尿、輕微的肌酸酐（serum creatinine, Scr）上升、腎臟超音波下正常大小的腎臟，其臨床進程常因包含許多危險因子如注射藥癮、肝炎病毒感染、高血壓、具腎毒性的藥物使用（包含抗愛滋病毒藥物中部分蛋白酶抑制劑或 tenofovir disoproxil fumarate 等）而快速惡化。[48-50]

其他臨床表徵（Lung, gastrointestinal and hepatobiliary system）

愛滋病毒感染會增加呼吸系統疾患的風險，不同病原造成之肺炎包含：肺囊蟲（*Pneumocystis jiroveci, P. jirovecii*）肺炎主要發生在未接受預防投藥且 CD4 細胞數小於 200 cells/mm^3 的病人，症狀常為持續數周的咳嗽及發燒。[51] 細菌性肺炎以 *Streptococcus pneumoniae* 和 *Haemophilus influenzae* 為最常見分離之病原；[52] 一研究顯示即便在 HAART 之下，愛滋病毒感染者相較於未感染者仍有 10 倍以上細菌性肺炎感染之風險，且其與增加死亡率相關。[53] 分枝桿菌肺炎，其臨床表現依免疫力高低而不同，在高肺結核盛行率的地區如臺灣若有呼吸道症狀需進一步確認是否有此感染。[13,54] 黴菌性肺炎則傾向於在 CD4 細胞數小於 100 cells/mm^3 的病人中發生，常為瀰漫性黴菌感染的病灶之一。[13] 而在流感季節若病人呈現發燒、肌肉痠痛、喉嚨痛等症狀，流感病毒導致的肺炎為最常見的診斷，且症狀相對輕微。[13,55]

胃腸、肝膽系統的疾患亦是愛滋病毒感染者常見的併發症：食道方面以吞嚥困難、疼痛為典型，可能原因包括口腔念珠菌、胃幽門桿菌、病毒等感染或癌症如淋巴瘤、卡波西氏肉瘤等。愛滋病毒相關的腸病變會有培養不出病原體（culture negative）之腹瀉現象，通常隨抗病毒藥物治療而改善。[13] 肝功能轉胺酶指數增加

doi:10.6342/NTU201802894

在愛滋感染者屬常見，可能原因包括：共感染 B 或 C 型肝炎病毒而出現的肝炎、免疫不全相關伺機性疾患、藥物、酒精等。[13] 膽道膽囊相關疾患的臨床表現可能包括右上腹痛、發燒、鹼性磷酯酶增加，影像學可能顯示膽結石相關的急性膽囊、膽管炎;或在免疫低下族群顯示非結石性膽囊炎或 AIDS 相關膽道炎,而自有 HAART 後，其發生率非常低，主要考量族群為 CD4 細胞數小於 50 cells/mm^3 者。[13,56,57]

2.1.4. 藥物治療

策略目標

目前最有效之抗愛滋病毒治療策略為結合不同機轉藥物的 HAART,通常以兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑（nucleos(t)ide reverse-transcriptase inhibitor, N(t)RTI）為骨架，加上一個另一機轉藥物，包含：嵌合酶抑制劑（INSTI）、非核苷酸反轉錄酶抑制劑（non-nucleos(t)ide reverse-transcriptase inhibitor, NNRTI）、蛋白酶抑制劑（protease inhibitor, PI）、融合抑制劑（fusion inhibitor）或 CCR5 共受體拮抗劑（CCR5 antagonist）。治療目標為持久最大化地壓制感染者血漿愛滋病毒量（plasma HIV RNA load）至偵測不到，恢復及保存感染者免疫功能、降低愛滋相關疾患與死亡的風險、減少愛滋病毒傳播以及提升感染者生活品質。[3,7]

為了於 2030 年前終結世界愛滋疫情，聯合國愛滋病規劃署及世界衛生組織具體希望在 2020 年前達到 90-90-90 目標，亦即 90%感染者知道其病況、90%知道病況的感染者服藥、90%服藥的感染者其病毒量成功被抑制；2016 年我國這三項指標分別為 75%、79%、85%；在新的處方使用規範之後，搭配診斷後即刻服藥政策以及在家愛滋自我篩檢計畫，目前（2017 年）我國這三項指標分別提升為：79%、84%、88%。[5,58,59]

doi:10.6342/NTU201802894

藥物選項與特性

HAART 中的 NRTI 現今常見組合骨架包含 abacavir/lamivudine（ABC/3TC）、tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine（TDF/FTC）、tenofovir alafenamide /emtricitabine（TAF/FTC），相較於先前選項如 didanosine、stavudine 及 zidovudine，粒線體毒性如高乳酸血症、肝脂肪變性、周邊神經病變、肌肉病變等已大幅下降。[13,60] 由於 3TC 和 FTC 副作用較少且療效相當，治療上選擇的考量在於 ABC、TDF 及 TAF 之特性差異：TDF、TAF 對 B 型肝炎病毒有活性，ABC 沒有；TDF 降血脂的程度大於 TAF 及 ABC，然而其和近端腎小管病變、腎功能及骨密度下降有關；TAF 為較新之 tenofovir 前驅藥，能以 TDF 約 1/10 之劑量（25 mg vs. 300 mg）達到同效之細胞內濃度，使得血漿 tenofovir 濃度下降，改善腎臟、骨骼安全性。[61-64] ABC 不用根據腎功能調整劑量，也有較小的腎毒性及骨密度不良影響，然在一些研究中顯示其有較高之心血管事件風險，且有約 5-8%高加索人帶有可能對其產生嚴重致命過敏反應之基因 HLA-B*5701，故在用藥前須先進行基因檢測；而在臺灣僅約 0.3%感染者帶有 HLA-B*5701，因此於臺灣使用此藥前並毋須先進行基因檢測。[7,65-68]

HAART 中的第三個藥物選擇除了依據療效、安全性、抗藥性，病人之便利性、共病、共藥與潛在交互作用亦須考量：INSTI 在臨床試驗中展現高效能、較少副作用以及更好的耐受性，目前是歐美等先進國家第一線推薦處方。其中 raltegravir（RAL）、DTG 無顯著 cytochrome P450（CYP）3A4 藥物交互作用；值得注意的是若病人有順從性或抗藥性疑慮，建議選擇較不易有抗藥性之 DTG。[7,8,69] 加入 ritonavir（r）或 cobicistat（c）藥動促進劑（pharnacokinetic enhancer, PK enhancer）的 PI 處方不僅具持久之抗病毒效力，也因為不容易產生抗藥性，在病人服藥順從性可能較差的情況下具優勢；然所有 PI 均會抑制肝臟 CYP 3A4，可能導致嚴重之藥物交互作用；另外其有代謝異常如高血脂症、胰島素抗性等副作用，在許多大型觀察性世代研究顯示 darunavir/r（DRV/r）、lopinavir/r（LPVr）、fosamprenavir（FPV）、

doi:10.6342/NTU201802894

indinavir（IDV）和心血管事件風險增加相關，而 azatanavir（ATV）則無且在另一些觀察性研究顯示 ATV 有較低之心血管風險；然而在與 DRV/r、RAL 比較之臨床試驗中，ATV 有更高不良反應導致的停藥率，主要是黃疸、高膽紅素血症或噁心等腸胃道不良反應。[7,70-73] NNRTI 雖然有持久之抑制病毒效力，主要的缺點為較易產生抗藥性，其中 efavirenz（EFV）相較於其他處方耐受性較差、rilpivirine（RPV）在病毒量大於十萬 copies/mL 或 CD4 數量小於 200 cells/mm^3 時較易治療失敗，也因此於美國治療指引中兩藥屬特殊情況下首次接受治療病人之推薦處方。[7]

在收納首次接受治療者比較使用 RPV 與 EFV 臨床試驗裡中，因不良反應而停藥之比率 RPV 低於 EFV（2-4% vs. 7-8%）。[74-76] 而一篇世代研究比較第一線使用 EFV 或 RPV 均併用 TDF/FTC 之耐受性比較亦顯示 EFV 顯著較高的因不良反應而停藥的風險（Relative hazard 2.23；95% CI 1.05-4.73）。[77] 在一篇比較第一線抗愛滋病毒處方相對療效與安全性的系統性回顧與網絡綜合分析顯示相較於 EFV，DTG 和 RPV 因不良反應而停藥之危險比（Odds ratio, OR）分別為 0.26（95% Credible interval 0.14-0.47）、0.41（95% Credible interval 0.26-0.63）；DTG 與 RPV 間則無統計顯著差異。[78] 另一篇探討 EFV 作為首次接受治療第一線用藥安全性的系統性回顧與綜合分析顯示其相對於 RPV 及 DTG，因不良反應而停藥之相對風險（Relative risk, RR）分別為 2.0（95% CI 1.0-3.8）及 4.3（95% CI 2.2-8.3）；神經-精神相關不良反應影響約 30%病人，歸為嚴重等級的 EFV 顯著高於 DTG（RR 16.7；95% CI 2.0-137.8）。[79]

由於愛滋病毒感染治療需要終身接受 HAART，病人之服藥順從性為治療持續成功與否的決定角色，而且治療斷斷續續亦可能使病毒產生抗藥性，導致能用的藥物選項減少。影響服藥順從性之因素包括：不良反應、藥物過大或顆粒數過多、生活忙碌、酗酒或物質濫用、憂鬱或擔心被他人知道病情等情緒、無穩定之生活起居、無相關醫療保險等。[7] 一篇探討藥物耐受性與服藥順從性的系統性回顧與綜合分析顯示有任何不良反應者，其服藥順從性顯著低於未有不良反應者，危險比 0.62（95%

doi:10.6342/NTU201802894

CI 0.47-0.83），造成顯著較低之順從性之不良反應依序包括：困惑、味覺改變、噁心、疲憊。[80]

相較於不同病人對藥物耐受性可能不同，藥物交互作用為影響病人 HIV/AIDS 及其他疾病之治療療效、安全性的原因中，相對可調整、監控的因子，可能發生在藥物從吸收到排除的任一階段，依照藥物種類、劑量以及病人狀態、服用時間等，其影響及程度亦有所差異。[7] 臺灣藥物交互作用研究指出大於 50 歲感染者約有 25%合併使用鎮靜安眠劑，每人潛在藥物交互作用中位數約 1.6 ± 1.2 個；在大於 50 歲、合併有三高（高血壓、高血糖、高血脂）的病人，交互作用盛行率約 84%，主要發生於含 NNRTI 或 PI 的處方。[81,82] 於國外研究藥物交互作用盛行率約 21%-45%。[83-86] 一篇美國近代研究顯示使用屬於併用禁忌藥物之盛行率以含 DRV/r 處方最高（3.2%），EVG/c/TDF/FTC 次之（2.8%）。[87]

臺灣抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範

臺灣於 1997 年開始提供感染者免費之 HAART，由於公費預算有限，自 2012 年 6 月起首次服藥病患依據疾病管制署訂定之「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，若無相對禁忌應優先使用同療效但價格相對較低的處方。在此規範下之第一類處方以 ZDV/3TC 為 NNRTI 骨架搭配 NNRTI，不適用時（如病人無法耐受）方能轉換為其他 NRTI 骨架或 PI、INSTI 為主之第二～四類處方。臺灣一個收納 101 年 6 月至 105 年 6 月首次接受治療 HIV 感染者的兩年研究顯示有約 66%的病人在中位使用 41 天後更改處方，原因包括不良反應（58%）、處方簡化（34%）或療效不理想/抗藥性（11%）；若起始處方為第一類處方，因不良反應而須更改處方的比例約 61%；這篇研究也顯示使用含 ZDV 處方相較於不含 ZDV 處方的病人在 6 個月內更改處方的風險比（Hazard ratio, HR）為 1.82（95% CI 1.57-2.16）。[3,4] 臺灣相關研究指出皮疹、肝指數第二級以上異常升高於 EFV 之發生率約 13%、4%；於 RPV 發生率約 1%、4%；[88] 另一臺灣研究顯示因 EFV 神經-精神不良反應、皮

doi:10.6342/NTU201802894

疹、肝毒性而停藥者約 15%、15%、2%。[89] ；國外臨床使用數據顯示導致停藥之不良反應：神經-精神相關約 6-32%，皮疹約 1-6%，肝毒性約 2%。[90-93] RPV 於臺灣臨床使用因副作用而停藥比例約 8%，原因依次為腸胃不適（2%）、貧血（2%，均併用 AZT/3TC）、睡眠障礙（1%）、皮疹（1%）、憂鬱（1%），[94] 整體略高於國外數據（1-7%）。[95-98]

根據「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 日起感染者應至中央主管機關指定之醫療機構接受人類免疫缺乏病毒感染治療，自確診開始服藥後二年內之醫療費用由疾病管制署支應，兩年後依全民健康保險規定辦理。[99] 使用規範依預算、藥品上市、藥價等適時檢討調整；自 2016 年六月起將處方分為第一線推薦處方、第一線替代處方以及第二線處方；若無醫療相關使用禁忌，優先使用第一線推薦處方，其須為（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。目前臺灣第一線推薦處方包含以 TDF/FTC 為骨架，加上 NNRTI 中 EFV 的 Atripla®、加上 RPV 的 Complera®；以 ABC/3TC 為骨架，加上 INSTI 中 DTG 的 Triumeq®；和以 TAF/FTC 為骨架，加上 INSTI 中 elvitegravir（EVG）及藥動促進劑 cobicistat 的 Genvoya®；均為每日一次、一次一錠之複方（Single-tablet regimen, STR），藥品比較表請見表 1。[11,12,100-104] 詳細請見附錄－藥物交互作用。[105] 臺灣 2017 年露得協會調查 401 名愛滋感染者生活現況，在治療便利性部分大多數受訪者對藥物顆粒數、及服用方便性不感到困擾；然而有四成接受過治療者擔心被發現在吃藥，三成擔心藥物副作用。[106] 目前尚無臺灣臨床使用第一線推薦處方耐受性的研究發表，亦尚無針對 DTG 或 EVG 處方臺灣臨床療效與安全性的觀察性研究發表。

doi:10.6342/NTU201802894

表 1、Recommended first-line antiretroviral regimens in Taiwan[11,12,100-104]

品名	**Atripla® Tablets** **（舒發錠）**	**Complera® Film-coated tablets** **（康普萊膜衣錠）**	**Triumeq® Film-coated tablets** **（三恩美膜衣錠）**	**Genvoya® Film-coated tablets** **（捷扶康膜衣錠）**
成分	EFV/TDF/FTC 600/245/200 mg	RPV/TDF/FTC 25/245/200 mg	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg	EVG/c/TAF/FTC 150/150/10/200 mg
分類	2NRTIs+NNRTI	2NRTIs+NNRTI	2NRTIs+INSTI	2NRTIs+INSTI+PK enhancer
適應症	適合單獨使用或者與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於治療成人 HIV-1 感染	HIV-1 感染之完整治療，對象為未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療且治療開始時 HIV 病毒量 <100,000 copies/mL 之 12 歲(含)以上患者；或已達病毒學抑制之患者，取代其現有之 HAART	HIV 感染症之完整治療，對象為未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療；或對 Triumeq®中的三種 ART 不具已證實或臨床上疑似抗藥性的成人及 12 歲以上的青少年患者	HIV-1 感染且尚未對 INSTI、FTC 或 tenofovir 產生抗藥性突變的成年或青少年(12 歲(含)以上且體重至少 35 公斤)病人
用法用量	每日一次，每次一錠，空腹時口服。在睡覺前用藥可以改善神經系統症狀的耐受性	每日一次隨餐服用一錠	每日一次，每次口服一錠，可與食物併服，亦可不與食物併服	每日一次，每次一粒，隨餐服用。病人若在給藥後 1 小時內嘔吐，需補服一劑。
肝功能不全	中至重度不全者不建議使用	重度不全者不建議使用	輕度不全者應使用個別成分的單方製劑以調整 ABC 劑量；中至重度不全者則禁止使用	重度不全者不建議使用

doi:10.6342/NTU201802894

表 1 Recommended first-line antiretroviral regimens in Taiwan[11,12,100-104] (*continued*)

品名	**Atripla® Tablets（舒發錠）**	**Complera® Film-coated tablets（康普萊膜衣錠）**	**Triumeq® Film-coated tablets（三恩美膜衣錠）**	**Genvoya® Film-coated tablets（捷扶康膜衣錠）**
腎功能不全	肌酸酐廓清率低於 50 mL/min 時不應使用	肌酸酐廓清率低於 50 mL/min 時不應使用	肌酸酐廓清率低於 50 mL/min 時不應使用	肌酸酐廓清率低於 30 mL/min 的病人，不建議使用
最常見副作用	皮疹、噁心、嘔吐、腹瀉、抑鬱、失眠、夢異常、頭痛、暈眩	皮疹、腹瀉、噁心、疲倦、失眠、憂鬱、異常做夢、頭痛、暈眩	腹瀉、噁心、疲倦、失眠、頭痛、暈眩	皮疹、噁心、嘔吐、腹瀉、脹氣、疲倦、異常做夢、頭痛、暈眩
禁忌症	對 efavirenz 有顯著臨床過敏反應（例如，多形性紅斑、史帝文生氏–強生症候群或毒性皮膚疹）的病人。合併使用 voriconazole	對任一成分過敏史、併用 carbamazepine、oxcarbazepine、phenobarbital、phenytoin、rifampin、rifapentine、氫離子幫浦抑制劑、大於一劑之全身性 dexamethasonec 或聖約翰草	帶任一成分過敏史、帶有 HLAB*5701 對偶基因、併用 dolfetilide、中度至重度肝功能不全者	對任一成分過敏史、併用麥角類生物鹼、alfuzosin、amiodarone、quinidine、carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、rifampin、cisapride、lovastatin、simvastatin、midazolam、triazolam、pimozide、sildenafil 或聖約翰草
價格	NTD 430	NTD 451	NTD 466	NTD 466

doi:10.6342/NTU201802894

2.2 Dolutegravir 簡介

2.2.1 藥理機轉與藥效作用

DTG 為結構具三環氨甲酰吡啶酮（tricyclic carbamoyl pyridone）之嵌合酶抑制劑，作用機轉透過螯合位於病毒嵌合酶核心催化域（catalytic core domain）的兩個雙價金屬離子使其無法將病毒基因嵌入宿主細胞基因體來抑制、中止病毒複製週期。[107,108]

體外研究顯示其蛋白校正後 90%最小抗病毒濃度（protein-adjusted 90% inhibitory concentration）為 0.064 μg/mL，對於具 NNRTI、NRTI 或 PI 抗藥之病毒株效果同於無抗藥性之病毒株；對先前 INSTI（RAL, EVG）具抗藥之病毒株仍有效果，也因為不同於先前 INSTI 的抗藥性結果而被視為第二代 INSTI。[109,110]

在第二期雙盲隨機分派之臨床試驗中顯示不同 DTG 劑量（2, 10, 50 mg QD）下的給藥前濃度與病毒量下降與呈正相關，並均顯著優於安慰劑組；其中 50 mg 組有較高比例之病人達到病毒量小於 50 copies/mL。[111]

DTG 因為抑制腎臟第二型有機陽離子運輸蛋白（organic cation transporter 2, OCT 2）而使血清肌酸酐排除下降，導致以此估算之腎功能下降；[112] 然而其真實腎絲球過濾率（glomerular filtration rate）或腎有效血漿流量（effective renal plasma flow）並無顯著影響，其他評估腎功能之指標包含尿蛋白等亦無再給藥後顯著改變。[113]

2.2.2 藥品動態學特性

個體間變異不大，其藥品動態學基本參數列於表 2。[111,114,115]

吸收

口服吸收快速，約 1.5～2.5 小時即到達最高血中濃度（Maximum concentration, C_{max}）；約在第 5～7 日內達到藥品穩定動態學狀態，確切生體可用率則尚未確知。[111,115] DTG 可空腹亦可與食物併服：相較於空腹，併服含脂食物時吸收程度會增加

doi:10.6342/NTU201802894

（藥物濃度曲線下面積增加 33～66%，最高血中濃度增加 46～67%）；而吸收速率會下降（達到最高血中濃度時間延長至 3～5 小時）。[115,116] 目前歐盟仿單建議對 INSTI 類藥物有抗藥性愛滋病毒感染者隨餐服用 DTG。[117]

分布

一經吸收，DTG 會與血漿蛋白高度結合達 98.9%以上，族群藥品動態學研究顯示口服 50 mg 每日一次之擬似分布體積（Apparent volume of distribution, Vd）約為 17.4 升。[114]

在腦脊髓液 DTG 濃度為 13 ng/mL，與血漿總濃度比為 0.41%，類似血漿中未結合藥物濃度與總濃度比（0.7%）。[118] DTG 在精液的濃度為 119 ng/mL，為血漿濃度之 7.8%；於精液之蛋白結合約 52%，藥物濃度超過中位 50%最小抗病毒濃度 214 倍。[119]

代謝

DTG 主要（51%）經由 uridine diphosphate-glucuronosyltransferase（UGT）1A1 代謝，產生不具活性之葡萄醣醛酸代謝物；次要（21%）為經 CYP 3A4 氧化，另有少數經 UGT 1A3、UGT 1A9，其代謝途徑及產物結構如圖 2。[112] 相較於正常代謝者，UGT 1A1 代謝活性較差者之 AUC 與 C_{max} 分別提高 46%、32%；有研究更顯示 UGT 1A1 代謝活性較差者有較高發生神經精神相關不良反應之風險。[120,121]

排除

53%以原型排除於糞便中、31.6%透過尿液排除，裡面原型僅佔 0.7%，多數（18.9%）為葡萄醣醛酸代謝物。[122] 半衰期約 14 小時，擬似清除率約 1 L/hr。[115]

doi:10.6342/NTU201802894

特殊族群之藥品動態學

肝功能不全

中度肝功能不全者（Child-Pugh Score 7-9）的藥品動態學參數大致類似健康受試者；而服藥後未結合藥物比例在中度肝功能不全組較高，與該族群較低之血漿蛋白相關，並無須因此調整劑量。[115,123]

腎功能不全

相較於健康受試者（creatinine clearance, Crcl >90 mL/min），給予重度腎功能不全（Crcl <30 mL/min）但未洗腎之受試者單次劑量 50 mg DTG 時，其 AUC 及 C_{max} 分別低了 40%及 23%。[124] 仿單目前建議在輕度到中度腎功能不全病人不需調整劑量，重度腎功能不全且曾經使用 INSTI 之感染者須謹慎預防療效減弱、抗藥性產生。[115] 而在末期腎病變病人之臨床試驗顯示 DTG 受透析之影響不大。[125]

表 2、Pharmacokinetics of DTG[111,114,115]

Pharmacokinetic parameters	**50 mg once daily, geometric mean (%CV)**
Absorption	
AUC_{0-24} (μg.h/mL)	53.6 (27)
C_{max} (μg/mL)	3.67 (20)
C_{min} (μg/mL)	1.11 (46)
Time to C_{max} (hr)	2
Distribution	
Protein binding (%)	>98.9
V_d (L)	17.4
Metabolism	UGT 1A1 (major)
Excretion	
Cl (L/hr)	1
Half-life (hr)	14

Abbreviations: CV, coefficient of variation

doi:10.6342/NTU201802894

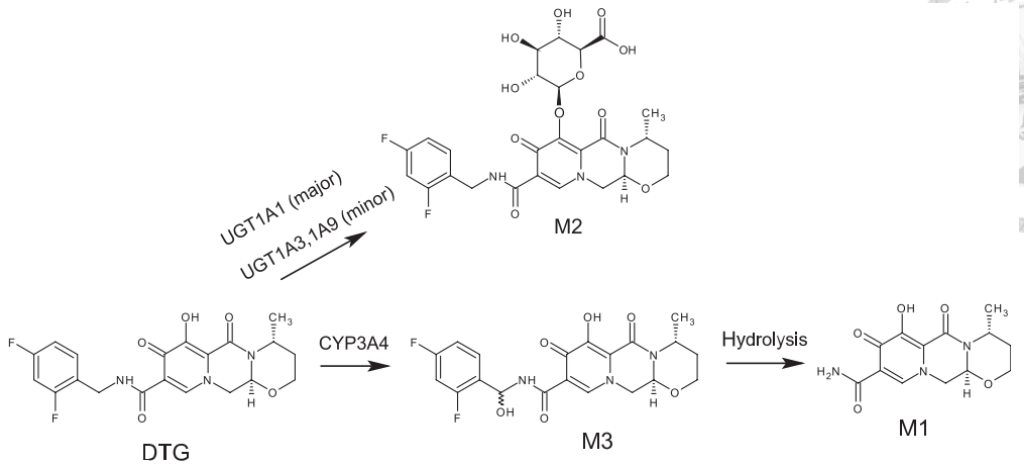


圖 2、DTG 代謝途徑 [112]

2.2.3 樞紐臨床試驗

目前臺灣核可上市含 DTG 成分藥品有單方製劑汰威凱(Tivicay®)以及含 ABC、3TC 之三合一複方三恩美（Triumeq®），適應症均為成人及 12 歲以上青少年人類免疫不全病毒（HIV）感染症治療。單方製劑汰威凱需與其他抗反轉錄病毒合併使用；複方製劑三恩美則不適合用於肝或腎功能不全、需要調整個別藥物劑量之病人，詳細適應症與用法用量等整理於表 3。[6,12,102]

在收納首次接受治療之成人受試者的第三期隨機分派臨床試驗中，DTG 50 mg 每日一次搭配 NRTI，相較於 NNRTI （EFV 600 mg, SINGLE trial）、PI（DRV/r 800/100 mg, FLAMINGO trial）或其他 INSTI（RAL 400 mg BID, SPRING-2 trial）搭配 NRTI 均達到療效不劣性（non-inferiority），88%以上之 DTG 組受試者均達到主要試驗終點第 48 周病毒量小於 50 copies/mL，且治療失敗者無人產生抗藥性相關的突變。[126-128]

在收納曾經接受治療但不曾用過 INSTI 之成人的第三期臨床試驗中，雙盲隨機分派的 SAILING trial 比較 DTG 50 mg 每日一次或 RAL 400 mg 每日兩次，搭配試驗者選定之背景治療（investigator-selected background therapy），第 48 周病毒量小於 50 copies/mL 之受試者比例分別為 71%、64%，DTG 組達到療效的優越性

doi:10.6342/NTU201802894

（P=0.03）。開放式單臂 VIKING-3 trial 在對 INSTI（RAL 或 EVG）具抗藥性之受試者（中位年齡 48 歲，先前抗反轉錄酶藥物治療 13 年，CD4 140 cells/mm^3，56% AIDS），前七日以 DTG 50 mg 每日兩次搭配目前治療失敗的處方七日，第八日起搭配最佳背景治療；療效終點包含第八日病毒量平均降幅為 1.4 log_{10}（95% CI: 1.3 log_{10} -1.5 log_{10}）、第 24 周病毒量小於 50 copies/mL 為 69%（126/183）以及第 48 周病毒量小於 50 copies/mL 為 63%（116/183）。[129,130]

兒科第 I/II 期開放式臨床試驗 IMPAACT P1093 trial 收納曾經接受治療但不曾用過 INSTI、年齡滿 4 周但不足 18 歲的受試者。第一階段（收納受試者 12～18 歲，10 名）評估藥品動態學之結果符合根據成人藥品動態學推算的目標（AUC_{0-24} 為 46.0 μg.h/mL，C_{24} 為 0.90 μg/mL）；第二階段額外收納 13 名受試者（共 23 名），達到第 48 周病毒量小於 200 copies/mL 以及 50 copies/mL 之受試者比例分別為 74% 以及 61%。[131]

最初 DTG 核可上市之重要臨床試驗療效資料彙整於表 4。[126-134]

doi:10.6342/NTU201802894

表 3、Medication containing DTG in Taiwan[6,12,102]

<table>
<tr><th>品名</th><th>Tivicay Film-Coated Tablets 50mg
（汰威凱膜衣錠 50 毫克）</th><th>Triumeq Film-Coated Tablets
（三恩美膜衣錠）</th></tr>
<tr><td>成分</td><td>Dolutegravir 50 mg</td><td>Dolutegravir/abacavir/lamivudine 50/600/300 mg</td></tr>
<tr><td>適應症</td><td>與其他抗反轉錄病毒藥物合併用於治療成人及 12 歲以上青少年的人類免疫不全病毒(HIV)感染症。</td><td>適用於做為人類免疫不全病毒(HIV)感染症的完整治療藥物，適用的對象為未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療，或所感染之 HIV 對 Triumeq 中的三種抗反轉錄病毒藥物不具已證實或臨床上疑似之抗藥性的成人患者及 12 歲以上的青少年患者。</td></tr>
<tr><td>用法用量</td><td>可與食物併服，亦可空腹服用。
<table><tr><th>病患族群</th><th>建議劑量</th></tr><tr><td>未曾使用 INSTI</td><td>50 mg 每日一次</td></tr><tr><td>未曾使用 INSTI，與特定 UGT 1A/CYP 3A 誘導劑併用時</td><td>50 mg 每日兩次</td></tr><tr><td>曾經使用 INSTI，並出現某些 INSTI 抗藥性取代反應，或臨床上疑似具有 INSTI 抗藥性</td><td>50 mg 每日兩次</td></tr></table></td><td>每日一次，每次口服一錠，可與食物併服，亦可不與食物併服。併用 Efavirenz、fosamprenavir/ritonavir、tipranavir/ritonavir、或 rifampin 時建議於 TRIUMEQ 投予後間隔 12 小時，另外再服用一顆 dolutegravir 50 毫克錠劑。</td></tr>
</table>

doi:10.6342/NTU201802894

表 3、Medication containing dolutegravir in Taiwan[6,12,102] (*Continued*)

品名	Tivicay Film-Coated Tablets 50mg （汰威凱膜衣錠 50 毫克）	Triumeq Film-Coated Tablets （三恩美膜衣錠）
特殊族群		
孕婦	資料有限，只有在預期效益大於對胎兒風險的狀況下，才可於懷孕期間使用。	
哺乳	疾管署建議，感染 HIV-1 的母親不要為她們的嬰兒哺乳，以避免產後傳染 HIV-1 的危險。	
兒童	不建議用於 12 歲以下或體重不足 40 公斤兒童病患。曾經使用 INSTI 且已證實或疑似對 INSTI 具抗藥性的兒童病患，其安全性及有效性尚未確立。	安全性及有效性尚未確立。
老年人	臨床試驗所收納的 65 歲(含)以上的受試者人數皆不足以判定其反應是否不同於較年輕的受試者。	
肝功能不全	輕至中度不全者不需調整劑量；重度不全者則不建議使用。	輕度不全者應使用個別成分的單方製劑以調整 ABC 劑量；中至重度不全者則禁止使用。
腎功能不全	未曾使用 INSTI 者不需調整劑量。曾經使用 INSTI，並出現某些 INSTI 抗藥性取代反應，或臨床上疑似具有 INSTI 抗藥性之輕至中度不全者不需調整劑量，重度不全者謹慎預防療效減弱、抗藥性產生。	肌酸酐清除率低於 50 mL/min 時應使用個別成分的單方製劑以調整 3TC 劑量。
價格	NTD 355	NTD 466

doi:10.6342/NTU201802894

表 4、Summary of efficacy results from pivotal DTG clinical trials[126-134]

Study (Design)	Population	DTG arm (n)	Control arm (n)	Efficacy results
Antiretroviral naïve patients				
ING112276, SPRING-1[133] (Phase 2b, R, O, A, N)	Age ≥ 18 years, HIV-1 RNA ≥1000 copies/mL, ART naïve	10 mg , 25 mg, 50mg QD with 2 NRTI (53, 51, 51)	EFV 600 mg QD with 2 NRTI (50)	Primary endpoint achieved[a]: (DTG 10-, 25-, and 50-mg groups vs. EFV) 16 weeks: 96%, 92%, 90% vs. 60%; 48 weeks: 91%, 88%, 90% vs. 82%
ING113086, SPRING-2[127] (Phase 3, R, D, A, N)	Same above	50 mg QD with 2 NRTI (411)	RAL 400 mg BID with 2 NRTI (411)	Primary endpoint achieved[a]: (DTG vs. RAL) 48 weeks: 88% vs. 85% 96 weeks: 81% vs. 76% DTG non-inferior to RAL (ITT) No response difference by NRTI backbone Number of patients with treatment-emergent ART RAMs at PDVF (48/96 weeks): 0 vs. 5

doi:10.6342/NTU201802894

表 4、Summary of efficacy results from pivotal dolutegravir clinical trials[126-134] (*Continued*)

Study (Design)	Population	DTG arm (n)	Control arm (n)	Efficacy results
ING114467, SINGLE[126] (Phase 3, R, D, A, N)	Same above	50 mg QD with ABC/3TC 600/300 mg QD (411)	EFV/TDF/FTC 600/300/200 mg QD (419)	Primary endpoint achieved[a]: (DTG vs. EFV) 48 weeks: 88% vs. 81% DTG superior to EFV (P=0.003) Time to viral suppression: 28 days vs. 84 days (P < .0001) Number of patients with treatment-emergent ART RAMs at PDVF: 0 vs. 5
ING114915, FLAMINGO[128] (Phase 3, R, O, A, N)	Same above	DTG 50 mg QD with 2 NRTIs (242)	DRV/r 800/100 mg QD with 2 NRTIs (242)	Primary endpoint achieved[a]: (DTG vs. DRV/r) 48 weeks: 90% vs 83% DTG superior to DRV/r (P =0.025) Viral suppression was greater in patients with HIV-1 RNA >100,000 receiving DTG (93% vs 70%) Number of patients with treatment-emergent ART RAMs at PDVF: 0 (both groups)

doi:10.6342/NTU201802894

表 4、Summary of efficacy results from pivotal dolutegravir clinical trials[126-134] (*Continued*)

Study (Design)	Population	DTG arm (n)	Control arm (n)	Efficacy results
Antiretroviral experienced patients				
ING111762, SAILING[129] (Phase 3, R, D, A, N)	Age ≥ 18 years, HIV-1 RNA ≥1000 c/mL, ART experienced, INSTI naïve, ≥2 ART class resistance	50 mg QD with OB (354)	RAL 400 mg BID with OB (361)	Primary endpoint achieved[a]: 48 weeks: 71% vs. 64% (DTG vs. RAL) DTG superior to RAL (ITT, P =0.03) Number of patients with treatment-emergent INSTI RAMs at PDVF: 4 vs. 17 (DTG vs. RAL; P =0 .003) No treatment-emergent phenotypic resistance to DTG observed
ING112961, VIKING[135] (Phase 2b, O, S)	Same above	50 mg QD or BID with OB (27, 24);	-	Primary endpoint achieved: (QD vs. BID) day 11[b]: 78% vs. 96% week 24[a]: 41% vs. 75% Number of patients with treatment-emergent INSTI RAMs at PDVF: 4 vs. 3 DTG 50 mg BID selected for further studies in patients with INSTI resistance
ING112574, VIKING-3[130] (Phase 3, O, S)	Same above, except RNA ≥500 c/mL	50 mg BID with OB (183)	-	Primary endpoint achieved: Mean change in HIV-1 RNA at day 8: −1.43 $\log_{10}$ copies/mL 24, 48 weeks[a]: 69%, 63% (183) Response was most reduced in subjects with Q148 + ≥ 2 RAMs

doi:10.6342/NTU201802894

表 4、Summary of efficacy results from pivotal dolutegravir clinical trials[126-134] (*Continued*)

Study (Design)	Population	DTG arm (n)	Control arm (n)	Efficacy results
Pediatric patients				
ING112578	Age 4 weeks to18	1 mg/kg	-	Primary endpoint achieved
IMPAACT	years, HIV-1 RNA	(maximum 50		$AUC_{(0–24)}$, C_{24} : 46, 0.9 μg/mL (within the target)
P1093[115,131,134]	≥1000 c/mL, ART	mg) QD with		Secondary endpoint achieved[a, b]
(Phase 1/2, O, PK)	experienced, INSTI	OB (23)		24 weeks: 83%, 70%
	naïve, ≥2 ART class			48 weeks: 74%, 61%
	resistance			

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy. R, randomization. O, open-label. A, active-controlled. N, non-inferiority. D, double blind. S, single arm. OB, optimized background therapy. RAM, resistance-associated mutations. PDVF, protocol-defined virologic failure. PK, pharmacokinetics

[a]HIV-1 RNA <50 copies/mL.

[b]HIV-1 RNA <400 copies/mL or > 0.7 log10 decline.

doi:10.6342/NTU201802894

2.2.4 禁忌與注意事項

禁忌包含先前對 DTG 產生過敏反應以及併用 dofetilide。交互作用可能提高 dofetilide 血中濃度，增加嚴重、危及生命不良事件之風險；然而臺灣目前市面上並無 dofetilide 成分製劑。以下四項為 DTG 仿單列出之注意事項與建議：[115]

過敏反應

若出現症狀包含嚴重皮疹、皮疹伴隨：發燒、全身不適、疲倦、肌肉或關節疼痛、皮膚起水泡或脫皮、結膜炎、臉部水腫、嗜酸性白血球增多、血管性水腫或呼吸困難須立即停用 DTG 和可疑的藥物、監測臨床症狀（含肝臟轉氨酶）並據此予以適當之治療與監測；延遲停藥可能危及生命。

肝毒性

共感染 B 或 C 型肝炎病毒患者可能有較高肝臟轉氨酶數值惡化、升高的風險；有些與免疫重建症候群或 B 肝病毒再活化（尤其是停止抗肝炎病毒藥物後）相關。亦有患者使用含 DTG 處方後出現無其他可疑因子導致之肝毒性（肝臟轉氨酶上升、肝炎、急性肝衰竭）；也曾有 Triumeq®引起肝損傷導致肝臟移植的案例。臨床上建議偵測肝毒性。

因藥物交互作用而產生之不良反應、療效不理想

建議於用藥前及用藥期間評估藥物交互作用情形，並偵測可疑之不良反應與進行適當的劑量調整。

免疫重建症候群

接受 HAART（含 DTG）初期，患者有可能產生對潛伏或殘存伺機性感染之發炎反應，需進一步評估處置。另有自體免疫疾病案例，惟其發生時間多變，可能發生在開始治療數月後。

doi:10.6342/NTU201802894

2.2.5 耐受性與不良反應

此處分別依臨床試驗或上市後觀察性研究來呈現 DTG 之耐受性、常見的不良反應（adverse event, AE）以及實驗數值異常情形。

臨床試驗

在收納首次接受治療受試者的第三期臨床試驗（DTG 50 mg QD）中，於第 48 周因不良反應而停藥的比例僅約 2%，相較於對照藥品（EFV: 10%；DRV/r: 4%；RAL: 2%）耐受性良好。[126-128] 而在收納曾經接受治療受試者的第三期臨床試驗（DTG 50 mg BID），第 48 周因不良反應而停藥的比例約 3%。[129,130]

在收納首次接受治療受試者的第三期臨床試驗中最常見的不良反應如下：腹瀉（17-23%）、噁心（16-17%）、頭痛（15-17%）、暈眩（6-10%）、失眠（7-18%）、疲倦（5-16%）。[126-128]

實驗數值異常情形呈現幾個收納首次接受 INSTI 治療受試者（含收納首次接受治療、曾經接受治療者）重要臨床試驗的結果：[126,128,129,133,136,137]

血清肌酐酸

由於 DTG 抑制腎臟 OCT 2（詳參 2.2.1　藥理機轉與藥效作用），自服藥第一周起即觀察到輕微血清肌肝酸上升，並於達到高原期後停止增加。

肝功能

在收納首次接受治療者之臨床試驗中，共感染 B 或 C 型肝炎病毒者，用藥後第二至四級肝功能指數異常的受試者高於沒有共感染者（ALT, 16% vs. 3%；AST, 14% vs. 5%），比例低於 RAL（ALT 23%；AST 14%）以及 EFV 組（ALT 23%；AST 20%），而高於 DRV/r 組（ALT 10%；AST 10%）；沒有共感染肝炎病毒者，DTG、RAL、EFV 三組轉胺酶異常情形類似（ALT 3-4%；AST 5%）而高於 DRV/r 組（ALT 2%；AST 3%）。

在收納曾經接受治療者之臨床試驗中，有較高比例共感染 B 或 C 型肝炎病毒者出現用藥後第二至四級肝功能異常（ALT 22%；AST 20%）。

doi:10.6342/NTU201802894

相較於藥物引起的肝毒性，免疫重建症候群或 B 肝病毒再活化是更常見的診斷；慢性 C 肝感染者中因為肝功能顯著異常而停藥並不常見，若停藥則原因通常為併用藥、C 肝病毒免疫重建症候群。

肌酸磷酸腖（Creatine phosphokinase, CPK）

在收納首次接受治療者之臨床試驗，第三至四級肌酸磷酸酵素上升類似對照組約 5%；多數為無症狀與高強度體能活動相關，且自行恢復並無導致停藥案例。而在收納曾經接受治療者之臨床試驗，比例約 2%且全數於兩周內恢復；有一名受試者因產生肌炎（myositis）而退出臨床試驗。

血脂

在收納首次接受治療者之臨床試驗顯示 DTG 對受試者血脂影響不大，與 RAL、EFV 類似，第二至四級升高的比例約 9-10%。而總膽固醇及低密度膽固醇第二級升高（含）以上 DTG（2%）顯著優於 DRV/r 組（7%）。

歐美觀察性研究

相對於臨床試驗中低比例（2-4%）的受試者因不良反應而停藥，在一收納使用 DTG 病人，中位追蹤 225 天的荷蘭世代研究顯示因不良反應而停藥的病人達 14%，主因失眠/睡眠障礙（6%）、全身不適含疲憊/頭痛（4%）與腸胃不適（4%）。[9] 兩個同樣僅收納使用 DTG 病人之義大利世代研究則顯示因不良反應而停藥的病人約 5-9%，導致停藥之不良反應除上述神經精神與腸胃道相關，尚有過敏、肝或腎功能異常等。[11,138] 在一收納使用 RAL 或 DTG 病人、追蹤一年的瑞士前瞻性世代研究，顯示因不良反應而停藥率分別約 5.1%（5.7/100 人年）、3.9%（4.4/100 人年），女性為危險因子（HR 2；P<0.001）。導致 DTG 停藥之不良反應主要亦為神經-精神（2%）與腸胃道相關（1%）。[139]

在收納比較使用 RAL、EVG 或 DTG 的世代研究中，一篇德國研究顯示一年內 DTG 組因神經精神相關不良反應而停藥的病人比例顯著高於其他嵌合酶抑制劑

doi:10.6342/NTU201802894

（RAL, EVG, DTG：2%, 1%, 6%；P<0.0001），並且更常發生於女性（HR 2.64；P=0.012）與年長者（HR 2.9；P=0.002）。[10] 另一篇西班牙收納病毒量已達偵測不到、首次使用嵌合酶抑制劑的世代研究亦指出，在一年內因神經精神相關不良反應而停藥的比例於 DTG 組顯著較高（RAL, EVG, DTG：1%, 1%, 3%；P=0.0046）；然而整體因任何不良反應而停藥的比例僅略高於臨床試驗且三者無顯著差異（RAL, EVG, DTG：4%, 5%, 4%；P=0.67）。[140] 另一篇追蹤收納接受嵌合酶抑制劑者兩年之加拿大世代研究，亦結論嵌和酶抑制劑在真實世界耐受性良好，其中因不良反應而停藥的比例 RAL、EVG、DTG 分別約 4.4%（2.9/100 人年）、9.6%（5.9/100 人年）、5.2%（3/100 人年），導致停藥之不良反應 DTG 以神經精神相關為主（3.5%），雖高於其他兩個嵌合酶抑制劑，但未達統計顯著差異。[141]

DTG 安全性相關觀察性研究整理於表 5。[9-11,138-141]

doi:10.6342/NTU201802894

表 5、Tolerability of DTG in cohort studies[9-11,138-141]

Study	**de Boer 2016**	**Bonfanti 2017**	**Borghetti 2017**	**Elzi 2017**	**Hoffmann 2017**	**Penafiel 2017**	**Lepik 2018**
Design	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Prospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Setting	Multicenter in Netherlands	Multicenter in Italy	Multicenter in Italy	Swiss HIV Cohorts Study	Outpatient clinics in Germany	Hospital clinic in Spain	BC-CfE DTP in Canada
Period	2014-2016	2014-	-	2006-2015	2007-2016	2007-	2012-2014
Patient	DTG	DTG	DTG (suppressed)	RAL and DTG	RAL, EVG and DTG	RAL, EVG and DTG (suppressed)	RAL, EVG and DTG
Number	556	295	173	2091, 1950	678, 287, 985	557, 322, 212	551, 394, 519
F/u (IQR)	225 (133-296) days	258 (180-396) days	192 days	365 days	36.3, 16.0, 11.5 months	365 days	2 years
DC for AE	13.7%	5.4%	8.7%	5.7/100PY, 4.4/100PY	3.3%, 7.6%, 7.6% (1 year)	3.6%, 5.0%, 3.8% (P=0.67)	2.9/100PY, 5.9/100PY, 3.0/100PY (P=0.006)

doi:10.6342/NTU201802894

表 5、Tolerability of dolutegravir in cohort studies[9-11,138-141] (*Continued*)

Study	**de Boer 2016**	**Bonfanti 2017**	**Borghetti 2017**	**Elzi 2017**	**Hoffmann 2017**	**Penafiel 2017**	**Lepik 2018**
Time to AE DC	73 days	180 days	-	-	3.1 months in DTG	-	3, 4.6, 3.2 month
AE leading to DC	Sleep problems[a] 5.6%, general malaise[b] 4.3%, GI 3.8%	CNS, GI, HYP, R, L, MUS 1% of each	CNS 6%, L 3%, HYP 2%, GI 1%, R 1%	CNS 1.7% GI 1% in DTG	CNS: 1.9%, 0.7%, 5.6% (P<0.0001)	CNS: 1.3%, 1.0%, 3% (P=0.0046) GI: 1.3%, 1.3%, 1.5%	CNS: 1.6%, 2.8%, 3.5% (P=0.162) GI: 2.4%, 5.3%, 1.9% (P=0.006)
Risk Factor	ABC (RR 1.92)	Age (HR 1.06,)	-	Female (HR 2)	DTG NP DC: elderly, female, ABC use (HR 2.9、2.6、2.4)	Age (HR 1.04)	EVG (vs. DTG HR 2.2), Previous ADR (HR 1.7)

Abbreviations: f/u, follow-up. DC, discontinuation. AE, adverse event. NP, neuropsychiatric symptoms. GI, gastrointestinal complaints. HYP, hypersensitivity. R, renal impairment. L, liver enzymes increase. CNS, central nervous system. MUS, muscle–skeletal disorders. Suppressed, patient with viral suppression. BC-CfE DTP, British ColumbiaCentre for Excellence in HIV/AIDS Drug Treatment Program

[a] Sleep disturbance /insomnia

[b] Including headache and sever fatigue

doi:10.6342/NTU201802894

第三章　研究目的

本研究旨在探討：

1、臺灣首次接受愛滋病毒感染治療者，使用臺灣第一線推薦處方之耐受性以及藥物交互作用情形。

2、臺灣首次接受愛滋病毒感染治療者，使用含 dolutegravir 處方之臨床療效、安全性分析。

doi:10.6342/NTU201802894

第四章　研究方法

4.1 研究架構

本研究為回溯性病歷分析之研究，研究之架構如圖 3。自臺大醫學院附設醫院（National Taiwan University Hospital, NTUH）藥劑部資料庫申請取得使用 antiretroviral therapy（ART）之病人病歷號與藥物使用，排除無愛滋病毒感染、非首次接受愛滋病毒感染治療、非使用臺灣第一線推薦處方或非本國成年人，以病歷回顧之方式，收集病人基本資料、藥物使用情形以及使用含 DTG 處方病人之臨床資料。因於研究收案期間並無含 EVG 處方（Genovoya®）可供開立，故此研究中第一線推薦處方僅討論含 EFV(Atripla®)、RPV(Complera®)以及 DTG(Triumeq®)處方。主要研究指標為第一線推薦處方耐受性、含 DTG 處方臨床療效以及安全性。其他研究指標為第一線推薦處方與併用藥間潛在藥物交互作用情形。

doi:10.6342/NTU201802894

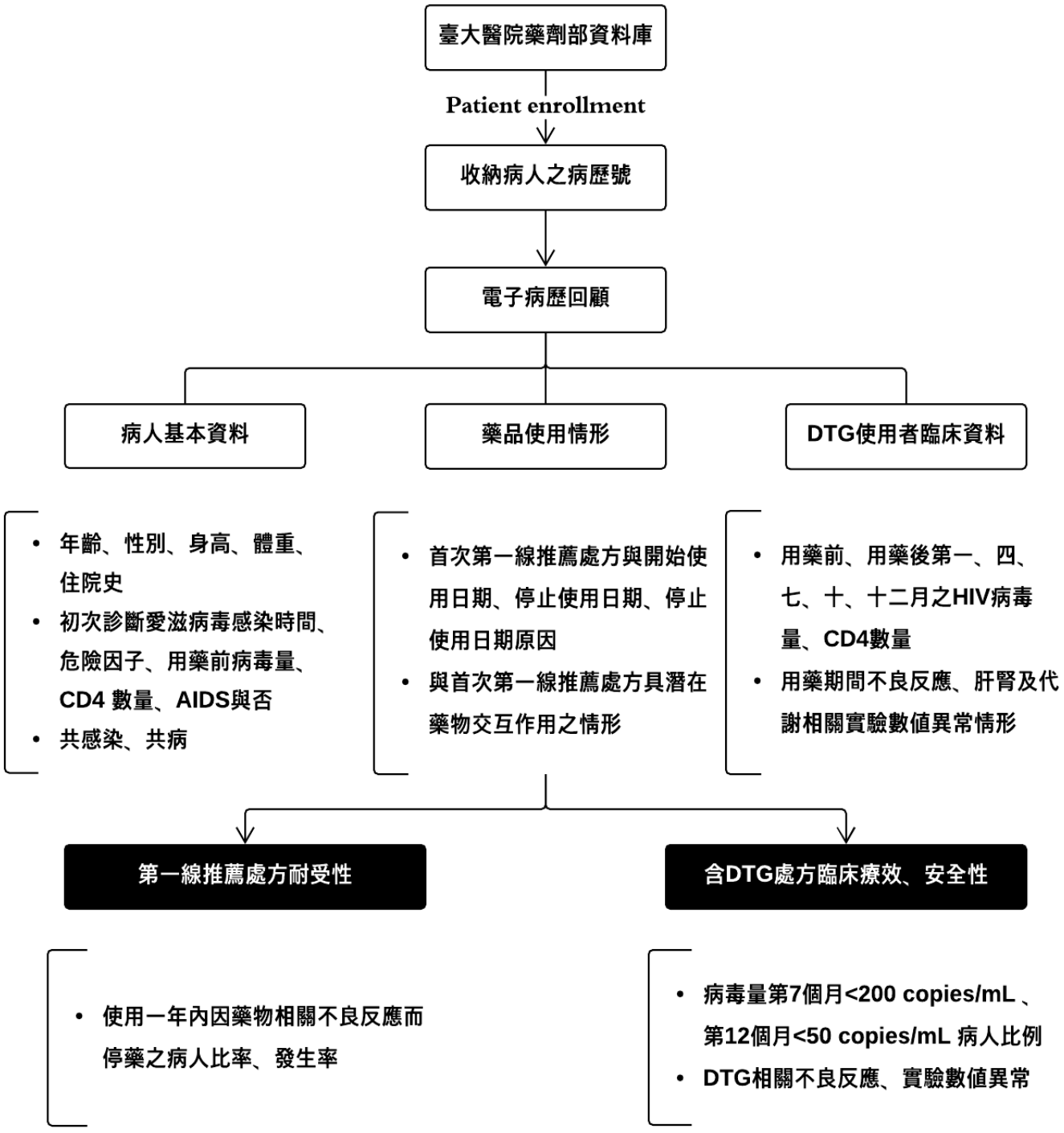


圖 3、研究架構

doi:10.6342/NTU201802894

4.2 研究時間、對象與地點

本研究納入之對象為 2016 年 10 月 1 日至 2017 年 9 月 30 日間，於國立臺灣大學醫學院附設醫院首次接受愛滋病毒感染治療，並使用臺灣第一線推薦處方之臺灣成年人。追蹤期間為病人開始使用首次開立之第一線推薦處方直至停止使用該處方、使用滿一年或至 2018 年 4 月 30 日研究結束。本研究屬一通過臺大醫院倫理委員會審查之研究底下，研究案號為 201003112R。

4.2.1 納入條件

研究期間確認有愛滋病毒感染診斷、首次接受愛滋病毒感染治療且使用第一線推薦處方之成年人。

4.2.2 排除條件

年齡小於 20 歲、參加臨床試驗、預防性投藥且無愛滋病毒感染診斷，或病歷紀載不全、遺失、無法獲得等資訊嚴重不足之情形。

4.3 資料收集

以事先設計好之病歷個案報告表，紀錄電子病歷資料，主要內容包含病人基本資料、HIV/AIDS 感染情形與潛在疾病、首次第一線推薦處方使用及藥物交互作用情形、使用含 DTG 者病毒學、免疫學資料與用藥期間不良反應追蹤。詳見附錄一個案報告表（Case report form）。

4.3.1 病人基本資料

包括病人之病歷號、性別、生日、身高、體重、抽菸、酗酒和物質濫用與否、藥物過敏以及基礎肝、腎功能、血紅素、血糖、血脂數值；亦紀錄過去兩年內住院史、原因是否和 HIV/AIDS 相關。

doi:10.6342/NTU201802894

4.3.2 HIV/AIDS 感染情形與潛在疾病

紀錄病人初次確認診斷為愛滋病毒感染的日期、危險因子（男男間性行為、異性間性行為、靜脈藥物注射、其他危險因子）、最接近開始用藥前之血漿愛滋病毒量、CD4 數量、伺機性感染、是否為後天免疫缺乏症候群。

潛在疾病主要紀錄病人是否有 B 型肝炎病毒感染、C 型肝炎病毒感染、梅毒感染以及骨骼關節、心血管、內分泌、胃腸道、肝膽、腎臟、呼吸系統、惡性腫瘤、血液、精神疾病與否。

4.3.3. 首次第一線推薦處方使用與併用藥間交互作用情形

在研究期間內紀錄病人首次接受之第一線推薦處方（包含初始使用 EFV 加上 TDF/FTC，後續轉換為 EFV/TDF/FTC 之三合一複方者）、開方地點、日期以及停止此處方之日期、原因（藥物不良反應、病人未回診/中斷愛滋感染治療大於 14 天、其他因素）以及後續轉換之 HAART 處方；其中若僅調整 NRTI 骨架等搭配藥物或調整劑量，而仍持續使用 EFV、RPV 或 DTG，不視為停止原處方。

與併用藥間交互作用情形利用利物浦大學（University of Liverpool）藥物交互作用檢查系統 [142] 分析並記錄使用首次第一線推薦處方期間併用任何已知具禁忌（Do Not Coadminister）或潛在交互作用（Potential Interaction）藥物者、藥物種類。

4.3.4. 含 DTG 處方之療效與安全性

療效部分追蹤紀錄使用含 DTG 處方者最接近用藥開始前、用藥開始後第一、四、七、十、十二月之 HIV 病毒量、CD4 數量。目標日期間距除以二作為檢驗資料日期之劃分，如第五個月又十四日之檢驗歸於第四個月，第五個月又十六日之檢驗歸於第七個月；第一個月之檢驗資料須至少用藥十五日等以此類推。

安全性則記錄用藥後產生或加劇之不良反應情形、發生日期與換藥之後是否改善。

doi:10.6342/NTU201802894

4.4. 耐受性評估

自病人開始使用首次之第一線推薦處方起追蹤紀錄一年內是否因為藥物相關不良反應而停止原處方、何種不良反應導致停藥；亦紀錄未續用原處方之其他原因。不良反應與藥物相關性之判斷以 Naranjo scale 評估，詳見表 6。[143] 總分若大於 9 分為確定案例（definite），5-8 分為極有可能（probable），1-4 分為可能（possible），0 分以下則為存疑（doubtful）。若不良反應與藥物之相關性為 1 分（含）以上，則視為藥物相關不良反應。

表 6、Naranjo scale[143]

Question	Yes	No	Unknown
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a *specific* antagonist was administered?	+1	0	0
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was re-administered?	+2	-1	0
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0
8. Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0

doi:10.6342/NTU201802894

4.5. 含 DTG 處方療效評估

用藥後至少有一次病毒量紀錄之病人將納入分析，紀錄使用含 DTG 處方第七個月（範圍：5 個月又 15 天~8 個月又 14 天）或第十二個月（範圍：大於 11 個月）之病毒量是否達到成功抑制，評估流程主要參考美國 FDA Snapshot algorithm 如圖 4。[144] 另呈現隨使用含 DTG 處方治療時間病人病毒量、CD4 數量變化情況。

4.5.1. 病毒抑制成功（Virologic response）

定義為第七個月病毒量低於 200 copies/mL、第十二個月病毒量低於 50 copies/mL。

4.5.2. 病毒抑制失敗（Virologic nonresponse）

定義為第七個月病毒量高於 200 copies/mL、第十二個月病毒量高於 50 copies/mL，或可評估之最後一次病毒量高於上述。

4.5.3. 無法評估（No virologic data）

以下四種原因，導致第七個月或第十二個月無可評估之病毒量者：

1、病人未回診，但最後一次之病毒量低於上述目標值（missing and loss to follow-up）。

2、病人持續回診接受原處方治療，然而第七個月或第十二個月並無抽血檢測病毒量（missing but on treatment）。

3、病人因藥品不良反應而更改或停止原處方（discontinuation due to adverse drug reaction, DC due to ADR）。

4、病人因其他因素而更改或停止原處方（discontinuation for other reason, DC for other reason）。

doi:10.6342/NTU201802894

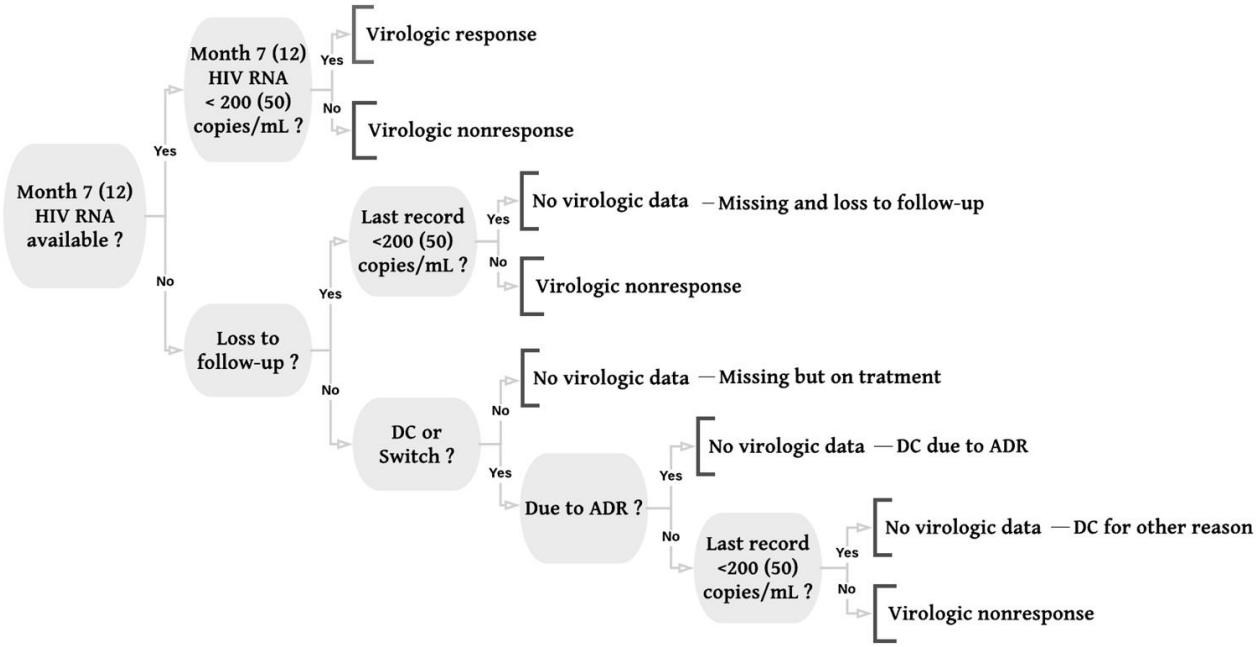


圖 4、病毒學療效評估流程 [144]

4.6. 含 DTG 處方安全性評估

用藥後產生或加劇之不良反應情形根據病歷記載之病人主訴、檢驗數值、臨床醫師評估及診斷，並評估與藥物之相關性。

4.6.1. 不良反應定義與紀錄

不良反應（adverse event）為與治療相關，但不以具因果關係為必要之不良情況，包含症狀、疾病、異常檢驗結果。此部分用詞主要參照 Common terminology criteria for adverse events 第 4.03 版按系統器官分類（system organ class）紀錄；[145] 若無適當對應之用詞，如實紀錄或紀錄為其他。檢驗數值著重於肝功能、腎功能以及代謝相關異常情形。

4.6.2. 藥物相關不良反應

以 Naranjo scale 評估與含 DTG 處方之相關性，研究將 1 分（含）以上之不良反應定義為藥物相關不良反應（ADR），並記錄其發生時間。

doi:10.6342/NTU201802894

4.7. 統計方法

將納入研究之病人依首次接受之第一線推薦處方種類分析其基本資料，並看耐受性之結果，同時分析統計導致停藥或換藥的藥物相關不良反應以及潛在藥物交互作用；DTG 組療效結果依治療時間與病毒學療效對應呈現，藥物相關不良反應則依器官系統類別與個別不良反應之發生頻率及發生平均、中位時間條列呈現。病人基本資料以描述性統計呈現，連續變項以平均值加減標準差、中位數和四分位數表示，使用 ANOVA 方法檢定三組是否有差異；類別變相以卡方檢定分析，若列連表期望值小於 5，則使用 Fisher's exact test 分析。

處方耐受性以 Poisson method 比較不同第一線推薦處方 ADR 導致停藥發生率（episodes per 100 person-years follow-up, episodes/100PYFU）；亦使用卡方或 Fisher's exact test 檢定分析第七、十二個月不同第一線推薦處方之耐受性。首次第一線推薦處方持續時間以 Kaplan-Meier 方法繪製追蹤時間內使用同處方之可能性曲線圖，並以 log-rank test 檢定；藥物相關不良反應導致的換藥以及危險因子以 Cox proportional hazard model 分析，單變數分析中 P 值小於 0.2 者之變數再進行多變數分析，若置入之變數間有交互作用，則置入 P 值較小者。

資料處理及統計分析使用統計軟體 SAS 9.4 版以及 Microsoft Excel 2016 進行，統計之結果以 P 值小於 0.05 視為有意義，事後多重比較分析之 P 值標準以 Bonferroni 法校正。

doi:10.6342/NTU201802894

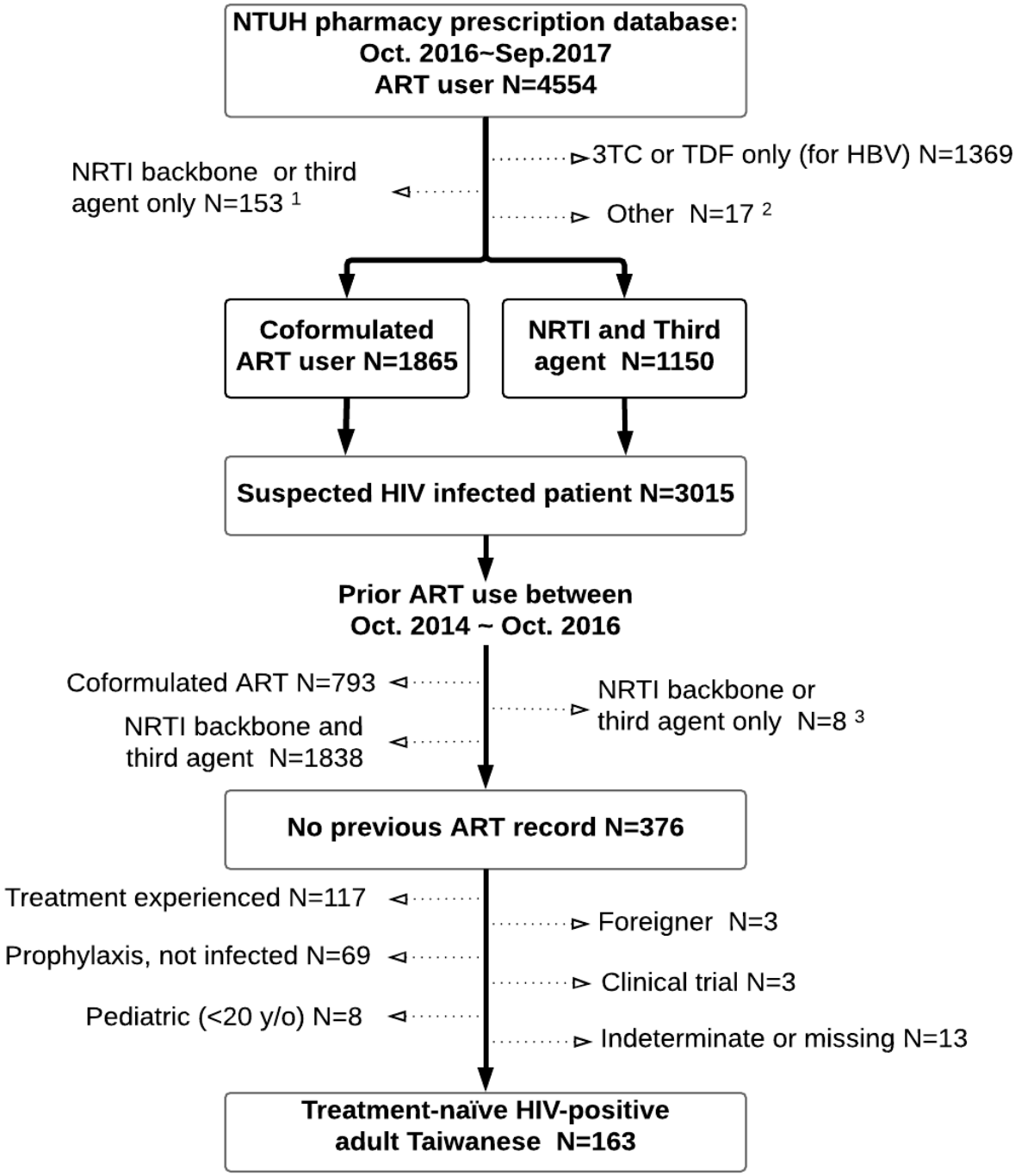
第五章　研究結果

5.1. 收案流程

本研究申請臺大醫院藥劑部 2014 年 1 月至 2017 年 9 月所有使用過 ART 之病人病歷號碼、使用藥品、途徑、用法用量、天數、開立科部、發藥單位。

由於本研究著重分析 DTG 使用結果，因此收納自臺大醫院處方集涵蓋 DTG 之單/複方後（2016 年 9 月）首次接受治療且使用臺灣第一線推薦處方之 HIV/AIDS 病人，先自申請之資料篩選出研究期間 2016 年 10 月至 2017 年 9 月所有接受過 ART 之臺灣病人，再進一步排除不為 HIV 感染、研究期間之前曾經接受過 HAART 者，最後透過病歷回顧排除年齡小於 20 歲、並非使用臺灣第一線推薦處方、參加臨床試驗或狀態不明者等，共收納 163 人，詳見圖 5。

doi:10.6342/NTU201802894



1: HBV, no HIV N=126；HIV, treatment experienced N=26： Post exposure prophylaxis N=1

2: Pediatric, maternal HIV N=7；Pre or Post exposure prophylaxis N=8；T-cell lymphoma/leykemia N=1；Self-paid for research purpose N=1

3. HIV, treatment experienced N=6；Self-paid Truvada for his nephew N=1； TDF for HBV (HIV negative then), HIV positive afterwards N=1

圖 5、收案流程

doi:10.6342/NTU201802894

5.2. 病人基本特性

研究收納之 163 名病人，首次使用之第一線推薦處方比例 EFV、RPV、DTG 三組分別為 27%、19%、54%，大多數病人（143/163，87.7%）以三合一複方（Atripla®, Complera®, Triumeq®）開始，僅部分 EFV 組病人（20/44，45.5%）並非以三合一複方開始，但於後續均轉換為三合一複方。收納病人主要為男性（159/163，97.5%），平均年齡 32 ± 8 歲，用藥前達 AIDS 狀態以 RPV 組最少（12.9%）、共感染 B 型肝炎病毒以 DTG 組最少（1.2%），三組間具統計顯著差異（P=0.0198、0.0065）。感染 HIV 的危險因子主要為男男間不安全性行為（155/163，95%），詳細之病人基本特性於表 7。

病人用藥前基礎檢驗數值，CD4 數量以及病毒量分別為 363 ± 252 cells/mm^3、4.8 ± 0.8 log copies/mL，以 RPV 組有最高之基礎 CD4 數量、最低之病毒量以及最高之血紅素（476.9 cells/mm^3、4.4 log copies/mL、14.7 mg/dL），三組間達統計顯著差異（P=0.0077、0.0012、0.0028）。其餘基礎檢驗數值三組間並無統計顯著差異，詳見表 8。

在共病症部分，整體病人用藥前達 AIDS 狀態以及 CD4 數量小於 200 cells/mm^3 分別為 30.7%（50/163）、28.9%（46/163），以 RPV 組比例最低（12.9%、9.7%），三組達統計顯著差異（P=0.0198、0.0106）。主要伺機性感染包含肺囊蟲肺炎（6.8%）、肺結核（1.8%）、巨細胞肺炎（1.2%）、禽型分枝桿菌群感染（1.2%），共感染則以口腔念珠菌佔多數（10.4%）。精神、心血管疾病為次常見之共病症，分別約佔 9.8%、8%，詳細共病症呈現於表 9。

doi:10.6342/NTU201802894

表 7、Baseline characteristics

Parameter	All	EFV-based	RPV-based	DTG-based
First HAART regimen				
Total patient, n (%)	163 (100)	44 (27)	31 (19)	88 (54)
STR[a], n(%)	143 (87.7)	24 (54.5)	31 (100)	88 (100)
Multiple-tablet regimen[b], n (%)	20 (12.3)	20 (45.5)	0 (0)	0 (0)
Demographics				
Male, n (%)	159 (97.5)	43 (97.7)	30 (96.8)	86 (97.7)
Age, mean ± SD, years	32 ± 8.1	33.3 ± 8.9	30.9 ± 7.7	31.7 ± 7.8
Weight, mean ± SD, kg	66.8 ± 11.8	68.6 ± 11.8	66.6 ± 10.5	65.9 ± 12.3
BMI, mean ± SD, kg/m^2	22.6 ± 3.5	23.1 ± 3.7	22.7 ± 3.1	22.3 ± 3.6
Inpatient[c], n (%)	22 (13.5)	9 (20.5)	1 (3.2)	12 (13.6)
AIDS[*], n (%)	50 (30.7)	19 (43.2)	4 (12.9)	27 (30.7)
HBV positive[*], n (%)	10 (6.2)	5 (11.6)	4 (12.9)	1 (1.2)
HCV positive, n (%)	8 (5)	2 (4.7)	1 (3.2)	5 (5.8)
Syphilis, n (%)	62 (38.5)	18 (41.9)	13 (41.9)	31 (35.6)
Risk group for HIV transmission, n (%)				
MSM/bisexual	155 (95.1)	42 (95.5)	29 (93.6)	84 (95.5)
Heterosexual	4 (2.5)	0 (0)	1 (3.2)	3 (3.4)
IDU	4 (2.5)	2 (4.6)	1 (3.2)	1 (1.1)
Social history, n (%)				
Alcohol	36 (23.1)	11 (25.0)	9 (31.0)	16 (19.3)
Smoking	51 (32.7)	18 (40.9)	7 (24.1)	26 (31.3)
Substance abuse	4 (3.6)	1 (2.9)	1 (5.0)	2 (3.5)

Abbreviations: BMI, body mass index. MSM, men who have sex with men. IDU, Injection drug use.

[*] Statistically significant difference

[a] Atripla® (EFV/TDF/FTC), Complera® (RPV/TDF/FTC) or Triumeq® (DTG/ABC/3TC)

[b] EFV+TDF/FTC (Truvada®)

[c] Received the first HAART during hospitalization

Missing values: weight=1, BMI=1, HBV=2, HCV=3, syphilis=2, alcohol=7, smoking=7, substance abuse=51

doi:10.6342/NTU201802894

表 8、Baseline laboratory data

Parameter	All	EFV-based	RPV-based	DTG-based
Baseline laboratory data, mean ± SD				
CD4*, cells/mm^3	362.8 ± 252.4	289 ± 235.7	476.9 ± 219.7	358.5 ± 270.7
HIV viral load*, log copies/mL	4.8 ± 0.8	5.1 ± 0.9	4.4 ± 0.3	4.9 ± 0.9
Hemoglobin*, mg/dL	13.9 ± 1.8	13.3 ± 2.2	14.7 ± 1	13.8 ± 1.8
Platelet, 10^3/mm^3	235.9 ± 72.7	236.3 ± 94.2	222.6 ± 52.6	240.6 ± 65.9
AST, U/L	42.2 ± 67	59.4 ± 104.3	34.7 ± 34.6	32.7 ± 34
ALT, U/L	43.8 ± 73.7	67.6 ± 122.4	38 ± 63.3	33.8 ± 34.3
Scr, mg/dL	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.3
CLcr, mL/min	114.3 ± 24.1	121.2 ± 19.6	112.6 ± 21.2	111.9 ± 26.6
Cholesterol, mg/dL	152.9 ± 29.3	150.2 ± 27.7	154.8 ± 33.5	153.8 ± 28.2
Triglyceride, mg/dL	124.7 ± 79.3	127.2 ± 71.8	112.3 ± 96.1	128.7 ± 76.6
Glucose, mg/dL	90.9 ± 13.6	93.7 ± 15	88.9 ± 9.4	89.8 ± 13.8

* Statistically significant difference

Missing values: CD4=4, Hemoglobin=2, Platelet=2, AST=21, ALT=23, Scr=23, CLcr=24, cholesterol=54, triglyceride=52, glucose=48

表 9、Baseline comorbidity

Parameter	All	EFV-based	RPV-based	DTG-based
Comorbidity, n (%)				
Total patient number	163 (100)	44 (27)	31 (19)	88 (54)
AIDS*	50 (30.7)	19 (43.2)	4 (12.9)	27 (30.7)
CD4 <200 cells/mm^{3*}	46 (28.9)	18 (41.9)	3 (9.7)	25 (29.4)
P. jirovecii pneumonia	11 (6.8)	3 (6.8)	0 (0)	8 (9.1)
Tuberculosis	3 (1.8)	1 (2.3)	0 (0)	2 (2.3)
CMV disease	2 (1.2)	1 (2.3)	0 (0)	1 (1.1)
M. avium complex infection	2 (1.2)	1 (2.3)	0 (0)	1 (1.1)
Other[a]	7 (4.3)	1 (2.3)	2 (6.5)	4 (4.4)

doi:10.6342/NTU201802894

表 9、Baseline comorbidity (*Continued*)

Parameter	All	EFV-based	RPV-based	DTG-based
Comorbidity, n (%)				
Candidiasis, oral	17 (10.4)	5 (11.4)	0 (0)	12 (13.6)
Cardiovascular disease	13 (8)	6 (13.6)	1 (3.2)	6 (6.8)
Metabolic disease	2 (1.2)	2 (4.5)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disease	12 (7.4)	4 (9.1)	2 (6.5)	6 (6.8)
Malignancy	4 (2.4)	0 (0)	1 (3.2)	3 (3.3)
Psychiatric disease	16 (9.8)	5 (11.4)	1 (3.2)	10 (11.4)
Anxiety	6 (3.7)	1 (2.3)	0 (0)	5 (5.7)
Depression	3 (1.8)	1 (2.3)	0 (0)	2 (2.3)
Insomnia	10 (6.1)	3 (6.8)	0 (0)	7 (8)
Other[b]	0 (0)	3 (0)	1 (3.2)	1 (1.1)
Renal disease	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)
Respiratory disease	7 (4.3)	0 (0)	3 (9.7)	4 (4.6)

[*] Statistically significant difference

[a] EFV-based regimen: bacterial infections, multiple or recurrent, n=1.
RPV-based regimen: Mycobacterium proctitis, suspected Mycobacterium tuberculosis or non-tuberculosis, n=1. Encephalopathy, HIV-related, n=1.
DTG-based regimen: diffuse large B cell lymphoma, n=1. Burkitt's lymphoma, n=1. HIV wasting syndrome, n=1. Herpes simplex virus, n=1.

[b] RPV-based regimen: schizoaffective disorder.
DTG-based regimen: psychiatric.

Missing values: CD4 < 200 cells/mm^3: 4

doi:10.6342/NTU201802894

5.3. 藥品使用情形

5.3.1. 首次第一線推薦處方耐受性追蹤

163 位病人之追蹤時間中位數為 342 天（IQR 223-365），總共約 124 人年，整體有 9.8%病人因藥物不良反應而未持續原處方，EFV、RPV、 DTG 三組分別為 22.7%、3.2%、5.7%，達統計顯著差異（P=0.0058）；每 100 人年因藥物不良反應而停藥之發生率三組分別為 34.6/100 PYFU、4.2/100 PYFU、7/100 PYFU，達統計顯著差異(P=0.0032)，事後分析以 EFV 與 DTG 兩組達統計顯著差異(P=0.0033)。比較總停藥與因失去追蹤而停藥之發生率，三組間亦呈統計上的顯著差異（P=0.0029、0.0394），然而事後分析顯示僅 EFV 與 DTG 兩組的總停藥率有達統計顯著差異(P=0.0006)。全體病人起碼均具七個月追蹤期，滿一年者比例為 56.4%（92/163）；追蹤滿一年或研究結束時仍持續原處方者 EFV、RPV、DTG 三組分別為 47.7%、67.7%、77.3%，達統計顯著差異（P=0.0029）；在停藥的病人中，未持續用藥原因 EFV 組主要為藥物不良反應（10/23，43%）、RPV 組主要為失去追蹤（7/10，70%）、DTG 組為其他因素 （9/20，45%）。詳細不同追蹤時期耐受性結果請見表 10，事後多重比較分析請見表 11。

因藥物不良反應而停止首次第一線推薦處方之發生時間為 32 天(IQR 15-194)，三組間無統計顯著差異。EFV 與 RPV 組多以含 DTG 處方作為無法耐受後之第二個處方；DTG 組則是以換成含 RPV 處方為主，且有一病人於第一天無法耐受副作用而自行停藥，但第 177 天回復使用含 DTG 處方，並能耐受，詳見表 12。

因藥物不良反應而未持續原處方以及因任何原因而未持續原處方，三組使用同處方之可能性曲線均達統計顯著差異（P=0.0015、0.002），詳見圖 6、圖 7；在單變數 Cox 迴歸分析中唯一顯著之危險因子為處方類別(P=0.0059)，事後分析顯示 EFV 組相較於 DTG 組之不良反應停藥風險為 4.69，達統計顯著（P=0.0048），其他變數或其餘藥物間並無達統計顯著；多變數 Cox 迴歸分析亦顯示一致結果，

doi:10.6342/NTU201802894

EFV 組之校正後不良反應停藥風險為 4.6，顯著地高於 DTG 組（P=0.0055），詳見表 13。在針對個別藥物組內不良反應而停藥危險因子探討，EFV 組在多變數 Cox 迴歸分析校正後，並未發現統計顯著之危險因子、RPV 組僅一變數 P 值小於 0.2 符合放入模型條件、DTG 組則無變數 P 值小於 0.2，總結三組均無發現統計顯著的危險因子，詳見表 14、表 15。

表 10、Tolerability outcome of the first-line ART

Parameter	Total	EFV-based	RPV-based	DTG-based	P-value
Incidence, episodes per 100 PYFU (95% CI)					
Discontinuation	42.6 (32.6-55.8)	79.9 (53.1-120)	42.4 (22.8-78.8)	27.8 (17.9-43.1)	**0.0029**
Due to ADR	12.9 (7.9-21.0)	34.6 (18.7-64.6)	4.2 (0.6-30.1)	7.0 (2.9-16.7)	**0.0032**
Due to other reason	13.7 (8.5-22.0)	20.9 (9.4-46.4)	8.5 (2.1-33.9)	12.5 (6.5-24.1)	0.4622
Loss to follow up	16.1 (10.4-24.9)	24.3 (11.6-51)	29.7 (14.2-62.3)	8.3 (3.7-18.6)	**0.0394**
Status at the end of the follow-up[a], n (%)					
Total patient number	163 (100)	44 (27)	31 (19)	88 (54)	
Follow-up duration, days (IQR)	342 (223-365)	278.5 (124.5-365)	363 (245-365)	347 (245-365)	**0.0187**
Total exposure, PY	124.3	28.8	23.6	71.9	
Continuation	110 (67.5)	21 (47.7)	21 (67.7)	68 (77.3)	**0.0029**
Discontinuation	53 (32.5)	23 (52.3)	10 (32.3)	20 (22.7)	
Due to ADR	16 (9.8)	10 (22.7)	1 (3.2)	5 (5.7)	
Due to other reason	17 (10.4)	6 (13.6)	2 (6.5)	9 (10.2)	
Loss to follow-up	20 (12.3)	7 (15.9)	7 (22.6)	6 (6.8)	

doi:10.6342/NTU201802894

表 10、Tolerability outcome of the first-line ART (*Continued*)

Parameter	Total	EFV-based	RPV-based	DTG-based	P-value
Status at 7th month, n (%)					
Total patient number	163 (100)	44 (27)	31 (19)	88 (54)	
Continuation	129 (79.1)	28 (63.6)	24 (77.4)	77 (87.5)	**0.0061**
Discontinuation	34 (20.9)	16 (36.4)	7 (22.6)	11 (12.5)	
Due to ADR	12 (7.4)	9 (20.5)	1 (3.2)	2 (2.3)	
Due to other reason	7 (4.3)	1 (2.3)	1 (3.2)	5 (5.7)	
Loss to follow-up	15 (9.2)	6 (13.6)	5 (16.1)	4 (4.6)	
Status at 12th month, n (%)					
Total patient number	92 (100)	26 (28.3)	16 (17.4)	50 (54.4)	
Continuation	68 (73.9)	15 (57.7)	14 (87.5)	39 (78)	0.0635
Discontinuation	24 (26.1)	11 (42.3)	2 (12.5)	11 (22)	
Due to ADR	9 (9.8)	6 (23.1)	0 (0)	3 (6)	
Due to other reason	5 (5.4)	1 (3.9)	0 (0)	4 (8)	
Loss to follow-up	10 (10.9)	4 (15.4)	2 (12.5)	4 (8)	

[a] End of the follow-up: first-line ART discontinued, use up to 1 year or the study end date.

Statistically significant differences are represented in **bold**.

doi:10.6342/NTU201802894

表 11、Post hoc analysis of tolerability outcome of the first-line ART

Parameter	1st HAART regimen	EFV vs. RPV	EFV vs. DTG	RPV vs. DTG
Variable, p-value[a]				
Discontinuation	**0.0029**	0.0942	**0.0006**	0.2763
Due to ADR	**0.0032**	0.0449	**0.0033**	0.6516
Due to other reason	0.4667	-	-	-
Loss to follow-up	**0.0394**	0.7031	0.0555	0.0226

[a]The p-value less than 0.017 (0.05/3) is considered statistically significant in post hoc analysis.

Statistically significant differences are represented in **bold**.

表 12、Patients discontinued the first-line ART due to ADR

Parameter	Total	EFV-based	RPV-based	DTG-based	P-value
Patient number	16	10	1	5	
Time to DC, days (IQR)	32 (15-194)	19 (15-145)	43 (43-43)	204 (21-309)	0.4078
Next HAART regimen, n (%)					
Resume	1 (6.3)	0	0	1 (20)	
EFV-based	0	0	0	0	
RPV-based	4 (25)	1 (10)	0	3 (60)	
DTG-based	8 (50)	7 (70)	1 (100)	0	
EVG-based	2 (13)	1 (10)	0	1 (20)	
Other	1 (6.3)	1 (10)	0	0	

doi:10.6342/NTU201802894

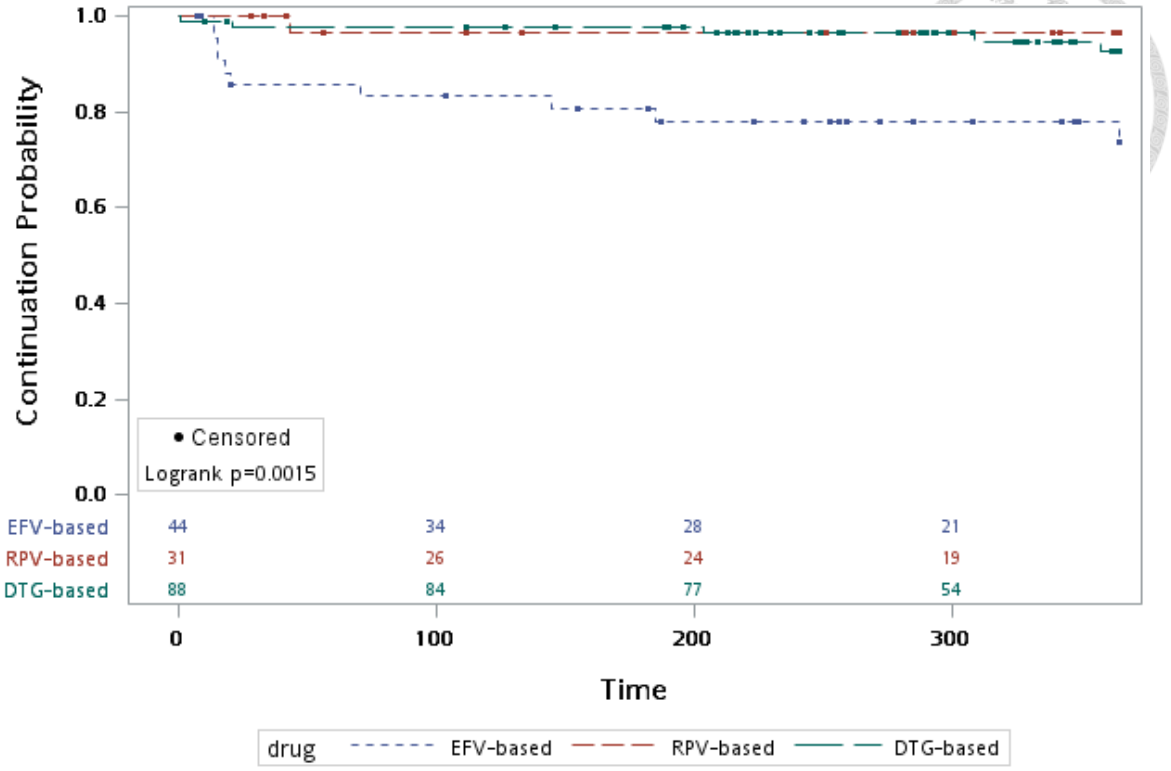


圖 6、追蹤時間內各組因藥物不良反應而停藥情形

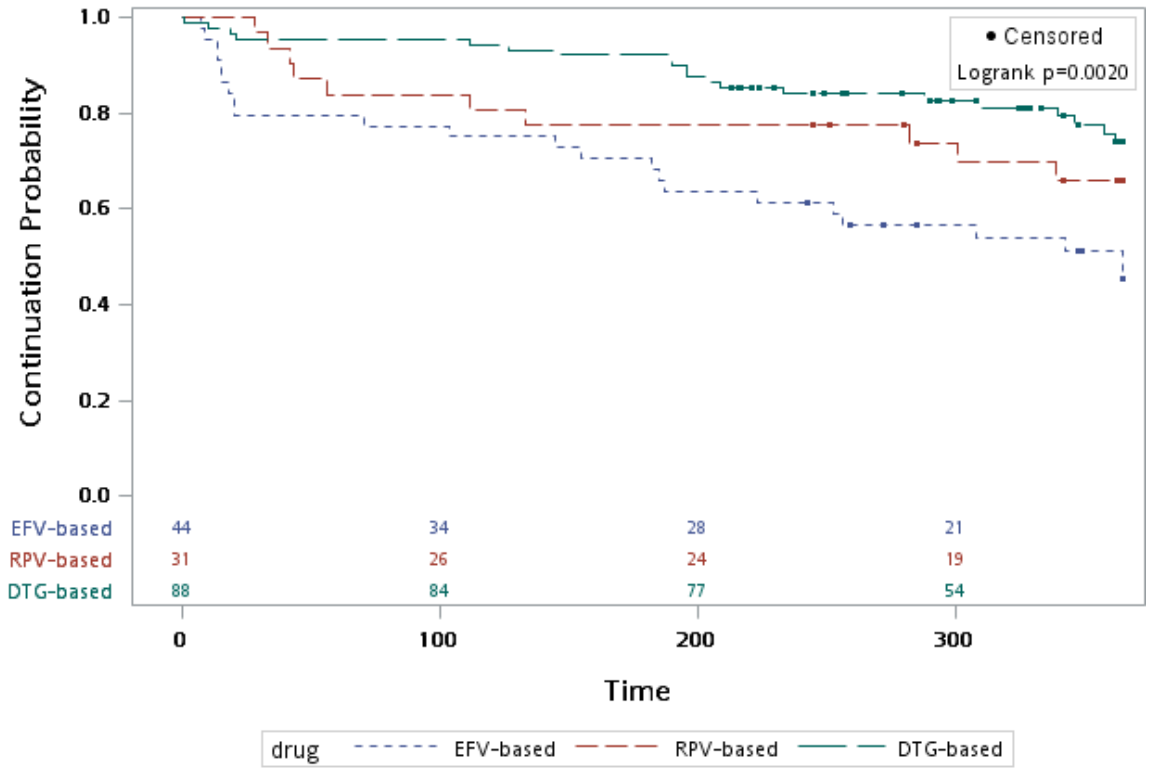


圖 7、追蹤時間內各組總停藥情形

doi:10.6342/NTU201802894

表 13、Factors associated with DC due to ADR of the first-line ART

Variable	Univariable models		Multivariable model	
	Unadjusted HR (95% CI)	**P-value**	**Adjusted HR (95% CI)**	**P-value**
1st HAART regimen		**0.0059**		**0.0090**
DTG-based	1	-	-	
EFV-based	4.69 (1.6-13.73)	**0.0048**	4.6 (1.57-13.49)	**0.0055**
RPV-based	0.58 (0.07-4.99)	0.6220	0.68 (0.08-6.03)	0.7295
Period of 1st HAART initiation				
Oct.2016-Mar.2017	1	-	-	
Apr.2017-Sep.2017	0.83 (0.3-2.3)	0.7245	-	
Age	0.98 (0.92-1.05)	0.5837	-	
Gender, male	1256983	0.9933	-	
CD4*, cells/mm^3	1 (1-1)	0.1242	-	
HIV RNA, log copies/mL	1.48 (0.85-2.58)	0.1644	1.09 (0.8-1.48)	0.6021
AIDS	1.58 (0.57-4.35)	0.3778	-	
Weight, kg	0.99 (0.95-1.03)	0.6352		
BMI, kg/m^2	0.95 (0.82-1.09)	0.4567		
Route of infection				
Unprotected sex	1	-		
IDU	2.79 (0.37-21.14)	0.3217		
Co-infection				
HBV positive	1.25 (0.17-9.48)	0.8286		
HCV positive	1.35 (0.18-10.2)	0.7720		
Syphilis	1.26 (0.47-3.39)	0.6422		
Comorbidity				
Cardiovascular disease	1.72 (0.39-7.6)	0.4714		
Psychiatric disease	1.27 (0.29-5.59)	0.7520		

*There are statistically significant interactions between CD4 and EFV (P=0.0234) as well as CD4 and DTG (P=0.0171).

doi:10.6342/NTU201802894

表 14、Factors associated with DC due to ADR of EFV-based regimens

Variable	Univariable models		Multivariable model	
	Unadjusted HR (95% CI)	**P-value**	**Adjusted HR (95% CI)**	**P-value**
Period of 1st HAART initiation				
Oct.2016-Mar.2017	1	-	-	
Apr.2017-Sep.2017	1.29 (0.37-4.57)	0.6915	-	
Age	0.98 (0.9-1.05)	0.526	-	
Gender, male	1269682	0.9944	-	
CD4, cells/mm^3	1 (0.99-1)	**0.0426**	1 (0.99-1)	0.1981
HIV RNA, log copies/mL	1.85 (0.85-4.02)	0.1215	1.29 (0.5-3.33)	0.5953
AIDS	2.64 (0.74-9.43)	0.1362	-	
Weight, kg	0.95 (0.9-1.01)	0.0758	0.97 (0.91-1.03)	0.3591
BMI, kg/m^2	0.87 (0.72-1.04)	0.1172	-	
Route of infection				
Unprotected sex	1	-	-	
IDU	0	0.9954	-	
Co-infection				
HBV positive	1.36 (0.17-10.91)	0.7705	-	
HCV positive	4.39 (0.54-35.86)	0.168	1.88 (0.22-16.51)	0.5675
Syphilis	0.95 (0.27-3.37)	0.9391	-	
Comorbidity				
Cardiovascular disease	0.65 (0.08-5.11)	0.6798	-	
Psychiatric disease	0.78 (0.1-6.16)	0.8134	-	

There is no statistically significant interaction between variables.

doi:10.6342/NTU201802894

表 15、Factors associated with DC due to ADR of RPV- and DTG-based regimens

Variable	RPV-based regimen		DTG-based regimen	
	Univariable models		Univariable models	
	Unadjusted HR (95% CI)	P-value	Unadjusted HR (95% CI)	P-value
Period of 1st HAART initiation				
Oct.2016-Mar.2017	1	-	1	-
Apr.2017-Sep.2017	70258182	0.9984	0.29 (0.03-2.68)	0.2751
Age	0.95 (0.67-1.35)	0.7829	0.96 (0.85-1.09)	0.5639
Gender, male	1274027	0.9981	459079.9	0.9953
CD4, cells/mm^3	1 (1-1.01)	0.3915	1 (1-1.01)	0.4199
HIV RNA, log copies/mL	0 (0-27.26)	0.1988	0.79 (0.3-2.09)	0.6406
AIDS	0	0.9983	0	0.9951
Weight, kg	0.91 (0.72-1.15)	0.4291	1.03 (0.98-1.08)	0.2633
BMI, kg/m^2	0.6 (0.24-1.51)	0.2775	1.07 (0.88-1.3)	0.5092
Route of infection				
Unprotected sex	1	-	1	-
IDU	4.31E+15	1	0	0.9957
Co-infection				
HBV positive	0	0.9984	0	0.9956
HCV positive	0	0.9981	0	0.9961
Syphilis	1.11E+08	0.9984	1.19 (0.2-7.11)	0.8512
Comorbidity				
Cardiovascular disease	0	0.9981	4 (0.45-35.88)	0.2159
Psychiatric disease	0	0.9981	2.06 (0.23-18.46)	0.5182

doi:10.6342/NTU201802894

5.3.2. 導致停藥之藥物不良反應

整體約 10%因任何藥物不良反應而停藥，EFV、RPV、DTG 三組分別有 23%、3%、6%，達統計顯著差異（P=0.0058）；過敏如皮疹、搔癢等為最常導致停藥之不良反應，EFV 組最高（14%），三者達統計顯著差異（P=0.0335），其次為神經-精神相關不良反應，導致約 5%病人因此停藥，亦以 EFV 組最高（11%），DTG 組次之（3%），RPV 組無；然三組間並無達到統計顯著差異。詳細導致停藥之不良反應與頻率見表 16、圖 8。

表 16、ADR leading to DC of the first-line ART

ADR, n (%)	All	EFV-based	RPV-based	DTG-based	P-value
Hypersensitivity	9 (5.5)	6 (13.6)	1 (3.2)	2 (2.3)	**0.0335**
Neuropsychiatric disorders	8 (4.9)	5 (11.4)	0 (0)	3 (3.4)	0.0616
Nervous system disorders	4 (2.5)	3 (6.8)	0 (0)	1 (1.1)	0.0980
Psychiatric disorders	6 (3.7)	4 (9.1)	0 (0)	2 (2.3)	0.0974
Gastrointestinal disorders	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	0.7067
Other[a]	5 (3.1)	0 (0)	1 (3.2)	4 (4.5)	0.3935
Any (total patient)	16 (9.8)	10 (22.7)	1 (3.2)	5 (5.7)	**0.0058**

[a] RPV-based regimen: poor appetitie; DTG-based regimen: abnormal liver function, renal insufficiency, palpitation and anorexia

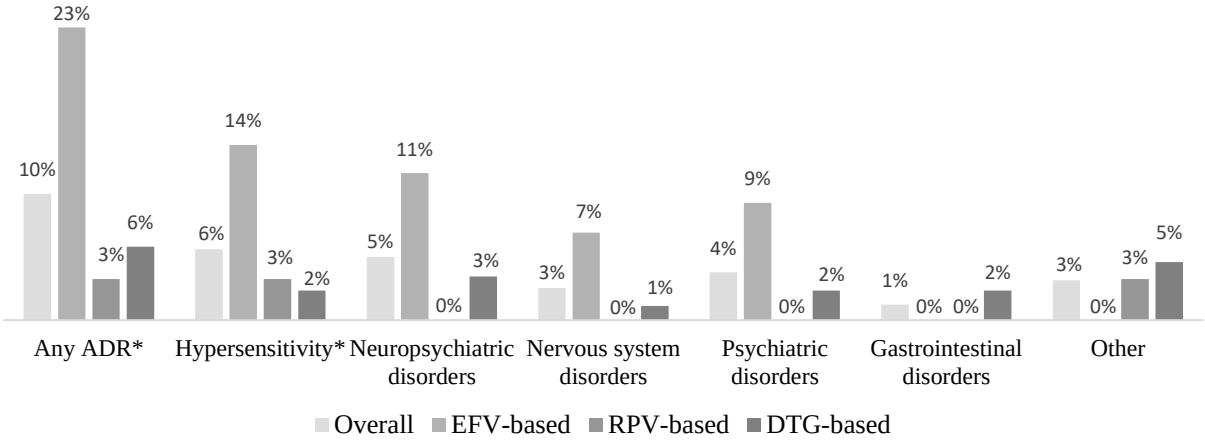


圖 8、導致第一線推薦處方停藥之藥物相關不良反應分布

doi:10.6342/NTU201802894

5.3.3. 藥物交互作用

首次第一線推薦處方與併用藥間具禁忌（Do not coadminister）的交互作用發生於3個EFV組的病人曾經併用Midazolam；具潛在交互作用（Potential interaction）之病人整體比例約29%，EFV、RPV、DTG三組分別為43%、16%、27%。發生三筆（含）以上病人比例為5%（8/163），多數發生於EFV組（88%）；RPV、DTG組具交互作用者多為單一交互作用（80%、78%）。詳細交互作用嚴重度及筆數請見表 17。

發生交互作用之藥物種類EFV組以鎮靜安眠、抗焦慮類等最多（32%）、其次為止痛（14%）、抗生素（14%）與類固醇（9%）；RPV組為抗生素（10%）、止痛藥（3%）與制酸劑（3%）；DTG組絕大多數為與含鎂、鋁等多價陽離子制酸劑或胃乳（26%）。詳細具交互作用之藥物種類與人數請見表 18。

表 17、Drug interaction between the first-line ART and concomitant- medications

Parameter	All (n=163)	EFV-based (n=44)	RPV-based (n=31)	DTG-based (n=88)
Level of drug interaction, n (%)				
Do not coadminister	3 (2)	3 (7)[a]	0 (0)	0 (0)
Potential interaction	48 (29)	19 (43)	5 (16)	24 (27)
Total	48 (29)	19 (43)	5 (16)	24 (27)
Number of drug interactions, patient number (%)				
0	117 (72)	25 (57)	26 (84)	64 (73)
1	30 (18)	8 (18)	4 (13)	19 (22)
2	9 (6)	4 (9)	1 (3)	4 (5)
≥3	8 (5)	7 (16)	0 (0)	1 (1)

[a] Midazolam and efavirenz

doi:10.6342/NTU201802894

表 18、List of drug interactions

HAART / Drug (Brand)	N (%)
EFV-based regimen	**44 (100)**
Sedatives, anxiolytics, aesthetics and antipsychotics	14 (32)
Zolpidem Hemitartrate (Stilnox 10 mg/tab)	8 (18)
Zopiclone (Imovane 7.5 mg/tab)	6 (14)
Estazolam (Eurodin 2 mg/tab)	4 (9)
Clonazepam (Rivotril 0.5 mg/tab)	3 (7)
Alprazolam (Alpraline 0.5 mg/tab)	3 (7)
Midazolam HCl (Dormicum 15 mg/3 mL /amp、5 mg/1 mL /amp)	3 (7)
Quetiapine Fumarate (SeroQuel 25 mg/tab)	2 (5)
Propofol (Fresofol 1% MCT/LCT 200 mg/20 mL /amp)	2 (5)
Analgesics	6 (14)
Fentanyl Citrate (Fentanyl 0.5 mg/10 mL /amp、Fentanyl-Fresenius Inj 0.5 mg/10 mL /amp)	4 (9)
Ibuprofen (Ibuprofen 400 mg/tab)	1 (2)
Naproxen (Naposin 250 mg/tab)	1 (2)
Diclofenac Sodium (Votan SR 100 mg/tab)	1 (2)
Antibiotics	6 (14)
Doxycycline HCl (Doxymycin EC 100 mg/cap	2 (5)
Moxifloxacin (Avelox inj 400 mg/250 mL /vial)	2 (5)
Amikacin sulfate (Acemycin 500 mg/2 mL /vial)	2 (5)
Rifampin, Isoniazid (Rifinah /tab) or Rifampin (RIF 150 mg/cap)	2 (5)
Peginterferon Alfa-2a (Pegasys 80 mcg/0.5 mL /syrg)	1 (2)
Clarithromycin (Colirocin F.C. 250 mg/tab)	1 (2)
Ganciclovir Sodium (Cymevene 500 mg/vial)	1 (2)
Steroids	4 (9)
Methylprednisolone Sodium Succinate (Solu-Medrol 40 mg/vial)	4 (9)
Prednisolone (Predonine 5 mg/tab)	3 (7)
Triamcinolone Acetonide (Shincort IM 40 mg/1 mL /amp)	2 (5)

doi:10.6342/NTU201802894

表 18、List of drug interaction (*Continued*)

HAART / Drug (Brand)	**N (%)**
EFV-based regimen	**44 (100)**
Other	5 (11)
Amlodipine Besylate (Norvasc 5 mg/tab)	2 (5)
Diltiazem (Cardizem 180mg、Herbesser 30 mg/tab)	2 (5)
Compound Opium and Glycyrrhiza Mixture (Compound Glycyrrhiza Mixture 200 mL /btl)	2 (5)
Tamsulosin HCl (Harnalidge D 0.2 mg/tab)	1 (2)
RPV-based regimen	**31 (100)**
Antibiotics	3 (10)
Valacyclovir HCL (Valtrex 500 mg/tab)	2 (6)
Ganciclovir Sodium (Cymevene 500 mg/vial)	1 (3)
Antacids	1 (3)
Oxethazaine, Polymigel (Strocain /tab)	1 (3)
Analgesics	1 (3)
Diclofenac Sodium (Votan SR 100 mg/tab)	1 (3)
DTG-based regimen	**88 (100)**
Medications containing polyvalent cations	23 (26)
Magnesium Oxide (MgO 250 mg/tab)	13 (15)
Hydrotalcite (Nacid 500 mg/tab)	8 (9)
Dioctahedral Smectite (Smecta 3 g/pack)	7 (8)
Oxethazaine, Polymigel (Strocain /tab)	1 (1)
Other	1 (1)
Flucytosine (Flusine 500 mg/tab)	1 (1)

doi:10.6342/NTU201802894

5.4. 含 Dolutegravir 處方療效

第一線推薦處方使用 DTG 組、具 7、12 個月追蹤且起碼有一次用藥後病毒量資料者分別為 85、47 名，其中於第 7 個月、12 個月病毒達到成功抑制病毒的人數第 7 個月、12 個月分別為 67%、36% ，抑制失敗者 5%、11% ；在沒有可評估的病毒學資料的病人中，80%以上仍持續接受治療。詳細療效情況請見表 19、圖 9。

在起碼有一次用藥後病毒學資料、病毒抑制失敗的六名病人中有兩位在達到抑制前即因其他因素或失去追蹤而停藥；一位並未回診持續接受 HAART 病人在第七個月（此時已無處方使用）時，病毒量反彈至 8360 copies/mL；三名持續接受 HAART 病人於第七、第十二個月之病毒量分別高於 200、50 copies/mL。詳細之用藥情形、病毒量請見表 20。

第七個月仍持續用藥的 77 位病人（77/88，88%）中，55 名達抑制，1 位抑制失敗；21 位第七個月沒有病毒量資料者，先前檢驗值（第一或第四個月）均達抑制。第十二個月仍持續用藥的 39 位病人（39/50，78%）中，16 名達抑制，3 位抑制失敗；20 位第十二個月沒有病毒量資料者先前檢驗值（第七或第十個月）均達抑制，詳見表 21。用含 DTG 處方期間病人病毒量變化與 CD4 相較於基礎值改變情形圖示於圖 10、圖 11。

表 19、Virologic effectiveness of DTG-based regimens at 7th and 12th month

Effectiveness, n (%)	**at 7th month**	**at 12th month**
Virologic response	57 (67.1)	17 (36.2)
Virologic nonresponse	4 (4.7)	5 (10.6)
No virologic data	24 (28.2)	25 (53.2)
Missing and loss to follow-up	2 (2.4)	3 (6.4)
Missing but on treatment	21 (24.7)	20 (42.6)
DC due to ADR	1 (1.2)	2 (4.3)
DC for other reason	0 (0)	0 (0)
Total	85 (100)	47 (100)

doi:10.6342/NTU201802894

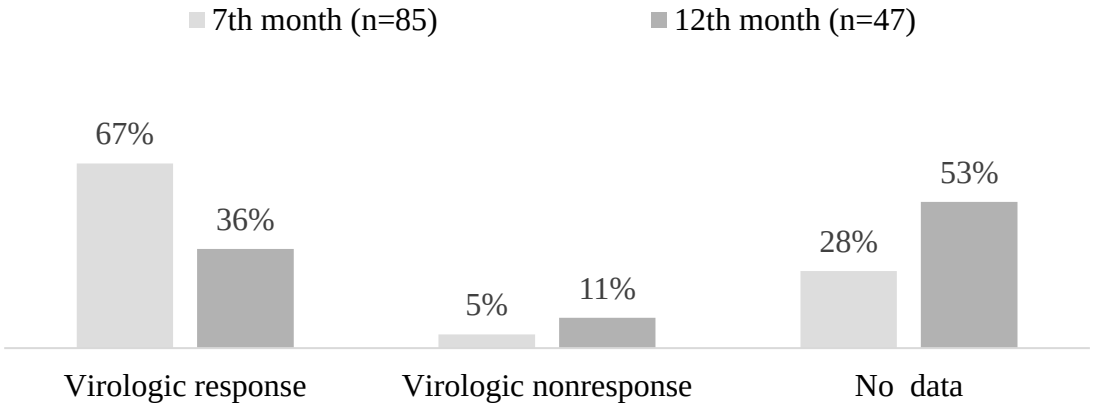


圖 9、DTG 組第 7、12 個月之病毒學療效

表 20、Status of virologic nonresponse patients with DTG-based regimens

No.	Duration	Drug use endpoint	Plasma HIV viral load, month (copies/mL)					
			Baseline	1	4	7	10	12
1	112	Loss to follow-up	22200	**8710**				
2	127	DC for other reason[a]	120000	13700	**967000**			
3[b]	146	Loss to follow-up	93600	<20		**8360**		
4	365+	Continuing	4330000	3260	321	**212**		
5	365+	Continuing	1430000	380	96	98	61	**50**
6	365+	Continuing	2460000	1510	43	<20	22	**60**

[a] Drug（NRTI）resistance（high-level：3TC and FTC；low-level：ABC）

[b] 7th month group only

doi:10.6342/NTU201802894

表 21、Virologic effectiveness in patients continuing DTG-based regimens

Effectiveness, n (%)	**at 7th month**	**at 12th month**
Virologic response	55 (71)	16 (41)
Virologic nonresponse	1 (1)	3 (8)
No virologic data but on treatment	21 (27)	20 (51)
Suppressed at 1st month	1 (1)	-
Suppressed at 4th month	20 (26)	2 (5)
Suppressed at 7th month	-	3 (8)
Suppressed at 10th month	-	15 (38)
Total	77 (100)	39 (100)

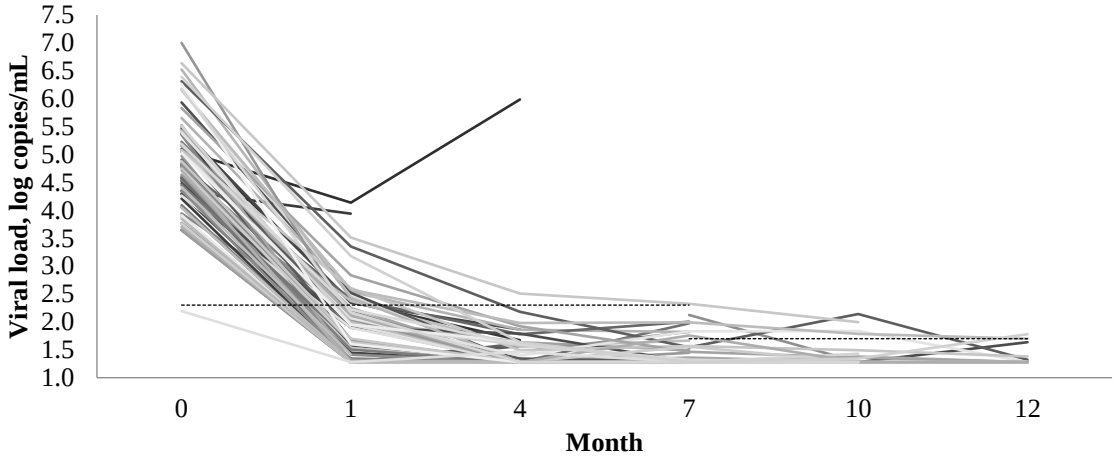


圖 10、個別病人 HIV 病毒量隨含 DTG 處方治療時間之變化

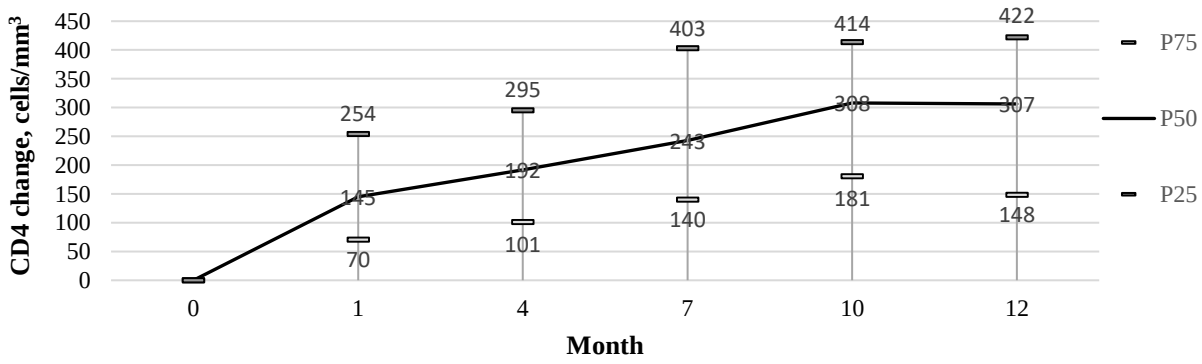


圖 11、病人 CD4 數量隨含 DTG 處方治療時間與基礎值差異

doi:10.6342/NTU201802894

5.5. 含 Dolutegravir 處方安全性

5.5.1. DTG 相關不良反應

若按系統器官分類，精神-神經（42%，其中精神 30%，神經 22%）與腸胃道（41%）系統為病人最常發生之相關不良反應類別，感染症（25%）與皮膚皮下組織系統（21%）次之，另有四名有用藥後出現免疫重建症候群（2%），系統器官分類藥物不良反應詳見表 22。

表 22、ADR associated with DTG-based regimens by system organ class

System organ class	Event number (%)	Patient number (%)
Gastrointestinal disorders	58 (24.6)	36 (40.9)
Psychiatric disorders	33 (14)	26 (29.5)
Infections and infestations	32 (13.6)	22 (25)
Nervous system disorders	24 (10.2)	19 (21.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	24 (10.2)	18 (20.5)
General disorders and administration site conditions	18 (7.6)	16 (18.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (6.4)	13 (14.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (5.5)	9 (10.2)
Renal and urinary disorders	6 (2.5)	6 (6.8)
Immune system disorders	4 (1.7)	4 (4.5)
Metabolism and nutrition disorders[a]	3 (1.3)	3 (3.4)
Cardiac disorders	2 (0.9)	2 (2.3)
Eye disorders	2 (0.9)	2 (2.3)
Ear and labyrinth disorders	2 (0.9)	2 (2.3)
Total	236 (100)	88 (100)

[a] Hyperglycemia, hypertriglyceridemia and hyperuricemia were not included.

doi:10.6342/NTU201802894

按照個別不良反應統計，失眠（15.9%）、睡眠障礙或作夢（13.6%）、暈眩（10.2%)為最常見之精神-神經系統相關不良反應，腸胃道系統則以噁心(13.6%)、嘔吐（9.1%）、腹痛（10.2%）、腹脹（8%）、腹瀉（6.8%）占最多，其餘大於 10%發生率之相關不良反應包括：皮膚皮下組織感染（15.9%）與發燒（13.6%），詳見表 23。

研究中 Naranjo scale 評估為 5 分屬極有可能與藥物相關之不良反應有二：一個服藥後產生過敏皮疹的病人於換藥後獲得改善，一個於住院期間服用安眠藥後可入睡但有作夢情形、說夢話；其餘相關不良反應均為 Naranjo scale 1～4 分。

表 23、The most common ADR associated with DTG-based regimens

ADR	**Patient number （%）**	**Onset (days)**	
		Mean	**Median**
Insomnia	14（15.9）	113	57
Sleep disturbance / dreams	12（13.6）	57	28
Dizziness	9（10.2）	81	57
Headache	4（4.5）	45	51
Nausea	12（13.6）	64	39
Vomiting	8（9.1）	43	15
Abdominal pain	9（10.2）	60	39
Abdominal distension / bloating	7（8）	43	7
Diarrhea	6（6.8）	85	39
Skin and soft tissue infection	14（15.9）	168	126
Mucosal Infection	4（4.5）	203	205
Pruritus	5（5.7）	91	49
Rash	5（5.7）	59	28
Fever	12（13.6）	107	57
Myalgia	5（5.7）	37	35
Cough	5（5.7）	107	28

doi:10.6342/NTU201802894

藥物相關實驗數值異常部分有 68%病人發生血清肌酸酐上升，均為第一～二級；肝功能指數 AST、ALT 上升發生率約 20%，其中 ALT 第三級上升者一名更換到含 RPV 處方後並未改善，其餘兩名診斷為急性 C 型肝炎；AST 第三級上升者有一名診斷為急性 C 型肝炎，另一名則無發現其他危險因子。總膽固醇、三酸甘油酯、血糖升高分別約 25%、32%、18%。兩位三酸甘油酯有第三級上升的病人並無發現其他危險因子。CPK 有接近一半的病人無檢測資料，一名有第三級上升的病人有每周兩次運動六十分鐘之習慣，並無用藥前 CPK 基礎值且後續追蹤恢復正常。腎功能、肝功能及代謝相關檢驗數值異常情形詳見表 24。

表 24、Laboratory abnormalities associated with DTG-based regimens

Lab data	**Scr**	**T-bil**	**AST**	**ALT**	**CPK**	**Chol**	**TG**	**Gluco**
Grade, number (%)								
Grade 1	55 (63)	6 (7)	11 (13)	14 (16)	4 (5)	21 (24)	21 (24)	14 (16)
Grade 2	4 (5)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	5 (6)	2 (2)
Grade 3	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
No elevation	22 (25)	39 (44)	52 (59)	58 (66)	42 (48)	49 (56)	43 (49)	58 (66)
No data	6 (7)	41 (47)	18 (20)	6 (7)	38 (43)	17 (19)	17 (19)	14 (16)

Abbreviations: T-bil, total bilirubin. Chol, cholesterol. TG, triglyceride. Gluco, glucose.

doi:10.6342/NTU201802894

5.5.2. 導致停藥之 DTG 相關不良反應

在 88 位使用含 DTG 處方的病人中有 5 位曾經因為藥物不良反應而中斷/停止含 DTG 處方，有兩位為單一藥物不良反應（藥物引起皮膚炎、肝功能異常），其餘停藥時均有大於三個（含）以上之藥物不良反應。依器官系統分類，有 60%之停藥與精神-神經不良反應相關，其次各有 40%之停藥與腸胃道以及全身性不良反應相關。詳細導致停藥之藥物不良反應請見表 25。

在五位曾經因為藥物不良反應而停藥的病人中，一位在服用第一劑後即因噁心、嘔吐、發燒、暈眩及心悸而自行停藥，又於第 177 天恢復用藥且可耐受；一位疑似藥物引起的皮膚炎在換成含 RPV 處方後獲得改善；一名伴隨心情低落、疲勞、睡眠障礙、食慾不振、自殺想法等之病人有於精神科追蹤治療，換藥後研究結束，尚無是否改善之資訊；一名並無 B 或 C 型肝炎感染亦無肝炎症狀之病人因肝功能指數持續異常而換成含 RPV 處方，然而並未獲得改善；另一名有腸胃道習慣改變、失眠的病人在換到含 RPV 處方後有改善，血清肌酸酐亦恢復至其基礎值（1.5 to 1.4 mg/dL）。詳細之不良反應、用藥追蹤情形請見表 26。

表 25、ADR leading to DC of the DTG-based regimens

System organ class	Event number (%)
Neuropsychiatric disorders[a]	3 (60)
Nervous system disorders	1 (20)
Psychiatric disorders	2 (40)
Gastrointestinal disorders[b]	2 (40)
General disorders and administration site conditions[c]	2 (40)
Metabolism and nutrition disorders[d]	1 (20)
Skin and subcutaneous tissue disorders[e]	1 (20)
Hepatobiliary disorders[f]	1 (20)
Renal and urinary disorders[g]	1 (20)
Cardiac disorders[h]	1 (20)

doi:10.6342/NTU201802894

表 25、ADR leading to DC of the DTG-based regimens (*Continued*)

Number of systems/organs involved	n (%)
1	2 (40)
2	0 (0)
≥3	3 (60)

[a] Insomnia, dizziness, low mood, anhedonia, disturbed sleep and suicidal ideation

[b] Bowel habit change, nausea and vomiting

[c] Fatigue and fever

[d] Poor appetite

[e] Suspected drug-related toxicoderma

[f] Abnormal liver function

[g] Renal insufficiency

[h] Palpitation

表 26、Follow-up of patients discontinued DTG-based regimens due to ADR

No.	ADR leading to DC	Duration	2nd ART	Follow-up
1	Nausea, vomiting, fever, dizziness and palpitation	1	Restart at day 177[a]	Tolerated
2	Suspected drug-related toxicoderma	21	RPV-based	Improved
3	Low mood, anhedonia, fatigue, disturbed sleep, mild poor appetite, negative thoughts and suicidal ideation	204	EVG-based	No
4	Abnormal liver function[b]	309	RPV-based	Stationary
5	Bowel habit change, insomnia and renal insufficiency[c]	358	RPV-based	Improved

[a] 因病人於第七個月有用藥，且病毒量低於 200 c/mL，故第七個月療效分析將其列為 continuation 以及 virologic response

[b] ALT grade 3 elevation and AST grade 2 elevation

[c] Serum creatinine grade 1 elevation and bilateral renal stones

doi:10.6342/NTU201802894

第六章　討論

6.1. 病人族群

本研究收納之首次接受治療病人相較於臺灣近年（2012 至 2016 年）整體首次接受治療者中位年齡較低（29 歲 vs. 32 歲），有較高之男性比例（98% vs. 95%）與開始用藥時 CD4 中位數(320 cells/mm^3 vs. 207 cells/mm^3 in 2012 and 298 cells/mm^3 in 2016），其主要原因應與兩研究收納時間切點為診斷即用藥政策推行（本研究收納於政策推行後）與本研究收案地點為一北部醫學中心相關（vs. 西部 11 間提供 HIV 照護醫療院所）。[5,146]

超過半數（54%）病人首次使用之第一線推薦處方含 INSTI，相較於之前處方使用規範之下，大多數病人（87%）首次處方含 NNRTI。因 DTG 複方 Triumeq® 中 ABC 並無抗 B 型肝炎病毒活性，具 B 型肝炎病毒感染者大部分（90%）初始選擇含 TDF/FTC 的處方。RPV 組由於其適應症必須在病毒量小於十萬 copies/mL 以下方能使用以及在臨床試驗中觀察到 CD4 小於 200 cells/mm^3 者有較高之病毒抑制失敗率，故收納病人中初始使用含此處方者基礎狀況相對較佳。[101]

6.2. 第一線推薦處方耐受性

病人能長期持續用藥無論對個別病人或整體社會均為愛滋病毒感染控制成功的基石，在臺灣公費以及第一線推薦處方原則(每日一次、複方、WHO/DHHS/EACS 優先推薦)之下，[100] 藥物耐受性對病人服藥順從性之影響預期更加顯著。本研究提供此第一線推薦處方於臺灣真實臨床使用耐受性之量性資訊，以及導致停藥的藥物不良反應於臺灣病人之種類分布、發生時間。主要耐受性指標採因為藥物不良反應而停藥，可降低單中心因失去追蹤而在本研究認定為停藥的病人對總停藥率之影響；統計方法採用發生率及存活分析，能客觀比較與呈現病人在不同追蹤時間下，

doi:10.6342/NTU201802894

結果發生之情形。

即便在相對小樣本以及部分病人追蹤不滿一年之情況下，本研究仍呈現臺灣首次接受愛滋感染治療者使用第一線推薦處方之耐受性結果有顯著差異，後續統計檢定顯示 EFV 相較於 DTG 顯著較不耐受（episodes of DC due to ADR per 100 PYFU：34.6 vs. 7；P=0.0032)；單變數 Cox 分析亦呈現同結果，因藥物不良反應而停藥 EFV 相較於 DTG 風險比 4.69（95% CI 1.6-13.73；P=0.0048)，此結果類似先前研究。[78,79,147] 本研究中 RPV 相較於 EFV 雖有較好之耐受性趨勢，然而並無達到統計顯著，與先前研究有顯著較耐受結果不同；[78,79] RPV 相較於 DTG 則雖與一系統性回顧與網絡統合分析同樣無統計顯著差異，兩者之耐受性趨勢方向卻相反；[78] RPV 耐受性結果不僅受較小之樣本數影響，或許和 RPV 核可適應症須在病毒量小於十萬 copies/mL 之下使用等而基礎病人特性有差異相關（RPV 組用藥前 CD4 數量較高、病毒量較低)。本研究與先前系統性回顧與綜合分析結果整理於表 27。

初始處方使用含 NRTI 者絕大部分（9/11，82%）以含 INSTI 處方作為不良反應停藥後的下個處方；初始使用含 DTG 者則以含 RPV 處方（3/5，60%）為主，可能與含 EVG 處方於研究後期開始可開立、預期含 EFV 處方耐受性（尤其是神經-精神相關）較差有關。整體停藥之危險因子未於本研究深入探討理由除了其非本研究主要研究指標，亦因本研究蒐集之變數無完整涵蓋可能導致失去追蹤或其他因素停藥之重點因子（如病人居住地、職業、新藥物選項之有無等）。

doi:10.6342/NTU201802894

表 27、Tolerability comparison of the first-line ART

Study	**This study**	**Ford N 2015**	**Kanters S 2016**
DC due to AE	**HR (95% CI)**	**RR (95% CI)**	**OR (95% Crl)**
EFV vs. DTG	**4.69 (1.6-13.73)**	**4.3 (2.2-8.3)**	
EFV vs. RPV	8.05 (1.03-62.89)	**2.0 (1.0-3.8)**	
DTG vs. RPV	1.7 (0.2-14.69)	-	
DTG vs. EFV	**0.21 (0.07–0.62)**		**0.26 (0.14–0.47)**
RPV vs. EFV	0.12 (0.02–0.97)		**0.41 (0.26–0.63)**
RPV vs. DTG	0.58 (0.07–4.99)		1.57 (0.76–3.25)

Abbreviation: AE, adverse events

Statistically significant difference in **bold**

導致停藥之不良反應，EFV 13.6%為過敏，相較於臨床試驗或國外數據較高，[90-93] 而與之前臺灣研究類似；11.4%為精神-神經相關，略低於臺灣先前研究（15.4%），[89] 可能原因包含：不同世代基礎病人特性與耐受性不同、藥物選項與處方使用規範不同（如三合一複方取代多顆粒）、本研究相對小樣本數、追蹤時間較短等。RPV 組僅一名病人（3%）因持續發燒、喉嚨痛與胃口差換藥，比例低於先前臺灣研究（8%），[94] 可能與先前第一類處方含 AZT 而現今第一線為 RPV/TDF/FTC 複方；然而病人換藥同時開始有肺炎診斷與治療，與藥物相關性無法確知。DTG 組耐受性結果尚無國內觀察性研究發表，本研究顯示 5.7%病人因不良反應而停藥，由於國外研究結果間變異性稍大（4-14%），與其中兩個較大的世代研究（DTG 並人數分別為 519、1950 人）相比，每一百追蹤人年發生率於本研究較高 (7/100PY vs. 3-4.4/100PY），主要導致停藥的不良反應均為神經-精神相關（3.4% vs. 1.7-3.5%），腸胃道次之（2.3% vs. 1-1.9%）；而本研究有較高疑似過敏導致之停藥（2.3% vs. 0.2%），部分可能與國外須先進行 HLA-B*5701 基因檢測，排除對 ABC 過敏者方

doi:10.6342/NTU201802894

能使用含 ABC 處方以及本研究樣本較小、追蹤較短相關。[139,141] 在神經-精神相關停藥的比例未如部分觀察性研究警示之高（3.4% vs. 5.6-6%），可能與本研究主要為青壯年男性，（部分觀察性研究指出女性、年齡為不良反應停藥危險因子）與樣本數較小相關。[9-11]

6.3. 第一線推薦處方與併用藥交互作用

本研究採利物浦大學藥物交互作用檢查系統係因其開放式便利地提供臨床實用、可靠、與時俱進及實證之藥物交互作用等級、影響以及建議。[142] 僅紀錄具禁忌或具潛在交互作用者來更加聚焦臨床相對重要之交互作用及處置建議。

整體約 28%病人之用藥曾具潛在交互作用以上，而最高之 EFV 組達 43%，與其較多肝臟 CYP 酵素代謝誘導相關，亦有與其骨架 TDF 併用有腎毒性加乘疑慮，建議避免或頻繁腎功能檢測的交互作用（非類固醇抗發炎藥物、部分抗生素），EFV 組之禁忌交互作用均發生與 midazolam 間，雖於臺、美最新仿單已無兩者屬併用禁忌，歐盟仿單及研究採用之檢查系統仍將其列為禁忌，理由為 EFV 抑制 CYP 3A4 可能導致 midazolam 濃度過高；然而相關體內、體外研究顯示其透過誘導 CYP 3A4 使 midazolam 代謝增加、濃度降低，並與本研究三個病人住院併用期間反應不佳、持續躁動，需要不斷調增劑量之觀察相符（2 to 7；0.5 to 5.5；2 to 8.5 mg/ml/hr)，矛盾的是歐盟治療指引藥物交互作用章節引用同檢查系統但將兩藥列為潛在交互作用而非禁忌，臺灣指引則是建議應避免併用或謹慎觀察。[148-150] EFV 組其他交互作用多為需要監測與依據臨床反應調整對應藥物劑量，clarithromycin 則建議使用替代藥物。RPV 組有最少病人（16%）曾有過潛在藥物交互作用，其中與制酸劑（3%）併用可能會明顯降低 RPV 血中濃度、病毒學療效降低與對 NNRTIs 類藥物產生抗藥性，制酸劑僅可於 RPV 投予前 2 小時或後 4 小時以上投予。DTG 組則有 25%病人具與含多價陽離子藥物間（如口服含鋁、鎂、鈣之制酸劑、補充劑或緩瀉

doi:10.6342/NTU201802894

劑等）的潛在交互作用，可能降低 DTG 吸收達 7 成以上；雖多數為急診或住院期間短期使用，當開方一天三~四次，欲按照仿單建議之於含多價陽離子藥物投予前 2 小時或後 6 小時投予 DTG 實務上相對不容易，需要格外留意。[102]

交互作用盛行率研究受限於不同地區、時期治療指引與藥物選項不同，本研究提供國內目前第一線推薦處方交互作用情形與種類。此議題雖隨藥物選項增加與病人開始接受治療之狀態較佳、併用藥較少而改善，然隨感染者日漸年長，共病症與共藥的增加與自行使用中草藥、非處方藥等需要透過有效的衛教、偵測與適當的調整來確保病人藥物使用的療效與安全性。[151]

6.4. 含 Dolutegravir 處方療效

本研究參考現今臨床試驗主要採用之 FDA Snapshot algorithm 來呈現藥物於首次接受治療者療效，係因其以某時間範圍內病毒量是否低於預定目標值作為指標，同時將無病毒學資料者依據是否仍持續用藥或因不良反應、失去追蹤、其他因素等而停藥以及在那之前是否達到抑制細分歸類，能了解每位病人使用藥物之結果。不同於臨床試驗以第 48 周為主要時間終點，由於本研究為觀察性研究且部分病人尚未達一年追蹤，按照臺灣治療指引：新開始服藥患者於用藥前、用藥後一個月及用藥穩定後每 3~6 個月檢測病毒量與 CD4 數量，故本研究採第七、第十二個月作為時間終點，並呈現持續用藥但第七、十二個月無病毒學資料者是否之前已達到抑制以及個別病人用含 DTG 處方期間病毒量變化情形，補足與臨床試驗均一、定期檢測病毒量及各式規範等不同的部分。[3,144]

本研究顯示含 DTG 處方於臺灣首次接受愛滋病毒感染治療者具臨床療效，在起碼有一次用藥後病毒量資料者（85/88，97%），第七、十二個月前即達到病毒學抑制目標者約 95%（81/85）、89%（42/47）， 然而病毒是否持續抑制成功在第七、十二個月有病毒量資料者僅 72%、47%，按照 FDA Snapshot algorithm 判讀成功率

doi:10.6342/NTU201802894

分別為 67%、36%。持續接受治療者中有 1 名（1%）、3 名（8%）於第七、十二個月並未達標，可能因素如病人順從性、潛在藥物交互作用、抗藥性等與後續療效仍待追蹤探討。

6.5. 含 Dolutegravir 處方安全性

含 DTG 處方相關不良反應同臨床試驗主要為精神-神經(42%)與腸胃道(41%)系統，與臨床試驗相比有較高之睡眠障礙或作夢（14% vs. <5-7%）、嘔吐（9% vs. 5-6%）、腹痛（10% vs. <5%）、腹脹（8% vs. <5%）；類似之失眠（16% vs. 7-18%）、暈眩（10% vs. 6-10% ）；較低之頭痛（5% vs. 15-17%）、噁心（14% vs. 16-17%）、腹瀉（7% vs. 17-23%）。[126-128] 由於部分病人僅有 7-11 個月的追蹤，可能低估藥物相關不良反應，故本研究透過呈現不良反應發生之平均與中位時間來更完整補足此部分限制；本研究之腸胃道不良反應多發生於用藥初期，並通常隨時間改善，真正導致停藥僅有兩名（2%）。雖研究結果有許多含 DTG 處方相關之感染，其主因應為該感染病原（如梅毒、念珠菌等）；惟透過 Naranjo scale 評估無法排除其與含 DTG 處方之相關性。皮疹於本研究之發生率約 6%，接近臨床試驗之 3-5%；值得注意的是有一名疑似藥物引起皮膚炎導致停藥（1%），根據臺灣研究 ABC 過敏發生率約 0.9%，兩者比例接近；然而並無法準確知道皮膚炎為處方中何藥引起。[68]

doi:10.6342/NTU201802894

6.6. 研究限制

本研究結果之解讀應用必須留意考量以下幾點：

第一、樣本數受限於研究收納期間在臺大醫學院附設醫院首次接受愛滋病毒感染治療者，病人絕大部分為青壯年男性，於女性、年長者等較少族群或曾經接受過治療者、其他院所結果之外推性屬於未知。

第二、受限於研究時間，部分病人（43.6%）未追蹤滿一年，雖然均至少追蹤七個月，仍僅能反映短期藥物耐受性，不足以呈現長期之藥物安全性。另外，藥物不耐受多發生於用藥前期，對於研究結束時追蹤未滿一年且尚在用藥的病人，若增加追蹤時間（PYFU），藥物不耐受之發生率（episodes/100 PYFU）預期將降低；因此若能追蹤所有病人一整年，結果之分析將會更客觀完整。

第三、研究資訊來源受限於單中心病歷紀載，無法蒐集確認所有資料（如外院就醫用藥、服藥順從性、醫師無紀錄或病人無告知之不良反應等）。在本研究中因失去追蹤而認定為停藥的病人比例約 12%（16/100 PYFU）；若能知悉其是否於外院持續接受治療以及其藥物耐受性、病毒量資料等，將能更完整提供藥物使用結果。

第四、本研究中三組病人的某些基本特性呈現顯著差異；然而這反映於當初選擇第一線推薦處方之考量（是否有 B 型肝炎、病毒量是否大於十萬 copies/mL 與 CD4 數量是否小於 200 cells/mm3），而後續統計進行分析探討時，並無發現顯著關聯。惟本研究樣本數偏少、觀察追蹤期偏短，可能無法忠實顯示差別性。

第五、本研究未針對 NRTI 骨架（TDF/FTC 或 ABC/3TC）、後續併用 ART 的改變，包含單、複方轉換、劑量調整等對於耐受性結果之影響深入探究。

第六、本研究採回溯性病歷回顧，由於實務上病毒學檢驗不似臨床試驗中有嚴格的日期限制，因此採用某範圍內（1~1.5 個月）病毒學資料，可能造成相反的療效結果判讀，且有相當比例之病人於第七、第十二個月時間範圍內（28%、53%）並無可評估之資料；藥物不良反應以單一研究生評估紀錄亦有較高人為誤差可能。

doi:10.6342/NTU201802894

第七章　結論

本研究收納之臺灣首次接受愛滋病毒感染治療者，主要為男性（97.5%），平均年齡 32 ± 8 歲，初始第一線推薦處方含 EFV、RPV、DTG 者分別占 27%、19%、54%，超過半數病人之初始處方含 INSTI。

首次接受治療者對於不同的第一線推薦處方之耐受性有顯著差異，藥物不良反應導致停藥之發生率在 EFV、RPV、DTG 三組分別為 34.6/100 PYFU、4.2/100 PYFU、7.0/100 PYFU（P=0.0032）。雖然樣本數相對較小（n=163）以及部分病人（43.5%）追蹤不及一年，EFV 組依然明顯比 DTG 組更不耐受（P=0.0033）。EFV 組導致停藥的不良反應主要為過敏（13.6%）與神經-精神（11.4%）相關，後者略低於臺灣先前研究結果（15.4%）；DTG 組不良反應停藥率略高於歐美較大型世代研究（5.7%、7.0/100 PYFU vs. 3.9%-5.2%、3-4.4/100 PYFU），導致停藥的不良反應主要是神經-精神相關（3.2%），其比例未若部分觀察性研究警示之高（5.6-6%）。藥物交互作用多發生於 EFV 和鎮靜安眠類藥物，與 DTG 和含多價陽離子製劑間。

在含 DTG 處方臨床療效部份，用藥後至少有一次病毒量資料的病人中，第七、十二個月病毒學抑制失敗的比例分別為 4.7% 與 10.6%（4/85、5/47），在第七、十二個月前即達到抑制目標者約占 95%、89%（81/85、42/47）；然而此時間點無資料可評估者占 28%、53%（24/85、25/47），病毒是否能長期成功抑制尚須定期監測。使用含 DTG 處方的病人最常發生之不良反應為神經-精神與腸胃道系統如失眠（15.9%）、睡眠障礙（13.6%）、噁心（13.6%）、腹部不適（10.2%）等，但絕大部分病人能耐受，僅 5.7%（7.0/100 PYFU）病人因藥物不良反應而必須停藥。

本研究為單一醫學中心病歷回顧研究，結果能否外推於曾經接受治療者以及收納比例較低的族群如女性、年長者屬未知。受限於相對量小的樣本數、較短追蹤時間與部分病人未滿一年追蹤或失去追蹤，臺灣第一線推薦處方與含 DTG 處方之臨床使用結果尚需更長期、較大規模之研究追蹤。

doi:10.6342/NTU201802894

參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署. <愛滋病統計資料>, available at: https://www.cdc.gov.tw/professional/list.aspx?treeid=3f2310b85436188d&nowtreeid=2285B9745A0A3CBB. Accessed on May 18, 2018.

2. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. Lancet (London, England) 2003;362:22-9.

3. 衛生福利部疾病管制署. <愛滋病檢驗及治療指引>, 2013.

4. Tsai MS, Yang CJ, Zhang JY, et al. Outcome of antiretroviral regimens prescribed by following the regulations on combination antiretroviral therapy by Taiwan Centers for Disease Control. International Congress of Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK: International AIDS Society; 2016:P047.

5. 衛生福利部疾病管制署. <新聞稿:愛滋用藥大利多，六月起與先進國家齊步>, avaiable at: http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=cf7f90dcbcd5718d&nowtreeid=f94e6af8daa9fc01&tid=A5A80A4E91A853EC. Published 2016. Accessed on May 18, 2018.

6. Product Information: TIVICAY(R) oral tablets, dolutegravir oral tablets. 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司. 臺北市中正區忠孝西路一段 66 號 23、24 樓. 2017.

7. U.S. Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2018.

8. European AIDS Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe Version 9.0. 2017.

9. de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, et al. Intolerance of dolutegravir-

doi:10.6342/NTU201802894

containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. AIDS (London, England) 2016;30:2831-4.

10. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. HIV Medicine 2017;18:56-63.

11. Borghetti A, Baldin G, Capetti A, et al. Efficacy and tolerability of dolutegravir and two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors in HIV-1-positive, virologically suppressed patients. AIDS (London, England) 2017;31:457-9.

12. 衛生福利部中央健康保險署. <健保用藥品項查詢>, available at: https://www .nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx. Accessed on May 18, 2018.

13. John E. Bennett, Raphael Dolin, Blaser. MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases: Elsevier Inc.; 2014.

14. National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services. The HIV Life Cycle. 2017. available at: https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/the-hiv-life-cycle. Accessed on April, 2018.

15. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. Lancet (London, England) 2014;384:258-71.

16. Liu Y, Liu H, Kim BO, et al. CD4-independent infection of astrocytes by human immunodeficiency virus type 1: requirement for the human mannose receptor. Journal of Virology 2004;78:4120-33.

17. Chen P, Chen BK, Mosoian A, et al. Virological synapses allow HIV-1 uptake and gene expression in renal tubular epithelial cells. Journal of the American Society of Nephrology 2011;22:496-507.

18. Richman DD, Wrin T, Little SJ, Petropoulos CJ. Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection. Proceedings of the National Academy of

doi:10.6342/NTU201802894

Sciences of the United States of America 2003;100:4144-9.

19. Goonetilleke N, Liu MK, Salazar-Gonzalez JF, et al. The first T cell response to transmitted/founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. The Journal of Experimental Medicine 2009;206:1253-72.

20. Alter G, Heckerman D, Schneidewind A, et al. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure. Nature 2011;476:96.

21. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. New England Journal of Medicine 1993;328:327-35.

22. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, et al. Mechanisms of gastrointestinal CD4+ T-cell depletion during acute and early human immunodeficiency virus type 1 infection. Journal of Virology 2007;81:599-612.

23. Lichtfuss GF, Hoy J, Rajasuriar R, Kramski M, Crowe SM, Lewin SR. Biomarkers of immune dysfunction following combination antiretroviral therapy for HIV infection. Biomarkers in Medicine 2011;5:171-86.

24. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. The Journal of Experimental Medicine 2004;200:761-70.

25. Prendergast A, Prado JG, Kang YH, et al. HIV-1 infection is characterized by profound depletion of CD161+ Th17 cells and gradual decline in regulatory T cells. AIDS (London, England) 2010;24:491-502.

26. Saeidi A, Ellegard R, Yong YK, et al. Functional role of mucosal-associated invariant T cells in HIV infection. Journal of Leukocyte Biology 2016;100:305-14.

27. Dandekar S, George MD, Baumler AJ. Th17 cells, HIV and the gut mucosal barrier. Current Opinion in HIV and AIDS 2010;5:173-8.

28. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of

doi:10.6342/NTU201802894

systemic immune activation in chronic HIV infection. Nature Medicine 2006;12:1365-71.

29. Zeng M, Southern PJ, Reilly CS, et al. Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naive T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy. PLoS Pathogens 2012;8:e1002437.

30. Meier A, Chang JJ, Chan ES, et al. Sex differences in the Toll-like receptor–mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. Nature Medicine 2009;15:955.

31. Hsue PY, Hunt PW, Sinclair E, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. AIDS (London, England) 2006;20:2275-83.

32. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. PLoS Medicine 2008;5:e203.

33. Hsue PY, Scherzer R, Hunt PW, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression in HIV-Infected Adults Occurs Preferentially at the Carotid Bifurcation and Is Predicted by Inflammation. Journal of the American Heart Association 2012;1:jah3-e000422.

34. Marks MA, Rabkin CS, Engels EA, et al. Markers of microbial translocation and risk of AIDS-related lymphoma. AIDS (London, England) 2013;27:469-74.

35. Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. PloS one 2008;3:e2516.

36. Andrade BB, Hullsiek KH, Boulware DR, et al. Biomarkers of inflammation and coagulation are associated with mortality and hepatitis flares in persons coinfected with HIV and hepatitis viruses. Journal of Infectious Diseases 2013;207:1379-88.

37. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS DATA 2017. 2017.

38. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. The Gap Report. 2014.

doi:10.6342/NTU201802894

39. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS Care 1998;12:F51-8.

40. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort. HIV Medicine 2005;6:114-21.

41. Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. Lancet (London, England) 1985;1:537-40.

42. Osmond D, Chaisson R, Moss A, Bacchetti P, Krampf W. Lymphadenopathy in asymptomatic patients seropositive for HIV. New England Journal of Medicine 1987;317:246.

43. Greenspan D, Greenspan JS, Conant M, Petersen V, Silverman S, Jr., de Souza Y. Oral "hairy" leucoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papillomavirus and a herpes-group virus. Lancet (London, England) 1984;2:831-4.

44. Rowland RW, Escobar MR, Friedman RB, Kaplowitz LG. Painful gingivitis may be an early sign of infection with the human immunodeficiency virus. Clinical Infectious Diseases 1993;16:233-6.

45. Coogan MM, Greenspan J, Challacombe SJ. Oral lesions in infection with human immunodeficiency virus. Bulletin of the World Health Organization 2005;83:700-6.

46. Tappero JW, Perkins BA, Wenger JD, Berger TG. Cutaneous manifestations of opportunistic infections in patients infected with human immunodeficiency virus. Clinical Microbiology Reviews 1995;8:440-50.

47. Garman ME, Tyring SK. The cutaneous manifestations of HIV infection. Dermatologic Clinics 2002;20:193-208.

doi:10.6342/NTU201802894

48. Rao TKS, Friedman EA, Nicastri AD. The Types of Renal Disease in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. New England Journal of Medicine 1987;316:1062-8.

49. Rao TK, Filippone EJ, Nicastri AD, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. New England Journal of Medicine 1984;310:669-73.

50. Roling J, Schmid H, Fischereder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. Clinical Infectious Diseases 2006;42:1488-95.

51. Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of Pneumocystis carinii pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. New England Journal of Medicine 1990;322:161-5.

52. Rimland D, Navin TR, Lennox JL, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. AIDS (London, England) 2002;16:85-95.

53. Kohli R, Lo Y, Homel P, et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. Clinical Infectious Diseases 2006;43:90-8.

54. Lo HY, Chou P, Yang SL, Lee CY, HS K. Trends in Tuberculosis in Taiwan, 2002–2008. Journal of the Formosan Medical Association 2011;110:501-10.

55. Klein MB, Lu Y, DelBalso L, Cote S, Boivin G. Influenzavirus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults, despite vaccination. Clinical Infectious Diseases 2007;45:234-40.

56. Bonacini M. Hepatobiliary complications in patients with human immunodeficiency

doi:10.6342/NTU201802894

virus infection. American Journal of Medicine 1992;92:404-11.

57. French AL, Beaudet LM, Benator DA, Levy CS, Kass M, Orenstein JM. Cholecystectomy in patients with AIDS: clinicopathologic correlations in 107 cases. Clinical Infectious Diseases 1995;21:852-8.

58. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. On the Fast-Track to end AIDS. 2016.

59. 朱育萱.<2017 年世界愛滋病日—愛滋去歧視，齊步邁向三零願景>. 疫情報導. 2017;33:455.

60. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A Review of the Toxicity of HIV Medications. Journal of Medical Toxicology 2014;10:26-39.

61. Tungsiripat M, Kitch D, Glesby MJ, et al. A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: ACTG 5206. AIDS (London, England) 2010;24:1781-4.

62. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2017;75:211-8.

63. DeJesus E, Haas B, Segal-Maurer S, et al. Superior Efficacy and Improved Renal and Bone Safety After Switching from a Tenofovir Disoproxil Fumarate- to a Tenofovir Alafenamide-Based Regimen Through 96 Weeks of Treatment. AIDS Research and Human Retroviruses 2018;34:337-42.

64. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJM. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. Antiviral Research 2016;125:63-70.

doi:10.6342/NTU201802894

65. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. Lancet (London, England) 2008;371:1417-26.

66. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. AIDS (London, England) 2008;22:F17-24.

67. Dorjee K, Baxi SM, Reingold AL, Hubbard A. Risk of cardiovascular events from current, recent, and cumulative exposure to abacavir among persons living with HIV who were receiving antiretroviral therapy in the United States: a cohort study. BMC Infectious Diseases 2017;17:708.

68. 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. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2007;60:599-604.

69. Blanco JL, Whitlock G, Milinkovic A, Moyle G. HIV integrase inhibitors: a new era in the treatment of HIV. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2015;16:1313-24.

70. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. The Journal of Infectious Diseases 2010;201:318-30.

71. Monforte A, Reiss P, Ryom L, et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio- or cerebrovascular disease events. AIDS (London, England) 2013;27:407-15.

72. LaFleur J, Bress AP, Rosenblatt L, et al. Cardiovascular outcomes among HIV-infected veterans receiving atazanavir. AIDS (London, England) 2017;31:2095-106.

73. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for

doi:10.6342/NTU201802894

treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. Annals of Internal Medicine 2014;161:461-71.

74. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet (London, England) 2011;378:238-46.

75. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet (London, England) 2011;378:229-37.

76. Cohen C, Wohl D, Arribas J, et al. STAR Study: single tablet regimen emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in ART-naïve adults. Journal of the International AIDS Society 2012;15:18221.

77. Taramasso L, Di Biagio A, Maggiolo F, et al. First-line antiretroviral therapy with efavirenz plus tenofovir disiproxil fumarate/emtricitabine or rilpivirine plus tenofovir disiproxil fumarate/emtricitabine: a durability comparison. HIV Medicine 2018.

78. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. Lancet HIV 2016;3:e510-e20.

79. Ford N, Shubber Z, Pozniak A, et al. Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2015;69:422-9.

80. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a

doi:10.6342/NTU201802894

systematic review and meta-analysis. AIDS Care 2013;25:400-14.

81. Shih HW, Hung JA, Hung CC, Wu PY, Tsai CH, SW L. Potential drug-drug interactions between antiretroviral agents and sedatives/hypnotics in the aging HIV-infected patients. 10th Asia-Pacific Congress of Medical Virology. Abstract no. PP-PE-1029. Taipei Taiwan, 15-18 October, 2015.

82. Hung JA, Wu PY, Lin SW, CC H. Potential drug-drug interactions between antiretrovirals and medications for comorbidities among the aging HIV-infected patients. 10th Asia-Pacific Congress of Medical Virology. Abstract no. P5-004. Taipei Taiwan, 15-18 October, 2015.

83. de Maat MM, de Boer A, Koks CH, et al. Evaluation of clinical pharmacist interventions on drug interactions in outpatient pharmaceutical HIV-care. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2004;29:121-30.

84. Iniesta-Navalon C, Franco-Miguel JJ, Gascon-Canovas JJ, Rentero-Redondo L. Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: a comprehensive therapeutic approach. HIV Medicine 2015;16:273-9.

85. Miller CD, El-Kholi R, Faragon JJ, Lodise TP. Prevalence and risk factors for clinically significant drug interactions with antiretroviral therapy. Pharmacotherapy 2007;27:1379-86.

86. Priyanka P, Varma DM, Immadisetti K, Rajesh R, Vidyasagar S, Guddattu V. Recognition of possible risk factors for clinically significant drug-drug interactions among Indian people living with HIV receiving highly active antiretroviral therapy and concomitant medications. International Journal of Risk and Safety in Medicine 2017;29:25-55.

87. Patel N, Borg P, Haubrich R, McNicholl I. Analysis of drug-drug interactions among patients receiving antiretroviral regimens using data from a large open-source

doi:10.6342/NTU201802894

prescription database. American Journal of Health-System Pharmacy 2018.

88. Wu PY, Cheng CY, Liu CE, et al. Multicenter study of skin rashes and hepatotoxicity in antiretroviral-naive HIV-positive patients receiving non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in Taiwan. PloS One 2017;12:e0171596.

89. Wu PY, Sun HY, Chang CY, et al. Prospective observational study of effectiveness and rate of discontinuation of lead-in dosing of efavirenz-containing regimens in HIV-infected antiretroviral-naïve patients in Taiwan. 25th European Congress of Clinical Microbriology and Infectious Diseases Abstract no. P0547. Copenhagen Denmark, 25-28 April, 2015.

90. Leutscher PD, Stecher C, Storgaard M, Larsen CS. Discontinuation of efavirenz therapy in HIV patients due to neuropsychiatric adverse effects. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2013;45:645-51.

91. Perez-Molina JA. Safety and tolerance of efavirenz in different antiretroviral regimens: results from a national multicenter prospective study in 1,033 HIV-infected patients. HIV Clinical Trials 2002;3:279-86.

92. Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. AIDS (London, England) 2012;26:1399-401.

93. Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2002;29:244-53.

94. Wu PY, Cheng CY, Luo YZ, et al. Safety of rilpivirine plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV-infected Taiwanese with a higher prevalence of hepatitis virus infection. Journal of the International AIDS Society

doi:10.6342/NTU201802894

2014;17:19580.

95. Bagella P, De Socio GV, Ricci E, et al. Durability, safety, and efficacy of rilpivirine in clinical practice: results from the SCOLTA Project. Infection and Drug Resistance 2018;11:615-23.

96. Sculier D, Gayet-Ageron A, Battegay M, et al. Rilpivirine use in the Swiss HIV cohort study: a prospective cohort study. BMC Infectious Diseases 2017;17:476.

97. Lewis JM, Smith C, Torkington A, et al. Real-world persistence with antiretroviral therapy for HIV in the United Kingdom: A multicentre retrospective cohort study. Journal of Infection 2017;74:401-7.

98. Curran A, Rojas J, Cabello A, et al. Effectiveness and safety of an abacavir/lamivudine + rilpivirine regimen for the treatment of HIV-1 infection in naive patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2016;71:3510-4.

99. 衛生福利部疾病管制署. <抗人類免疫缺乏病毒處方專業審查作業>, available at: https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=7b56e6f932b49b90&nowtreeid=67ccccd371d8dd79&tid=0A2499398B43C999. Published 2017. Accessed on May 18, 2018.

100. 衛生福利部疾病管制署. <10609 抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範>, available at: https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=7b56e6f932b49b90&nowtreeid=67ccccd371d8dd79&tid=E101D8EABB1B7AB7. Published 2017. Accessed on May 18, 2018.

101. Product Information: COMPLERA(R) oral tablets, emtricitabine rilpivirine tenofovir disoproxil fumarate oral tablets. 嬌生股份有限公司. 台北市敦化南路二段 319 號 8 樓. 2016.

102. Product Information: TRIUMEQ(R) oral tablets, abacavir dolutegravir lamivudine oral tablets. 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司. 臺北市中正區忠孝西

doi:10.6342/NTU201802894

路一段 66 號 23、24 樓. 2016.

103. Product Information: GENVOYA(R) oral tablets, elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir alafenamide oral tablets. 香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司. 臺北市信義區松仁路 32 號 10 樓之 1、36 號 10 樓之 1. 2017.

104. Product Information: ATRIPLA(R) oral tablets, efavirenz emtricitabine tenofovir disoproxil fumarate oral tablets. 香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司. 臺北市信義區松仁路 32 號 10 樓之 1、36 號 10 樓之 1. 2017.

105. Back B, Khoo S, Gibbons S. Liverpool HIV Printable Interaction Charts, available at: https://www.hiv-druginteractions.org/printable_charts. Accessed on July, 2018.

106. 社團法人台灣露德協會. <2017 年台灣地區愛滋感染者生活現況調查報告>, available at: http://www.lourdes.tw/news/show/280. Assessed on May, 2018.

107. McColl DJ, Chen X. Strand transfer inhibitors of HIV-1 integrase: bringing IN a new era of antiretroviral therapy. Antiviral Research 2010;85:101-18.

108. Johns BA, Kawasuji T, Weatherhead JG, et al. Carbamoyl pyridone HIV-1 integrase inhibitors 3. A diastereomeric approach to chiral nonracemic tricyclic ring systems and the discovery of dolutegravir (S/GSK1349572) and (S/GSK1265744). Journal of Medicinal Chemistry 2013;56:5901-16.

109. Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, et al. In Vitro Antiretroviral Properties of S/GSK1349572, a Next-Generation HIV Integrase Inhibitor. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2011;55:813-21.

110. Min S, Song I, Borland J, et al. Pharmacokinetics and safety of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor, in healthy volunteers. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2010;54:254-8.

111. Min S, Sloan L, DeJesus E, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-

doi:10.6342/NTU201802894

infected adults. AIDS (London, England) 2011;25:1737-45.

112. Reese MJ, Savina PM, Generaux GT, et al. In vitro investigations into the roles of drug transporters and metabolizing enzymes in the disposition and drug interactions of dolutegravir, a HIV integrase inhibitor. Drug Metabolism & Disposition 2013;41:353-61.

113. Koteff J, Borland J, Chen S, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. British journal of clinical pharmacology 2013;75:990-6.

114. Zhang J, Hayes S, Sadler BM, et al. Population pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-infected treatment-naive patients. British Journal of Clinical Pharmacology 2015;80:502-14.

115. Product Information: TIVICAY(R) oral tablets, dolutegravir oral tablets. ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC 27709. 2017.

116. Song I, Borland J, Chen S, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012;56:1627-9.

117. Summary of Product Characteristics: TIVICAY(R) film-coated tablets, dolutegravir film-coated tablets. ViiV Healthcare UK Ltd, Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex, UB11 1BT, UK. 2018.

118. Letendre SL, Mills AM, Tashima KT, et al. ING116070: A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in Cerebrospinal Fluid in HIV-1–Infected, Antiretroviral Therapy–Naive Subjects. Clinical Infectious Diseases 2014;59:1032-7.

119. Imaz A, Martinez-Picado J, Niubó J, et al. HIV-1-RNA Decay and Dolutegravir Concentrations in Semen of Patients Starting a First Antiretroviral Regimen. The Journal of Infectious Diseases 2016;214:1512-9.

doi:10.6342/NTU201802894

120. Chen S, St Jean P, Borland J, et al. Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics. Pharmacogenomics 2014;15:9-16.

121. Yagura H, Watanabe D, Kushida H, et al. Impact of UGT1A1 gene polymorphisms on plasma dolutegravir trough concentrations and neuropsychiatric adverse events in Japanese individuals infected with HIV-1. BMC Infectious Diseases 2017;17:622.

122. Castellino S, Moss L, Wagner D, et al. Metabolism, Excretion, and Mass Balance of the HIV-1 Integrase Inhibitor Dolutegravir in Humans. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013;57:3536-46.

123. Song IH, Borland J, Savina PM, et al. Pharmacokinetics of Single-Dose Dolutegravir in HIV-Seronegative Subjects With Moderate Hepatic Impairment Compared to Healthy Matched Controls. Clinical Pharmacology in Drug Development 2013;2:342-8.

124. Weller S, Borland J, Chen S, et al. Pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-seronegative subjects with severe renal impairment. European Journal of Clinical Pharmacology 2014;70:29-35.

125. Moltó J, Graterol F, Miranda C, et al. Removal of Dolutegravir by Hemodialysis in HIV-Infected Patients with End-Stage Renal Disease. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2016;60:2564-6.

126. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. New England Journal of Medicine 2013;369:1807-18.

127. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet (London, England) 2013;381:735-43.

128. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir

doi:10.6342/NTU201802894

plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. Lancet (London, England) 2014;383:2222-31.

129. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet (London, England) 2013;382:700-8.

130. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. The Journal of Infectious Diseases 2014;210:354-62.

131. Viani RM, Alvero C, Fenton T, et al. Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-experienced HIV-1 Infected Adolescents: Forty-eight-week Results from IMPAACT P1093. Pediatric Infectious Disease Journal 2015;34:1207-13.

132. Rathbun RC, Lockhart SM, Miller MM, Liedtke MD. Dolutegravir, a second-generation integrase inhibitor for the treatment of HIV-1 infection. Annals of Pharmacotherapy 2014;48:395-403.

133. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. Lancet Infectious Diseases 2012;12:111-8.

134. Viani RM, Alvero C, Hazra R, Steimers D, Wiznia A. Safety and Efficacy of Dolutegravir (DTG; GSK1349572) in Treatment-Experienced HIV-1 Infected Adolescents: 24-Week Results from IMPAACT P1093. IDWeek. San Francisco, California.2013.

135. Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-

doi:10.6342/NTU201802894

experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. The Journal of Infectious Diseases 2013;207:740-8.

136. Curtis L, Nichols G, Stainsby C, et al. Dolutegravir: clinical and laboratory safety in integrase inhibitor-naive patients. HIV Clinical Trials 2014;15:199-208.

137. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet (London, England);381:735-43.

138. Bonfanti P, Madeddu G, Gulminetti R, et al. Discontinuation of treatment and adverse events in an Italian cohort of patients on dolutegravir. AIDS (London, England) 2017;31:455-7.

139. Elzi L, Erb S, Furrer H, et al. Adverse events of raltegravir and dolutegravir. AIDS (London, England) 2017;31:1853-8.

140. Penafiel J, de Lazzari E, Padilla M, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2017;72:1752-9.

141. Lepik KJ, Yip B, Ulloa A, et al. Adverse drug reactions to integrase strand transfer inhibitors. AIDS (London, England) 2018;32:903-12.

142. Back B, Khoo S, Gibbons S. Liverpool HIV drug interaction checker, available at: https://www.hiv-druginteractions.org/checker. Accessed on May, 2018.

143. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clinical Pharmacology & Therapeutics 1981;30:239-45.

144. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry, available at: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm355128.pdf. Published on May, 2015.

doi:10.6342/NTU201802894

145. The National Cancer Institute, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. 2010.

146. Lin KY, Cheng CY, Li CW, et al. Trends and outcomes of late initiation of combination antiretroviral therapy driven by late presentation among HIV-positive Taiwanese patients in the era of treatment scale-up. PloS One 2017;12:e0179870.

147. Rutherford GW, Horvath H. Dolutegravir Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors versus Efavirenz Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors As Initial Antiretroviral Therapy for People with HIV: A Systematic Review. PloS One 2016;11:e0162775.

148. Adkins JC, Noble S. Efavirenz. Drugs 1998;56:1055-64; discussion 65-6.

149. Keubler A, Weiss J, Haefeli WE, Mikus G, Burhenne J. Drug interaction of efavirenz and midazolam: efavirenz activates the CYP3A-mediated midazolam 1'-hydroxylation in vitro. Drug Metabolism & Disposition 2012;40:1178-82.

150. Julia B, Tilman H, Juergen B, Walter EH, Gerd M. Potential Induction of CYP3A4 after a Single-Dose of Efavirenz Using Midazolam Pharmacokinetics as a Marker. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2009;104:515.

151. Seden K, Back D, Khoo S. Antiretroviral drug interactions: often unrecognized, frequently unavoidable, sometimes unmanageable. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2009;64:5-8.

doi:10.6342/NTU201802894

附錄

藥物交互作用 [105]

doi:10.6342/NTU201802894

Interactions with NNRTIs

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

	EFV	ETV	NVP	RPV	RPV + F/TAF
Anaesthetics & Muscle Relaxants					
Alcuronium	◆	◆	◆	◆	△
Bupivacaine	■	■	■	◆	◆
Cisatracurium	◆	◆	◆	◆	◆
Desflurane	◆	◆	◆	◆	◆
Dexmedetomidine	△	◆	◆	◆	◆
Enflurane	◆	◆	◆	◆	◆
Ephedrine	◆	◆	◆	◆	◆
Halothane	◆	◆	◆	◆	◆
Isoflurane	◆	◆	◆	◆	◆
Ketamine	■	■	■	◆	◆
Nitrous oxide	◆	◆	◆	◆	◆
Propofol	■	◆	■	△	△
Rocuronium	■	◆	◆	◆	◆
Sevoflurane	◆	◆	◆	△	△
Sufentanil	■	■	■	◆	◆
Suxamethonium (succinylcholine)	◆	◆	◆	◆	◆
Tetracaine	◆	◆	◆	◆	◆
Thiopental	◆	◆	◆	◆	◆
Tizanidine	◆	◆	◆	△	△
Vecuronium	◆	◆	◆	◆	◆
Analgesics					
Alfentanil	■	■	■	◆	◆
Aspirin	◆	◆	◆	◆	◆
Buprenorphine	■	△	◆	◆	◆
Celecoxib	■	■	◆	◆	◆
Codeine	△	△	△	◆	◆
Dextropropoxyphene	■	■	■	◆	◆
Diamorphine (diacetylmorphine)	■	◆	◆	◆	◆
Diclofenac	■	■	◆	◆	◆
Dihydrocodeine	△	△	△	◆	◆
Fentanyl	■	■	■	◆	◆
Hydrocodone	■	■	■	◆	◆
Hydromorphone	■	◆	◆	◆	◆
Ibuprofen	■	■	◆	◆	◆
Mefenamic acid	■	■	◆	◆	◆
Methadone	■	△	△	△	△
Morphine	■	△	◆	◆	◆
Naproxen	■	■	◆	◆	◆
Nimesulide	■	■	◆	◆	◆
Oxycodone	■	■	■	◆	◆
Paracetamol (Acetaminophen)	◆	◆	◆	◆	◆
Pethidine (Meperidine)	■	■	■	◆	◆
Piroxicam	■	■	◆	◆	◆
Tramadol	△	◆	△	◆	◆
Anthelmintics					
Albendazole	△	△	△	◆	◆
Diethylcarbamazine	◆	◆	◆	◆	◆
Ivermectin	△	△	△	◆	◆
Levamisole (Ergamisol)	◆	◆	◆	◆	◆
Mebendazole	△	△	△	◆	◆
Niclosamide	◆	◆	◆	◆	◆
Oxamniquine	◆	◆	◆	◆	◆
Praziquantel	■	■	■	◆	◆
Pyrantel	◆	◆	◆	◆	◆
Suramin sodium	◆	◆	◆	◆	◆
Triclabendazole	△	△	△	△	△
Antiarrhythmics					
Amiodarone	■	■	■	■	■
Bepridil	●	■	■	■	■
Disopyramide	■	■	■	△	△
Dofetilide	■	■	■	■	■
Flecainide	◆	■	◆	△	△
Lidocaine (Lignocaine)	△	■	■	◆	◆
Mexiletine	◆	■	◆	◆	◆
Propafenone	■	■	■	◆	◆
Quinidine	■	■	■	■	■
Antibacterials					
Amikacin	◆	◆	◆	◆	◆
Amoxicillin	◆	◆	◆	◆	◆
Ampicillin	◆	◆	◆	◆	△
Azithromycin	◆	◆	◆	△	△
Bedaquiline	■	■	◆	■	■
Capreomycin	◆	◆	◆	◆	△
Cefalexin	◆	◆	◆	◆	◆
Cefazolin	◆	◆	◆	◆	◆
Cefixime	◆	◆	◆	◆	◆
Cefotaxime	◆	◆	◆	◆	◆
Ceftazidime	◆	◆	◆	◆	◆
Ceftriaxone	◆	◆	◆	◆	◆
Chloramphenicol	△	△	△	△	△
Ciprofloxacin	◆	◆	◆	△	△
Clarithromycin	■	■	■	■	■
Clavulanic acid	◆	◆	◆	◆	◆
Clindamycin	■	■	■	◆	◆
Clofazimine	◆	◆	◆	△	△
Cloxacillin	◆	◆	◆	◆	◆
Cycloserine	◆	◆	◆	◆	◆
Dapsone	◆	◆	◆	◆	◆
Doxycycline	■	■	■	◆	◆

	EFV	ETV	NVP	RPV	RPV + F/TAF
Antibacterials (continued)					
Ertapenem	◆	◆	◆	◆	◆
Erythromycin	■	△	■	■	■
Ethambutol	◆	◆	◆	◆	◆
Ethionamide	◆	◆	◆	◆	◆
Flucloxacillin	◆	◆	◆	△	△
Gentamicin	◆	◆	◆	◆	◆
Imipenem/Cilastatin	◆	◆	◆	◆	◆
Isoniazid	◆	◆	◆	◆	◆
Kanamycin	◆	◆	◆	◆	◆
Levofloxacin	◆	◆	◆	◆	◆
Linezolid	◆	◆	◆	◆	◆
Meropenem	◆	◆	◆	◆	◆
Metronidazole	◆	◆	◆	△	△
Moxifloxacin	■	■	◆	△	△
Nitrofurantoin	◆	◆	◆	◆	◆
Ofloxacin	◆	◆	◆	△	△
Para-aminosalicylic acid	◆	◆	◆	◆	△
Penicillins	◆	◆	◆	◆	◆
Pyrazinamide	◆	◆	◆	◆	◆
Rifabutin	■	■	△	●	●
Rifampicin	■	●	●	●	●
Rifapentine	■	●	■	●	●
Rifaximin	◆	◆	◆	◆	◆
Spectinomycin	◆	◆	◆	◆	◆
Streptomycin	◆	◆	◆	◆	◆
Sulfadiazine	△	△	◆	◆	■
Telithromycin	■	■	■	■	■
Tetracyclines	◆	◆	◆	◆	◆
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	◆	◆	◆	◆	■
Vancomycin	◆	◆	◆	◆	◆
Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic					
Acenocoumarol	■	■	■	◆	◆
Apixaban	■	■	■	◆	◆
Aspirin (anti-platelet)	◆	◆	◆	◆	◆
Clopidogrel	■	■	■	◆	◆
Dabigatran	◆	■	◆	△	△
Dalteparin	◆	◆	◆	◆	◆
Dipyridamole	■	■	◆	◆	◆
Edoxaban	◆	◆	◆	◆	◆
Eltrombopag	■	■	◆	◆	◆
Enoxaparin	◆	◆	◆	◆	◆
Fondaparinux	◆	◆	◆	◆	◆
Heparin	◆	◆	◆	◆	◆
Phenprocoumon	■	■	■	◆	◆
Prasugrel	◆	◆	◆	◆	◆
Rivaroxaban	■	■	■	◆	◆
Streptokinase	◆	◆	◆	◆	◆
Ticagrelor	■	■	■	◆	◆
Warfarin	■	■	■	◆	◆
Anticonvulsants					
Carbamazepine	■	●	■	●	●
Clonazepam	■	■	■	◆	◆
Ethosuximide	■	■	■	◆	◆
Gabapentin	◆	◆	◆	◆	◆
Lacosamide	■	■	■	◆	◆
Lamotrigine	■	◆	◆	◆	◆
Levetiracetam	◆	◆	◆	◆	◆
Oxcarbazepine	◆	△	△	●	●
Phenobarbital (Phenobarbitone)	■	●	■	●	●
Phenytoin	■	●	■	●	●
Pregabalin	◆	◆	◆	◆	◆
Topiramate	◆	◆	◆	◆	◆
Valproate (Divalproex)	◆	◆	◆	◆	◆
Vigabatrin	◆	◆	◆	◆	◆
Zonisamide	■	■	■	◆	◆
Antidepressants					
Agomelatine	◆	◆	◆	◆	◆
Amitriptyline	◆	◆	◆	△	△
Bupropion	■	◆	■	◆	◆
Citalopram	△	△	△	△	△
Clomipramine	△	△	△	△	△
Desipramine	◆	◆	◆	△	△
Doxepin	◆	◆	◆	◆	◆
Duloxetine	◆	◆	◆	◆	◆
Escitalopram	△	△	△	△	△
Fluoxetine	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvoxamine	◆	◆	△	◆	◆
Imipramine	■	■	■	△	△
Lithium	◆	◆	◆	△	△
Maprotiline	◆	◆	◆	◆	◆
Mianserine	△	△	△	◆	◆
Milnacipran	◆	◆	◆	◆	◆
Mirtazapine	■	△	■	◆	◆
Nefazodone	■	■	■	■	■
Nortriptyline	◆	◆	◆	△	△
Paroxetine	◆	◆	◆	◆	◆
Phenelzine	◆	◆	◆	◆	◆
Reboxetine	■	■	■	◆	◆
Sertraline	△	△	△	◆	◆
Tranylcypromine	■	■	■	◆	◆
Trazodone	■	■	■	△	△
Trimipramine	◆	◆	◆	◆	◆
Venlafaxine	△	△	△	◆	◆

For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution.

Key to abbreviations

EFV	Efavirenz (Sustiva®, Stocrin®)
ETV	Etravirine (Intelence®)
NVP	Nevirapine (Viramune®)
RPV	Rilpivirine (Edurant®)
RPV + F/TAF	Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (Odefsey®)

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
△	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected
✦	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur

Where advice differs between countries, and/or between boosted and unboosted regimens, the charts reflect the more cautious option.

© Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool
Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF
We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly exclude liability for errors, omissions or inaccuracies to the fullest extent permitted by law.

doi:10.6342/NTU201802894

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

	EFV	ETV	NVP	RPV	RPV + F/TAF
Anti-diabetics					
Acarbose	◆	◆	◆	◆	◆
Empagliflozin	◆	◆	◆	◆	◆
Exanatide	◆	◆	◆	◆	◆
Glibenclamide (Glyburide)	■	■	■	◆	◆
Gliclazide	■	■	◆	◆	◆
Glimepiride	■	■	◆	◆	◆
Glipizide	■	■	◆	◆	◆
Insulin	◆	◆	◆	◆	◆
Linagliptin	■	■	■	◆	◆
Liraglutide	◆	◆	◆	◆	◆
Metformin	◆	◆	◆	◆	◆
Nateglinide	■	■	■	◆	◆
Pioglitazone	■	■	■	◆	◆
Repaglinide	■	■	■	◆	◆
Rosiglitazone	◆	◆	◆	◆	◆
Saxagliptin	■	■	■	◆	◆
Sitagliptin	■	■	■	◆	◆
Tolbutamide	■	■	◆	◆	◆
Vildagliptin	◆	◆	◆	◆	◆
Antifungals					
Amphotericin B	◆	◆	◆	◆	◆
Anidulafungin	◆	◆	◆	◆	◆
Caspofungin	■	■	■	◆	◆
Fluconazole	◆	■	■	■	■
Flucytosine	◆	◆	◆	◆	■
Griseofulvin	■	■	■	■	■
Itraconazole	■	■	●	■	■
Ketoconazole	●	■	●	■	■
Miconazole	◆	△	◆	△	△
Nystatin	◆	◆	◆	◆	◆
Posaconazole	■	■	■	■	■
Terbinafine	△	△	△	◆	◆
Voriconazole	■	■	■	■	■
Antihistamines					
Astemizole	●	●	●	△	△
Cetirizine	◆	◆	◆	◆	◆
Chlorphenamine	◆	◆	◆	◆	◆
Diphenhydramine	◆	◆	◆	◆	◆
Fexofenadine	◆	△	◆	◆	◆
Levocetirizine	◆	◆	◆	◆	◆
Loratadine	◆	◆	◆	◆	◆
Promethazine	◆	◆	◆	◆	◆
Terfenadine	●	●	●	■	■
Antimigraine Agents					
Almotriptan	◆	◆	◆	◆	◆
Dihydroergotamine	●	●	●	△	△
Ergotamine	●	●	■	△	△
Rizatriptan	◆	◆	◆	◆	◆
Sumatriptan	◆	◆	◆	◆	◆
Antiprotozoals					
Amodiaquine	●	△	■	◆	◆
Artemisinin	■	■	■	△	△
Atovaquone	■	■	■	◆	◆
Benznidazole	✦	✦	✦	◆	◆
Chloroquine	◆	◆	◆	△	△
Diloxanide	◆	◆	◆	◆	◆
Eflornithine	◆	◆	◆	◆	△
Halofantrine	■	■	■	■	■
Lumefantrine	■	■	■	△	△
Mefloquine	■	■	■	△	△
Meglumine antimoniate	◆	◆	◆	△	△
Melarsoprol	◆	◆	◆	◆	◆
Miltefosine	◆	◆	◆	◆	◆
Nifurtimox	◆	◆	◆	◆	◆
Paromomycin	◆	◆	◆	◆	◆
Pentamidine	◆	◆	◆	△	△
Primaquine	■	■	■	◆	◆
Proguanil	■	■	■	◆	◆
Pyrimethamine	◆	◆	◆	◆	△
Quinine	■	■	■	△	△
Sodium stibogluconate	◆	◆	◆	△	△
Sulfadoxine	◆	◆	◆	◆	△

	EFV	ETV	NVP	RPV	RPV + F/TAF
Antipsychotics/Neuroleptics					
Amisulpride	◆	◆	◆	◆	◆
Aripiprazole	■	■	■	◆	◆
Asenapine	■	△	△	◆	◆
Chlorpromazine	◆	◆	◆	△	△
Clozapine	■	■	■	△	△
Fluphenazine	◆	◆	◆	△	△
Haloperidol	△	△	△	△	△
Iloperidone	■	■	■	△	△
Levomepromazine	◆	◆	◆	△	△
Olanzapine	■	◆	◆	◆	◆
Paliperidone	△	△	△	◆	◆
Perazine	■	■	■	△	△
Periciazine	◆	◆	◆	△	△
Perphenazine	◆	◆	◆	△	△
Pimozide	●	■	■	△	△
Pipotiazine	◆	◆	◆	△	△
Quetiapine	■	■	■	△	△
Risperidone	■	■	■	◆	◆
Sulpiride	◆	◆	◆	△	△
Thioridazine	△	△	△	△	△
Tiapride	◆	◆	◆	△	△
Ziprasidone	■	■	■	●	●
Zotepine	■	■	■	◆	◆
Zuclopenthixol	■	■	■	△	△
Antivirals					
Aciclovir	◆	◆	◆	◆	◆
Adefovir	◆	◆	◆	◆	●
Amantadine	◆	◆	◆	◆	◆
Boceprevir	■	■	■	◆	●
Cidofovir	◆	◆	◆	◆	◆
Daclatasvir	■	■	■	◆	◆
Elbasvir/Grazoprevir	●	●	●	◆	◆
Entecavir	◆	◆	◆	◆	◆
Famciclovir	◆	◆	◆	◆	◆
Foscarnet	◆	◆	◆	◆	◆
Ganciclovir	◆	◆	◆	◆	◆
Glecaprevir/Pibrentasvir	●	●	●	◆	◆
Ledipasvir/sofosbuvir	■	◆	◆	◆	◆
Ombitasvir/Paritaprevir/r	●	●	●	■	■
Ombitasvir/Paritaprevir/r + Dasabuvir	●	●	●	■	■
Oseltamivir	◆	◆	◆	◆	◆
Ribavirin	◆	◆	◆	◆	◆
Rimantadine	◆	◆	◆	◆	◆
Simeprevir	●	●	●	◆	◆
Sofosbuvir	◆	◆	◆	◆	◆
Sofosbuvir/Velpatasvir	●	●	●	◆	◆
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	●	●	●	◆	◆
Telaprevir	■	◆	■	◆	●
Telbivudine	◆	◆	◆	◆	◆
Valaciclovir	◆	◆	◆	◆	◆
Zanamivir	◆	◆	◆	◆	◆
Anxiolytics/Hypnotics/ Sedatives					
Alprazolam	■	■	■	◆	◆
Bromazepam	△	△	△	◆	◆
Buspirone	■	■	■	◆	◆
Chlordiazepoxide	■	■	■	◆	◆
Clorazepate	■	■	■	◆	◆
Diazepam	■	■	■	◆	◆
Estazolam	■	■	■	◆	◆
Flunitrazepam	■	■	■	◆	◆
Flurazepam	■	■	■	◆	◆
Hydroxyzine	◆	◆	◆	◆	◆
Lorazepam	◆	◆	◆	◆	◆
Lormetazepam	◆	◆	◆	◆	◆
Midazolam (oral)	●	■	■	◆	◆
Midazolam (parenteral)	●	■	■	◆	◆
Oxazepam	◆	◆	◆	◆	◆
Temazepam	◆	◆	◆	◆	◆
Triazolam	●	■	■	◆	◆
Zaleplon	■	■	■	◆	◆
Zolpidem	■	■	■	◆	◆
Zopiclone	■	■	■	◆	◆
Beta Blockers					
Atenolol	◆	◆	◆	◆	◆
Bisoprolol	△	△	△	◆	◆
Carvedilol	△	△	◆	◆	◆
Metoprolol	◆	◆	◆	◆	◆
Nebivolol	◆	◆	◆	◆	◆
Oxprenolol	■	■	◆	◆	◆
Pindolol	◆	◆	◆	◆	◆
Propranolol	◆	◆	◆	◆	◆
Timolol	◆	◆	◆	◆	◆

For personal use only. Not for distribution. *For personal use only. Not for distribution.* *For personal use only. Not for distribution.*

Key to abbreviations

EFV	Efavirenz (Sustiva®, Stocrin®)
ETV	Etravirine (Intelence®)
NVP	Nevirapine (Viramune®)
RPV	Rilpivirine (Edurant®)
RPV + F/TAF	Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (Odefsey®)

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
△	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected
✦	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur

Where advice differs between countries, and/or between boosted and unboosted regimens, the charts reflect the more cautious option.

© Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool
Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF
We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly exclude liability for errors, omissions or inaccuracies to the fullest extent permitted by law.

doi:10.6342/NTU201802894

Interactions with NNRTIs

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

	EFV	ETV	NVP	RPV	RPV + F/TAF
Bronchodilators					
Aclidinium bromide	◆	◆	◆	◆	◆
Aminophylline	◆	◆	◆	◆	◆
Formoterol	◆	◆	◆	△	△
Glycopyrronium bromide	◆	◆	◆	◆	◆
Indacaterol	△	△	△	◆	◆
Ipratropium bromide	◆	◆	◆	◆	◆
Montelukast	△	△	△	◆	◆
Olodaterol	◆	◆	◆	◆	◆
Roflumilast	■	■	■	◆	◆
Salbutamol	◆	◆	◆	◆	◆
Salmeterol	■	■	■	△	△
Theophylline	◆	◆	◆	◆	◆
Tiotropium bromide	◆	◆	◆	◆	◆
Umeclidinium bromide	◆	◆	◆	◆	◆
Vilanterol	△	△	△	◆	◆
Calcium Channel Blockers					
Amlodipine	■	■	■	◆	◆
Diltiazem	■	■	■	■	■
Felodipine	■	■	■	◆	◆
Nicardipine	■	■	■	■	■
Nifedipine	■	■	■	◆	◆
Nisoldipine	■	■	■	◆	◆
Nitrendipine	■	■	■	◆	◆
Verapamil	■	■	■	■	■
Contraceptives/HRT					
Desogestrel (COC)	●	△	△	◆	◆
Desogestrel (POP)	●	△	△	◆	◆
Drospirenone (COC)	●	△	△	◆	◆
Drospirenone (HRT)	■	■	■	◆	◆
Dydrogesterone (HRT)	■	■	■	◆	◆
Estradiol	■	■	■	◆	◆
Ethinylestradiol	■	◆	△	◆	◆
Etonogestrel (implant)	●	△	△	◆	◆
Etonogestrel (vaginal ring)	●	△	△	◆	◆
Gestodene (COC)	●	△	△	◆	◆
Levonorgestrel (COC)	●	△	△	◆	◆
Levonorgestrel (emergency contraception)	■	◆	◆	◆	◆
Levonorgestrel (HRT)	■	■	■	◆	◆
Levonorgestrel (implant)	●	△	△	◆	◆
Levonorgestrel (IUD)	◆	◆	◆	◆	◆
Levonorgestrel (POP)	●	△	△	◆	◆
Medroxyprogesterone (depot injection)	◆	◆	◆	◆	◆
Medroxyprogesterone (oral)	■	■	■	◆	◆
Norelgestromin (patch)	●	△	△	◆	◆
Norethisterone [Norethindrone] (COC)	●	◆	△	◆	◆
Norethisterone [Norethindrone] (HRT)	■	■	■	◆	◆
Norethisterone [Norethindrone] (IM depot)	■	◆	◆	◆	◆
Norethisterone [Norethindrone] (POP)	●	△	△	◆	◆
Norgestimate (COC)	●	△	△	◆	◆
Norgestrel (COC)	●	△	△	◆	◆
Norgestrel (HRT)	■	■	■	◆	◆
Ulipristal	■	■	■	◆	◆
Cytotoxics					
Anastrozole	■	■	■	◆	◆
Asparaginase	◆	◆	◆	◆	◆
Bexarotene	■	■	■	■	■
Bleomycin	◆	◆	◆	◆	◆
Bortezomib	■	■	■	△	△
Capecitabine	◆	◆	◆	◆	■
Carboplatin	◆	◆	◆	◆	◆
Chlorambucil	◆	◆	◆	◆	◆
Cisplatin	◆	◆	◆	◆	■
Cyclophosphamide	■	■	■	◆	◆
Cytarabine	◆	◆	◆	◆	◆
Dacarbazine	◆	◆	◆	◆	◆
Dactinomycin	◆	◆	◆	◆	◆
Dasatinib	■	■	■	△	△
Daunorubicin	◆	◆	◆	△	△
Docetaxel	■	■	■	■	■
Doxorubicin	◆	◆	◆	■	■
Droloxifene	■	■	◆	◆	◆
Epirubicin	■	◆	◆	△	△
Erlotinib	■	■	■	◆	◆
Estramustine	◆	◆	◆	◆	◆
Etoposide	■	■	■	◆	◆
Everolimus	■	■	■	◆	◆
Exemestane	■	■	■	◆	◆
Fludarabine	◆	◆	◆	◆	◆
Fluorouracil	◆	◆	◆	◆	■
Formestane	■	■	◆	◆	◆
Gefitinib	■	■	■	◆	◆
Gemcitabine	◆	◆	◆	◆	◆
Ifosfamide	■	■	■	■	■
Imatinib	■	■	■	■	■
Irinotecan	■	■	■	◆	◆
Lapatanib	■	■	■	△	△
Letrozole	■	■	■	◆	◆

	EFV	ETV	NVP	RPV	RPV + F/TAF
Cytotoxics (continued)					
Mercaptopurine	◆	◆	◆	◆	◆
Mesna	◆	◆	◆	◆	◆
Methotrexate	◆	◆	◆	◆	◆
Mitoxantrone	■	■	■	△	△
Nilotinib	■	■	■	△	△
Oxaliplatin	◆	◆	◆	◆	◆
Paclitaxel	■	■	◆	■	■
Pazopanib	■	■	■	△	△
Procarbazine	■	◆	■	◆	◆
Rituximab	◆	◆	◆	◆	◆
Sorafenib	■	■	■	△	△
Sunitinib	■	■	■	△	△
Tamoxifen	■	■	■	■	■
Temsirolimus	■	■	■	△	△
Topotecan	■	■	◆	■	■
Toremifene	■	■	■	△	△
Vinblastine	■	■	■	■	■
Vincristine	■	■	■	◆	◆
Vorinostat	◆	◆	◆	△	△
Erectile Dysfunctional Agents					
Sildenafil (Erectile Dysfunction)	■	■	■	◆	◆
Tadalafil (Erectile Dysfunction)	■	■	■	◆	◆
Vardenafil	■	■	■	◆	◆
Gastrointestinal Agents					
Alosetron	◆	◆	◆	◆	◆
Aluminium hydroxide	◆	◆	◆	■	■
Antacids	◆	◆	◆	■	■
Bisacodyl	◆	◆	◆	◆	◆
Cimetidine	◆	◆	◆	■	■
Cisapride	●	■	■	△	△
Esomeprazole	◆	◆	◆	●	●
Famotidine	◆	◆	◆	■	■
Lactulose	◆	◆	◆	◆	◆
Lansoprazole	◆	◆	◆	●	●
Loperamide	◆	◆	◆	◆	◆
Mesalazine	◆	◆	◆	◆	◆
Omeprazole	◆	◆	◆	●	●
Pantoprazole	◆	◆	◆	●	●
Prucalopride	◆	◆	◆	◆	◆
Rabeprazole	◆	◆	◆	●	●
Ranitidine	◆	◆	◆	■	■
Senna	◆	◆	◆	◆	◆
Gastrointestinal Agents (anti-emetics)					
Aprepitant	■	■	■	△	△
Dolasetron	◆	◆	◆	△	△
Domperidone	■	■	■	△	△
Dronabinol	■	■	■	◆	◆
Granisetron	■	■	■	△	△
Metoclopramide	◆	◆	◆	◆	◆
Ondansetron	◆	◆	◆	△	△
Prochlorperazine	◆	◆	◆	△	△
Herbals/Supplements/Vitamins					
African potato	◆	◆	◆	■	■
Aloe vera	◆	◆	◆	◆	◆
Ascorbic Acid (Vitamin C)	◆	◆	◆	◆	◆
Cat's claw (Uncaria tomentosa)	■	■	■	■	■
Colecalciferol (vitamin D3)	◆	◆	◆	◆	◆
Cubeb pepper (Piper cubeba)	◆	◆	◆	△	△
Cyanocobalamin	◆	◆	◆	◆	◆
Echinacea	◆	◆	◆	△	△
Eucalyptus globulus	◆	◆	◆	◆	◆
Folic acid	◆	◆	◆	◆	◆
Garlic	■	■	■	■	■
Ginger (Zinigiber officinale)	◆	◆	◆	△	△
Ginkgo biloba	■	■	■	△	△
Goldenseal root (Hydrastis canadensis)	◆	◆	◆	◆	◆
Grapefruit juice	◆	◆	◆	△	△
Hops (Humulus lupulus)	■	■	■	■	■
Inula racemosa	◆	◆	◆	△	△
Iodine	◆	◆	◆	◆	◆
Iron supplements	◆	◆	◆	◆	◆
Liquorice (Glycyrrhiza glabra)	◆	◆	◆	△	△
Malabar nut tree	■	■	■	■	■
Menthol	◆	◆	◆	△	△
Milk thistle	◆	◆	◆	◆	◆
Nicotinamide	◆	◆	◆	◆	◆
Phytomenadione (vitamin K)	◆	◆	◆	◆	◆
Pyridoxine (vitamin B6)	◆	◆	◆	◆	◆
Quercetin	■	■	■	■	■
Retinol (vitamin A)	◆	◆	◆	◆	◆
Riboflavin (vitamin B2)	◆	◆	◆	◆	◆
Saw palmetto (Serenoa repens)	◆	◆	◆	◆	◆
Seville orange juice	◆	◆	◆	△	△
St John's Wort	●	●	●	●	●
Thiamine (vitamin B1)	◆	◆	◆	◆	◆
Turmeric (Curcuma longa)	◆	◆	◆	◆	◆
Valerian	◆	◆	◆	◆	◆
Vitamin E	◆	◆	◆	◆	◆

For personal use only. Not for distribution. *For personal use only. Not for distribution.* *For personal use only. Not for distribution.*

Key to abbreviations

EFV	Efavirenz (Sustiva®, Stocrin®)
ETV	Etravirine (Intelence®)
NVP	Nevirapine (Viramune®)
RPV	Rilpivirine (Edurant®)
RPV + F/TAF	Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (Odefsey®)

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
△	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected
✦	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur

Where advice differs between countries, and/or between boosted and unboosted regimens, the charts reflect the more cautious option.

© Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool
Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF
We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly exclude liability for errors, omissions or inaccuracies to the fullest extent permitted by law.

doi:10.6342/NTU201802894

Interactions with NNRTIs

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

	EFV	ETV	NVP	RPV	RPV + F/TAF
Hypertension / Heart Failure Agents					
Aliskiren	◆	■	◆	◆	◆
Ambrisentan	◆	◆	◆	◆	◆
Amiloride	◆	◆	◆	◆	◆
Bendroflumethiazide	✦	✦	✦	◆	◆
Bosentan	■	■	■	■	■
Candesartan	◆	◆	◆	◆	◆
Captopril	◆	◆	◆	◆	◆
Chlortalidone	◆	◆	◆	◆	◆
Cilazapril	◆	◆	◆	◆	◆
Clonidine	◆	◆	◆	◆	◆
Digoxin	◆	■	◆	◆	◆
Dopamine	◆	◆	◆	◆	◆
Doxazosin	■	■	■	◆	◆
Enalapril	◆	◆	◆	◆	◆
Epoprostenol	◆	◆	◆	◆	◆
Eprosartan	◆	◆	◆	◆	◆
Furosemide	◆	◆	◆	◆	◆
Hydralazine	◆	◆	◆	◆	◆
Hydrochlorothiazide	◆	◆	◆	◆	◆
Iloprost	◆	◆	◆	◆	◆
Indapamide	■	■	■	◆	◆
Irbesartan	△	△	◆	◆	◆
Isosorbide dinitrate	△	△	△	◆	◆
Ivabradine	■	■	■	■	■
Labetalol	■	■	◆	◆	◆
Lacidipine	■	■	■	◆	◆
Lercanidipine	■	■	■	◆	◆
Lisinopril	◆	◆	◆	◆	◆
Losartan	△	△	◆	◆	◆
Macitentan	■	■	■	◆	◆
Methyldopa	◆	◆	◆	◆	◆
Metolazone	◆	◆	◆	◆	◆
Olmesartan	◆	◆	◆	◆	◆
Perindopril	◆	◆	◆	◆	◆
Prazosin	■	■	■	◆	◆
Quinapril	◆	◆	◆	◆	◆
Ramipril	◆	◆	◆	◆	◆
Ranolazine	■	■	■	■	■
Riociguat	■	■	■	◆	◆
Sacubitril	◆	◆	◆	◆	◆
Selexipag	◆	◆	◆	◆	◆
Sildenafil (PAH)	■	■	■	◆	◆
Sodium nitroprusside	◆	◆	◆	◆	◆
Spironolactone	◆	◆	◆	◆	◆
Tadalafil (PAH)	■	■	■	◆	◆
Telmisartan	◆	◆	◆	◆	◆
Terazosin	■	■	■	◆	◆
Torasemide	△	△	◆	◆	◆
Trandolapril	◆	◆	◆	◆	◆
Treprostinil	■	◆	◆	◆	◆
Valsartan	◆	◆	◆	◆	◆
Xipamide	◆	◆	◆	◆	◆
Illicit/Recreational					
Alcohol	◆	◆	◆	◆	◆
Amphetamine	◆	◆	◆	◆	◆
Cannabis	■	■	◆	◆	◆
Cocaine	■	■	■	△	△
Ecstasy (MDMA)	◆	◆	◆	◆	◆
GHB (Gamma-hydroxybutyrate_	◆	◆	◆	◆	◆
Heroin	■	■	◆	◆	◆
LSD (Lysergic acid diethylamide)	■	■	■	◆	◆
Mephedrone	◆	◆	◆	◆	◆
Methamphetamine	◆	◆	◆	◆	◆
Phencyclidine (PCP)	■	■	■	◆	◆
Poppers(Amyl nitrate)	◆	◆	◆	◆	◆
Immune Modulators					
Hydroxyurea (Hydroxycarbamide)	◆	◆	◆	◆	■
Interferon alpha	◆	◆	◆	◆	■
Interleukin 2 (Aldesleukin)	◆	◆	◆	◆	◆
Peginterferon alfa-2a	◆	◆	◆	◆	■
Immunosuppressants					
Anti-thymocyte globulin	◆	◆	◆	◆	◆
Azathioprine	◆	◆	◆	◆	◆
Basiliximab	◆	◆	◆	◆	◆
Belatacept	◆	◆	◆	◆	◆
Ciclosporin	■	■	■	△	■
Mycophenolate	■	◆	■	◆	◆
Sirolimus	■	■	■	◆	◆
Tacrolimus	■	■	■	◆	◆
Lipid Lowering Agents					
Atorvastatin	△	△	△	◆	◆
Bezafibrate	◆	◆	◆	◆	◆
Clofibrate	◆	◆	◆	◆	◆
Ezetimibe	◆	◆	◆	◆	◆
Fenofibrate	◆	◆	◆	◆	◆
Fish oils	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvastatin	△	△	◆	◆	◆
Gemfibrozil	◆	◆	◆	◆	◆
Lovastatin	■	■	■	◆	◆
Pitavastatin	◆	◆	◆	◆	◆
Pravastatin	△	△	◆	◆	◆
Rosuvastatin	◆	◆	◆	◆	◆
Simvastatin	■	■	■	◆	◆

	EFV	ETV	NVP	RPV	RPV + F/TAF
Other					
Acetazolamide	◆	◆	◆	◆	◆
Acitretin	◆	◆	◆	◆	◆
Adrenaline (Epinephrine)	◆	◆	◆	◆	◆
Alendronic Acid	◆	◆	◆	◆	◆
Alfuzosin	■	■	■	◆	◆
Allopurinol	◆	◆	◆	◆	◆
Atropine	◆	◆	◆	◆	◆
Baclofen	◆	◆	◆	◆	◆
Biperiden	✦	✦	✦	◆	◆
Caffeine citrate	◆	◆	◆	◆	◆
Calcium	◆	◆	◆	◆	◆
Carbimazole	◆	◆	◆	◆	◆
Clomifene	◆	◆	◆	◆	◆
Colchicine	△	△	△	◆	◆
Cyproterone acetate	■	■	■	◆	◆
Denosumab	◆	◆	◆	◆	◆
Disulfiram	◆	◆	◆	◆	◆
Dutasteride	■	■	■	◆	◆
Finasteride	■	■	■	◆	◆
Flibanserin	■	△	△	△	△
Goserelin	◆	◆	◆	◆	◆
Ibandronic acid	◆	◆	◆	◆	◆
Isotretinoin	■	△	△	◆	◆
Leuprorelin	◆	◆	◆	◆	◆
Levothyroxine	■	■	◆	◆	◆
Magnesium	◆	◆	◆	◆	◆
Mannitol	◆	◆	◆	◆	◆
Methylphenidate	◆	◆	◆	◆	◆
Modafinil	■	■	■	■	■
Naftidrofuryl	◆	◆	◆	◆	◆
Naltrexone	◆	◆	◆	◆	◆
Neostigmine	◆	◆	◆	◆	◆
Nicorandil	◆	◆	◆	◆	◆
Orlistat	△	△	△	△	△
Penicillamine	◆	◆	◆	◆	◆
Pentoxifylline	◆	◆	◆	◆	◆
Pilocarpine	◆	◆	◆	◆	◆
Potassium	◆	◆	◆	◆	◆
Probenecid	◆	◆	◆	◆	◆
Propylthiouracil	◆	◆	◆	◆	◆
Protamine sulphate	◆	◆	◆	◆	◆
Pyridostigmine	◆	◆	◆	◆	△
Strontium ranelate	△	△	△	△	△
Sulfasalazine	◆	◆	◆	◆	◆
Tamsulosin	■	■	■	◆	◆
Thalidomide	◆	◆	◆	◆	◆
Tranexamic acid	◆	◆	◆	◆	◆
Varenicline	◆	◆	◆	◆	◆
Zoledronic acid	◆	◆	◆	◆	◆
Overactive Bladder Agents					
Darifenacin	■	■	■	◆	◆
Fesoterodine	■	■	■	◆	◆
Mirabegron	◆	◆	◆	◆	◆
Oxybutynin	■	■	■	◆	◆
Solifenacin	■	■	■	◆	◆
Tolterodine	■	■	■	△	△
Trospium	◆	◆	◆	◆	△
Oxytocics					
Ergometrine (Ergonovine)	●	●	■	◆	◆
Mifepristone	■	■	■	◆	◆
Misoprostol	◆	◆	◆	◆	◆
Oxytocin	◆	◆	◆	◆	◆
Parkinsonism Agents					
Apomorphine	△	△	△	◆	◆
Benserazide	◆	◆	◆	◆	◆
Carbidopa	◆	◆	◆	◆	◆
Levodopa	◆	◆	◆	◆	◆
Pramipexole	◆	◆	◆	◆	◆
Rasagiline	◆	◆	◆	◆	◆
Ropinirole	◆	◆	◆	◆	◆
Steroids					
Beclometasone	◆	◆	◆	◆	◆
Betamethasone	■	■	■	■	■
Budesonide	■	■	■	◆	◆
Clobetasol	◆	◆	◆	◆	◆
Dexamethasone	■	■	■	●	●
Fludrocortisone	■	■	■	◆	◆
Fluocinolone	◆	◆	◆	◆	◆
Fluticasone	■	■	■	◆	◆
Hydrocortisone (oral)	■	■	■	◆	◆
Hydrocortisone (topical)	◆	◆	◆	◆	◆
Megestrol acetate	◆	◆	◆	◆	◆
Methylprednisolone	■	■	■	◆	◆
Mometasone	■	■	■	◆	◆
Nandrolone	✦	✦	✦	◆	◆
Oxandrolone	✦	✦	✦	✦	✦
Prednisolone	■	■	■	◆	◆
Prednisone	■	■	■	◆	◆
Stanazolol	■	■	■	◆	◆
Testosterone	■	■	■	◆	◆
Triamcinolone	■	■	■	◆	◆

For personal use only. Not for distribution. *For personal use only. Not for distribution.* *For personal use only. Not for distribution.*

Key to abbreviations

EFV	Efavirenz (Sustiva®, Stocrin®)
ETV	Etravirine (Intelence®)
NVP	Nevirapine (Viramune®)
RPV	Rilpivirine (Edurant®)
RPV + F/TAF	Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (Odefsey®)

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
△	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected
✦	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur

Where advice differs between countries, and/or between boosted and unboosted regimens, the charts reflect the more cautious option.

© Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool
Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF
We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly exclude liability for errors, omissions or inaccuracies to the fullest extent permitted by law.

doi:10.6342/NTU201802894

Interactions with NRTIs

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

	ABC	ddI	FTC	F/TAF	3TC	d4T	TDF	ZDV
Anaesthetics & Muscle Relaxants								
Alcuronium	◆	◆	△	△	△	△	△	◆
Bupivacaine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cisatracurium	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Desflurane	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dexmedetomidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Enflurane	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ephedrine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Halothane	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Isoflurane	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ketamine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nitrous oxide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Propofol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rocuronium	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sevoflurane	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sufentanil	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Suxamethonium (succinylcholine)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tetracaine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Thiopental	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tizanidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Vecuronium	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Analgesics								
Alfentanil	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Aspirin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Buprenorphine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Celecoxib	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Codeine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dextropropoxyphene	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Diamorphine (diacetylmorphine)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Diclofenac	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Dihydrocodeine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fentanyl	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Hydrocodone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Hydromorphone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ibuprofen	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	△
Mefenamic acid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Methadone	△	■	◆	◆	◆	■	◆	△
Morphine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Naproxen	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	△
Nimesulide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Oxycodone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Paracetamol (Acetaminophen)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pethidine (Meperidine)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Piroxicam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Tramadol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antihelmintics								
Albendazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Diethylcarbamazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ivermectin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levamisole (Ergamisol)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mebendazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Niclosamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxamniquine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Praziquantel	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pyrantel	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Suramin sodium	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Triclabendazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antiarrhythmics								
Amiodarone	◆	◆	◆	■	◆	◆	■	◆
Bepridil	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Disopyramide	◆	◆	◆	◆	△	◆	◆	◆
Dofetilide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Flecainide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lidocaine (Lignocaine)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mexiletine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Propafenone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Quinidine	◆	◆	◆	■	◆	◆	■	◆
Antibacterials								
Amikacin	◆	■	◆	◆	△	■	■	◆
Amoxicillin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ampicillin	◆	△	△	△	△	■	△	◆
Azithromycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bedaquiline	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Capreomycin	◆	■	△	△	△	■	■	◆
Cefalexin	◆	△	◆	◆	◆	■	△	◆
Cefazolin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cefixime	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cefotaxime	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆
Ceftazidime	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ceftriaxone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Chloramphenicol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Ciprofloxacin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clarithromycin	◆	◆	◆	■	◆	◆	■	△
Clavulanic acid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clindamycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clofazimine	◆	△	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cloxacillin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cycloserine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dapsone	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	■
Doxycycline	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆

	ABC	ddI	FTC	F/TAF	3TC	d4T	TDF	ZDV
Antibacterials (continued)								
Ertapenem	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Erythromycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ethambutol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ethionamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Flucloxacillin	■	◆	◆	◆	◆	◆	△	◆
Gentamicin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Imipenem/Cilastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Isoniazid	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆
Kanamycin	◆	◆	◆	◆	△	◆	■	◆
Levofloxacin	◆	◆	◆	◆	△	◆	◆	◆
Linezolid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Meropenem	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Metronidazole	△	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Moxifloxacin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nitrofurantoin	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	■
Ofloxacin	◆	◆	◆	◆	△	◆	◆	◆
Para-aminosalicylic acid	◆	■	△	△	△	■	△	◆
Penicillins	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pyrazinamide	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rifabutin	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆
Rifampicin	△	◆	◆	■	◆	◆	◆	■
Rifapentine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆
Rifaximin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Spectinomycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Streptomycin	◆	◆	◆	◆	△	■	■	◆
Sulfadiazine	◆	◆	■	■	■	■	■	■
Telithromycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tetracyclines	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	◆	◆	△	△	△	■	◆	■
Vancomycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic								
Acenocoumarol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Apixaban	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Aspirin (anti-platelet)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clopidogrel	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dabigatran	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dalteparin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dipyridamole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Edoxaban	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Eltrombopag	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Enoxaparin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fondaparinux	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Heparin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Phenprocoumon	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Prasugrel	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rivaroxaban	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Streptokinase	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ticagrelor	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Warfarin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Anticonvulsants								
Carbamazepine	△	◆	◆	●	◆	◆	◆	△
Clonazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ethosuximide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Gabapentin	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lacosamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lamotrigine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levetiracetam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxcarbazepine	◆	◆	◆	●	◆	◆	◆	◆
Phenobarbital (Phenobarbitone)	△	◆	◆	●	◆	◆	◆	■
Phenytoin	△	◆	◆	●	◆	◆	◆	△
Pregabalin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Topiramate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Valproate (Divalproex)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Vigabatrin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Zonisamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antidepressants								
Agomelatine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Amitriptyline	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bupropion	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Citalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clomipramine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Desipramine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Doxepin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Duloxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Escitalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluoxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvoxamine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Imipramine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lithium	◆	■	◆	◆	■	■	■	◆
Maprotiline	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mianserin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Milnacipran	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mirtazapine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nefazodone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nortriptyline	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Paroxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Phenelzine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Reboxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sertraline	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tranylcypromine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Trazodone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Trimipramine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Venlafaxine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

For personal use only. Not for distribution. *For personal use only. Not for distribution.* *For personal use only. Not for distribution.*

Key to abbreviations

ABC	Abacavir (Ziagen®)
ddI	Didanosine (Videx®, Videx-EC®)
FTC	Emtricitabine (Emtriva®)
F/TAF	Emtricitabine + Tenofovir alafenamide (Descovy®)
3TC	Lamivudine (Epivir®)
d4T	Stavudine (Zerit®)
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate (Viread®)
ZDV	Zidovudine (Retrovir®)

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
△	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected
✦	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur

Where advice differs between countries, and/or between boosted and unboosted regimens, the charts reflect the more cautious option.

© Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool

Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF

We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly exclude liability for errors, omissions or inaccuracies to the fullest extent permitted by law.

doi:10.6342/NTU201802894

Interactions with NRTIs

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

	ABC	ddI	FTC	F/TAF	3TC	d4T	TDF	ZDV
Anti-diabetics								
Acarbose	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Empagliflozin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Exanatide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Glibenclamide (Glyburide)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gliclazide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Glimepiride	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Glipizide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Insulin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Linagliptin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Liraglutide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Metformin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nateglinide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pioglitazone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Repaglinide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rosiglitazone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Saxagliptin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sitagliptin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tolbutamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Vildagliptin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antifungals								
Amphotericin B	◆	■	◆	◆	■	■	■	■
Anidulafungin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Caspofungin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluconazole	◆	◆	◆	△	◆	◆	◆	■
Flucytosine	◆	■	■	■	■	■	■	■
Griseofulvin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Itraconazole	◆	◆	◆	■	◆	◆	■	◆
Ketoconazole	◆	◆	◆	■	◆	◆	■	◆
Miconazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nystatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Posaconazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Terbinafine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Voriconazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antihistamines								
Astemizole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cetirizine	◆	◆	◆	◆	△	◆	◆	◆
Chlorphenamine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Diphenhydramine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fexofenadine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levocetirizine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Loratadine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Promethazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Terfenadine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antimigraine Agents								
Almotriptan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dihydroergotamine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ergotamine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rizatriptan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sumatriptan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antiprotozoals								
Amodiaquine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Artemisinin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Atovaquone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Benznidazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Chloroquine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Diloxanide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Eflornithine	◆	◆	△	△	△	■	△	■
Halofantrine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lumefantrine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mefloquine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Meglumine antimoniate	◆	■	◆	◆	◆	■	■	◆
Melarsoprol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Miltefosine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nifurtimox	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Paromomycin	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	◆
Pentamidine	◆	■	◆	◆	■	■	■	■
Primaquine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Proguanil	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pyrimethamine	◆	■	△	△	△	◆	◆	△
Quinine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sodium stibogluconate	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	■
Sulfadoxine	◆	■	△	△	△	◆	◆	△

	ABC	ddI	FTC	F/TAF	3TC	d4T	TDF	ZDV
Antipsychotics/Neuroleptics								
Amisulpride	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Aripiprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Asenapine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Chlorpromazine	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	■
Clozapine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Fluphenazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Haloperidol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Iloperidone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levomepromazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Olanzapine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Paliperidone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Perazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pericyazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Perphenazine	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	■
Pimozide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pipotiazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Quetiapine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Risperidone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sulpiride	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Thioridazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Tiapride	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ziprasidone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Zotepine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Zuclopenthixol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Antivirals								
Aciclovir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Adefovir	◆	■	■	●	◆	■	●	◆
Amantadine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Boceprevir	◆	◆	◆	●	◆	◆	◆	■
Cidofovir	◆	■	◆	◆	■	■	■	■
Daclatasvir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Elbasvir/Grazoprevir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Entecavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Famciclovir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	△	◆
Foscarnet	◆	◆	◆	◆	■	◆	■	◆
Ganciclovir	◆	■	◆	◆	◆	◆	■	△
Glecaprevir/Pibrentasvir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ledipasvir/Sofosbuvir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Ombitasvir/Paritaprevir/r	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆
Ombitasvir/Paritaprevir/r + Dasabuvir	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆
Oseltamivir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ribavirin	■	●	◆	◆	■	■	◆	●
Rimantadine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Simeprevir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sofosbuvir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sofosbuvir/Velpatasvir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	◆	◆	◆	■	◆	◆	■	◆
Telaprevir	◆	◆	◆	●	◆	◆	■	■
Telbivudine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Valaciclovir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Zanamivir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Anxiolytics/Hypnotics/ Sedatives								
Alprazolam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bromazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Buspirone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Chlordiazepoxide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clorazepate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Diazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Estazolam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Flunitrazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Flurazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Hydroxyzine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lorazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lormetazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Midazolam (oral)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Midazolam (parenteral)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Temazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Triazolam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Zaleplon	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Zolpidem	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Zopiclone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Beta Blockers								
Atenolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bisoprolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Carvedilol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Metoprolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nebivolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxprenolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pindolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Propranolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Timolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

For personal use only. Not for distribution. *For personal use only. Not for distribution.* *For personal use only. Not for distribution.*

Key to abbreviations

ABC	Abacavir (Ziagen®)
ddI	Didanosine (Videx®, Videx-EC®)
FTC	Emtricitabine (Emtriva®)
F/TAF	Emtricitabine + Tenofovir alafenamide (Descovy®)
3TC	Lamivudine (Epivir®)
d4T	Stavudine (Zerit®)
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate (Viread®)
ZDV	Zidovudine (Retrovir®)

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
△	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected
✦	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur

Where advice differs between countries, and/or between boosted and unboosted regimens, the charts reflect the more cautious option.

© Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool

Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF

We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly exclude liability for errors, omissions or inaccuracies to the fullest extent permitted by law.

doi:10.6342/NTU201802894

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

	ABC	ddI	FTC	F/TAF	3TC	d4T	TDF	ZDV
Bronchodilators								
Aclidinium bromide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Aminophylline	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Formoterol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Glycopyrronium bromide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Indacaterol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ipratropium bromide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Montelukast	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Olodaterol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Roflumilast	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Salbutamol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Salmeterol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Theophylline	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tiotropium bromide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Umeclidinium bromide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Vilanterol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Calcium Channel Blockers								
Amlodipine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Diltiazem	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Felodipine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nicardipine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nifedipine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nisoldipine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nitrendipine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Verapamil	◆	◆	◆	■	◆	◆	■	◆
Contraceptives/HRT								
Desogestrel (COC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Desogestrel (POP)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Drospirenone (COC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Drospirenone (HRT)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dydrogesterone (HRT)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Estradiol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ethinylestradiol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Etonogestrel (implant)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Etonogestrel (vaginal ring)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gestodene (COC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levonorgestrel (COC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levonorgestrel (emergency contraception)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levonorgestrel (HRT)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levonorgestrel (implant)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levonorgestrel (IUD)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levonorgestrel (POP)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Medroxyprogesterone (depot injection)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Medroxyprogesterone (oral)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Norelgestromin (patch)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Norethisterone [Norethindrone] (COC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Norethisterone [Norethindrone] (HRT)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Norethisterone [Norethindrone] (IM depot)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Norethisterone [Norethindrone] (POP)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Norgestimate (COC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Norgestrel (COC)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Norgestrel (HRT)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ulipristal	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cytotoxics								
Anastrozole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Asparaginase	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	◆
Bexarotene	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bleomycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bortezomib	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	■
Capecitabine	◆	■	■	■	■	■	■	■
Carboplatin	◆	■	◆	◆	■	■	■	■
Chlorambucil	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Cisplatin	◆	■	■	■	■	■	■	■
Cyclophosphamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Cytarabine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Dacarbazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Dactinomycin	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	■
Dasatinib	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Daunorubicin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Docetaxel	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	■
Doxorubicin	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	■
Droloxifene	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Epirubicin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Erlotinib	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Estramustine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Etoposide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Everolimus	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Exemestane	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fludarabine	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	■
Fluorouracil	◆	■	■	■	■	■	■	■
Formestane	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gefitinib	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gemcitabine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Ifosfamide	◆	◆	◆	■	◆	◆	■	■
Imatinib	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	■
Irinotecan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Lapatinib	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Letrozole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

	ABC	ddI	FTC	F/TAF	3TC	d4T	TDF	ZDV
Cytotoxics (continued)								
Mercaptopurine	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	■
Mesna	◆	◆	◆	◆	◆	■	△	◆
Methotrexate	◆	■	◆	◆	◆	■	■	■
Mitoxantrone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Nilotinib	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxaliplatin	◆	■	◆	◆	△	■	■	■
Paclitaxel	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Pazopanib	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Procarbazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Rituximab	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Sorafenib	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sunitinib	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tamoxifen	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Temsirolimus	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Topotecan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Toremifene	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Vinblastine	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	■
Vincristine	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	■
Vorinostat	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Erectile Dysfunctional Agents								
Sildenafil (Erectile Dysfunction)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tadalafil (Erectile Dysfunction)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Vardenafil	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gastrointestinal Agents								
Alosetron	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Aluminium hydroxide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antacids	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bisacodyl	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cimetidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cisapride	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Esomeprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Famotidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lactulose	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lansoprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Loperamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mesalazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Omeprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pantoprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Prucalopride	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rabeprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ranitidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Senna	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gastrointestinal Agents (anti-emetics)								
Aprepitant	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dolasetron	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Domperidone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dronabinol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Granisetron	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Metoclopramide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ondansetron	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Prochlorperazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Herbals/Supplements/Vitamins								
African potato	◆	◆	◆	■	◆	◆	■	◆
Aloe vera	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ascorbic Acid (Vitamin C)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cat's claw (Uncaria tomentosa)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Colecalciferol (vitamin D3)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cubeb pepper (Piper cubeba)	◆	◆	◆	■	◆	◆	■	◆
Cyanocobalamin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Echinacea	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Eucalyptus globulus	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Folic acid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Garlic	◆	◆	◆	■	◆	◆	■	◆
Ginger (Zinigiber officinale)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ginkgo biloba	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Goldenseal root (Hydrastis canadensis)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Grapefruit juice	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Hops (Humulus lupulus)	◆	◆	◆	■	◆	◆	■	◆
Inula racemosa	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Iodine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Iron supplements	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Liquorice (Glycyrrhiza glabra)	◆	◆	◆	△	◆	◆	■	◆
Malabar nut tree	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Menthol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Milk thistle	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nicotinamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Phytomenadione (vitamin K)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pyridoxine (vitamin B6)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Quercetin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Retinol (vitamin A)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Riboflavin (vitamin B2)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Saw palmetto (Serenoa repens)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Seville orange juice	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
St John's Wort	◆	◆	◆	●	◆	◆	◆	◆
Thiamine (vitamin B1)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Turmeric (Curcuma longa)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Valerian	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Vitamin E	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

For personal use only. Not for distribution. *For personal use only. Not for distribution.* *For personal use only. Not for distribution.*

Key to abbreviations

ABC	Abacavir (Ziagen®)
ddI	Didanosine (Videx®, Videx-EC®)
FTC	Emtricitabine (Emtriva®)
F/TAF	Emtricitabine + Tenofovir alafenamide (Descovy®)
3TC	Lamivudine (Epivir®)
d4T	Stavudine (Zerit®)
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate (Viread®)
ZDV	Zidovudine (Retrovir®)

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
△	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected
✦	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur

Where advice differs between countries, and/or between boosted and unboosted regimens, the charts reflect the more cautious option.

© Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool

Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF

We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly exclude liability for errors, omissions or inaccuracies to the fullest extent permitted by law.

doi:10.6342/NTU201802894

Interactions with NRTIs

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

	ABC	ddI	FTC	F/TAF	3TC	d4T	TDF	ZDV
Hypertension / Heart Failure Agents								
Aliskiren	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ambrisentan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Amiloride	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bendroflumethiazide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bosentan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Candesartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Captopril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Chlortalidone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cilazapril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clonidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Digoxin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dopamine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Doxazosin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Enalapril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Epoprostenol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Eprosartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Furosemide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	△	◆
Hydralazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Hydrochlorothiazide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Iloprost	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Indapamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Irbesartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Isosorbide dinitrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ivabradine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Labetalol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lacidipine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lercanidipine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lisinopril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Losartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Macitentan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Methyldopa	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	■
Metolazone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Olmesartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Perindopril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Prazosin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Quinapril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ramipril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ranolazine	◆	◆	◆	■	◆	◆	■	◆
Riociguat	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sacubitril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	△	◆
Selexipag	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sildenafil (PAH)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sodium nitroprusside	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Spironolactone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tadalafil (PAH)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Telmisartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Terazosin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Torasemide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Trandolapril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Treprostinil	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Valsartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Xipamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Illicit/Recreational								
Alcohol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Amphetamine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cannabis	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cocaine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ecstasy (MDMA)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
GHB (Gamma-hydroxybutyrate_	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Heroin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
LSD (Lysergic acid diethylamide)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mephedrone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Methamphetamine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Phencyclidine (PCP)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Poppers(Amyl nitrate)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Immune Modulators								
Hydroxyurea (Hydroxycarbamide)	■	●	■	■	■	●	■	■
Interferon alpha	■	■	■	■	■	■	■	■
Interleukin 2 (Aldesleukin)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Peginterferon alfa-2a	■	■	■	■	■	■	■	●
Immunosuppressants								
Anti-thymocyte globulin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Azathioprine	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	△
Basiliximab	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Belatacept	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ciclosporin	◆	◆	◆	■	◆	◆	■	◆
Mycophenolate	△	◆	◆	◆	◆	◆	■	△
Sirolimus	◆	◆	◆	◆	◆	◆	△	◆
Tacrolimus	◆	◆	◆	◆	◆	◆	△	◆
Lipid Lowering Agents								
Atorvastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bezafibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clofibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	△	◆
Ezetimibe	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fenofibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fish oils	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gemfibrozil	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lovastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pitavastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pravastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rosuvastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Simvastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

	ABC	ddI	FTC	F/TAF	3TC	d4T	TDF	ZDV
Other								
Acetazolamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Acitretin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Adrenaline (Epinephrine)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Alendronic Acid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Alfuzosin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Allopurinol	◆	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Atropine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Baclofen	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Biperiden	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Caffeine citrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Calcium	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Carbimazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Clomifene	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Colchicine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cyproterone acetate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Denosumab	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Disulfiram	△	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dutasteride	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Finasteride	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Flibanserin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Goserelin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ibandronic acid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Isotretinoin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Leuprorelin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levothyroxine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Magnesium	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mannitol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Methylphenidate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Modafinil	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Naftidrofuryl	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Naltrexone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Neostigmine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nicorandil	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Orlistat	△	△	△	△	△	△	△	△
Penicillamine	◆	■	◆	◆	◆	◆	■	■
Pentoxifylline	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pilocarpine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Potassium	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Probenecid	△	■	◆	◆	△	■	■	■
Propylthiouracil	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Protamine sulphate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pyridostigmine	◆	◆	△	△	△	■	△	◆
Strontium ranelate	△	△	△	△	△	△	△	△
Sulfasalazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Tamsulosin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Thalidomide	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	◆
Tranexamic acid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Varenicline	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Zoledronic acid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Overactive Bladder Agents								
Darifenacin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fesoterodine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mirabegron	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxybutynin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Solifenacin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tolterodine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Trospium	◆	◆	△	△	△	◆	◆	◆
Oxytocics								
Ergometrine (Ergonovine)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mifepristone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Misoprostol	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxytocin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Parkinsonism Agents								
Apomorphine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Benserazide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Carbidopa	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levodopa	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pramipexole	◆	◆	◆	◆	△	◆	◆	◆
Rasagiline	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ropinirole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Steroids								
Beclometasone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Betamethasone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Budesonide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clobetasol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dexamethasone	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fludrocortisone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluocinolone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluticasone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Hydrocortisone (oral)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Hydrocortisone (topical)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Megestrol acetate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Methylprednisolone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mometasone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nandrolone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxandrolone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Prednisolone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Prednisone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Stanazolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Testosterone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Triamcinolone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

For personal use only. Not for distribution. *For personal use only. Not for distribution.* *For personal use only. Not for distribution.*

Key to abbreviations

ABC	Abacavir (Ziagen®)
ddI	Didanosine (Videx®, Videx-EC®)
FTC	Emtricitabine (Emtriva®)
F/TAF	Emtricitabine + Tenofovir alafenamide (Descovy®)
3TC	Lamivudine (Epivir®)
d4T	Stavudine (Zerit®)
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate (Viread®)
ZDV	Zidovudine (Retrovir®)

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
△	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected
✦	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur

Where advice differs between countries, and/or between boosted and unboosted regimens, the charts reflect the more cautious option.

© Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool

Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF

We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly exclude

doi:10.6342/NTU201802894

Interactions with Entry & Integrase Inhibitors

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

	BIC/ F/TAF	DTG	E/C/F/ TAF	E/C/F/ TDF	MVC	RAL
Anaesthetics & Muscle Relaxants						
Alcuronium	■	■	△	△	◆	◆
Bupivacaine	◆	◆	■	■	◆	◆
Cisatracurium	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Desflurane	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dexmedetomidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Enflurane	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ephedrine	■	■	◆	◆	◆	◆
Halothane	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Isoflurane	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ketamine	◆	◆	■	■	◆	◆
Nitrous oxide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Propofol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rocuronium	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sevoflurane	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sufentanil	◆	◆	■	■	◆	◆
Suxamethonium (succinylcholine)	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tetracaine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Thiopental	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tizanidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Vecuronium	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Analgesics						
Alfentanil	◆	◆	■	■	◆	◆
Aspirin	◆	◆	◆	■	◆	◆
Buprenorphine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Celecoxib	◆	◆	◆	■	◆	◆
Codeine	◆	◆	△	△	◆	◆
Dextropropoxyphene	◆	◆	●	●	◆	◆
Diamorphine (diacetylmorphine)	◆	◆	■	■	◆	◆
Diclofenac	◆	◆	◆	■	◆	◆
Dihydrocodeine	◆	◆	△	△	◆	◆
Fentanyl	◆	◆	■	■	◆	◆
Hydrocodone	◆	◆	■	■	◆	◆
Hydromorphone	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ibuprofen	◆	◆	◆	■	◆	◆
Mefenamic acid	◆	◆	◆	■	◆	◆
Methadone	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Morphine	◆	◆	■	■	◆	◆
Naproxen	◆	◆	◆	■	◆	◆
Nimesulide	◆	◆	◆	■	◆	◆
Oxycodone	◆	◆	■	■	◆	◆
Paracetamol (Acetaminophen)	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pethidine (Meperidine)	◆	◆	△	△	◆	◆
Piroxicam	◆	◆	◆	■	◆	◆
Tramadol	◆	◆	△	△	◆	◆
Anthelmintics						
Albendazole	◆	◆	△	△	◆	◆
Diethylcarbamazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ivermectin	◆	◆	△	△	◆	◆
Levamisole (Ergamisol)	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mebendazole	◆	◆	■	■	◆	◆
Niclosamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxamniquine	◆	◆	△	△	◆	◆
Praziquantel	◆	◆	■	■	◆	◆
Pyrantel	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Suramin sodium	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Triclabendazole	◆	◆	△	△	△	◆
Antiarrhythmics						
Amiodarone	■	◆	●	●	◆	◆
Bepridil	◆	◆	■	■	◆	◆
Disopyramide	■	■	■	■	◆	◆
Dofetilide	●	●	●	●	◆	◆
Flecainide	◆	◆	■	■	◆	◆
Lidocaine (Lignocaine)	◆	◆	■	■	◆	◆
Mexiletine	◆	◆	■	■	◆	◆
Propafenone	◆	◆	■	■	◆	◆
Quinidine	■	◆	●	●	◆	◆
Antibacterials						
Amikacin	◆	◆	◆	■	◆	◆
Amoxicillin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ampicillin	△	◆	△	△	◆	◆
Azithromycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bedaquiline	◆	◆	■	■	◆	◆
Capreomycin	△	△	△	■	◆	◆
Cefalexin	◆	◆	◆	△	◆	◆
Cefazolin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cefixime	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cefotaxime	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ceftazidime	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ceftriaxone	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Chloramphenicol	◆	◆	△	△	△	◆
Ciprofloxacin	◆	◆	◆	◆	△	◆
Clarithromycin	■	◆	■	■	■	◆
Clavulanic acid	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clindamycin	◆	◆	■	■	◆	◆
Clofazimine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cloxacillin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cycloserine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dapsone	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Doxycycline	◆	◆	◆	◆	◆	◆

	BIC/ F/TAF	DTG	E/C/F/ TAF	E/C/F/ TDF	MVC	RAL
Antibacterials (continued)						
Ertapenem	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Erythromycin	◆	◆	■	■	■	◆
Ethambutol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ethionamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Flucloxacillin	△	◆	◆	△	△	◆
Gentamicin	◆	◆	◆	■	◆	◆
Imipenem/Cilastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Isoniazid	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Kanamycin	◆	◆	◆	■	◆	◆
Levofloxacin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Linezolid	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Meropenem	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Metronidazole	◆	◆	◆	◆	△	◆
Moxifloxacin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nitrofurantoin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ofloxacin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Para-aminosalicylic acid	△	◆	△	△	◆	◆
Penicillins	◆	◆	◆	△	◆	◆
Pyrazinamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rifabutin	●	◆	■	■	■	◆
Rifampicin	●	■	●	●	■	■
Rifapentine	●	■	●	●	■	■
Rifaximin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Spectinomycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Streptomycin	◆	◆	◆	■	◆	◆
Sulfadiazine	■	◆	■	■	◆	◆
Telithromycin	△	◆	■	■	■	◆
Tetracyclines	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	△	◆	△	△	◆	◆
Vancomycin	◆	◆	◆	■	◆	◆
Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic						
Acenocoumarol	◆	◆	■	■	◆	◆
Apixaban	◆	◆	●	●	◆	◆
Aspirin (anti-platelet)	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clopidogrel	◆	◆	■	■	◆	◆
Dabigatran	◆	◆	●	●	◆	◆
Dalteparin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dipyridamole	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Edoxaban	◆	◆	■	■	◆	◆
Eltrombopag	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Enoxaparin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fondaparinux	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Heparin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Phenprocoumon	◆	◆	■	■	◆	◆
Prasugrel	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rivaroxaban	◆	◆	●	●	◆	◆
Streptokinase	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ticagrelor	◆	◆	●	●	◆	◆
Warfarin	◆	◆	■	■	◆	◆
Anticonvulsants						
Carbamazepine	●	■	●	●	■	■
Clonazepam	◆	◆	■	■	◆	◆
Ethosuximide	◆	◆	■	■	◆	◆
Gabapentin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lacosamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lamotrigine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levetiracetam	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxcarbazepine	●	●	■	■	■	■
Phenobarbital (Phenobarbitone)	●	●	●	●	■	■
Phenytoin	●	●	●	●	■	■
Pregabalin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Topiramate	◆	◆	◆	■	◆	◆
Valproate (Divalproex)	■	■	■	■	◆	■
Vigabatrin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Zonisamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antidepressants						
Agomelatine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Amitriptyline	◆	◆	△	△	◆	◆
Bupropion	◆	◆	△	△	◆	◆
Citalopram	◆	◆	△	△	◆	◆
Clomipramine	◆	◆	■	■	◆	◆
Desipramine	◆	◆	△	△	◆	◆
Doxepin	◆	◆	△	△	◆	◆
Duloxetine	◆	◆	△	△	◆	◆
Escitalopram	◆	◆	△	△	◆	◆
Fluoxetine	◆	◆	△	△	◆	◆
Fluvoxamine	◆	◆	△	△	◆	◆
Imipramine	◆	◆	■	■	◆	◆
Lithium	◆	◆	◆	■	◆	◆
Maprotiline	◆	◆	△	△	◆	◆
Mianserin	◆	◆	△	△	◆	◆
Milnacipran	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mirtazapine	◆	◆	■	■	◆	◆
Nefazodone	△	◆	■	■	■	◆
Nortriptyline	◆	◆	△	△	◆	◆
Paroxetine	◆	◆	■	■	◆	◆
Phenelzine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Reboxetine	◆	◆	■	■	◆	◆
Sertraline	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tranylcypromine	◆	◆	■	■	◆	◆
Trazodone	◆	◆	■	■	◆	◆
Trimipramine	◆	◆	△	△	◆	◆
Venlafaxine	◆	◆	△	△	△	◆

For personal use only. Not for distribution. *For personal use only. Not for distribution.* *For personal use only. Not for distribution.*

Key to abbreviations

BIC/F/TAF	Bictegravir + Emtricitabine + Tenofovir alafenamide (Biktarvy®)
DTG	Dolutegravir (Tivicay®)
E/C/F/TAF	Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofovir alafenamide (Genvoya®)
E/C/F/TDF	Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate (Stribild®)
MVC	Maraviroc (Celsentri®, Selzentry®)
RAL	Raltegravir (Isentress®)

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
△	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected
✦	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur

Where advice differs between countries, and/or between boosted and unboosted regimens, the charts reflect the more cautious option.

© Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool
Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF
We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly exclude liability for errors, omissions or inaccuracies to the fullest extent permitted by law.

doi:10.6342/NTU201802894

Interactions with Entry & Integrase Inhibitors

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

	BIC/ F/TAF	DTG	E/C/F/ TAF	E/C/F/ TDF	MVC	RAL
Anti-diabetics						
Acarbose	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Empagliflozin	◆	◆	■	■	◆	◆
Exanatide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Glibenclamide (Glyburide)	◆	◆	■	■	◆	◆
Gliclazide	◆	◆	■	■	◆	◆
Glimepiride	◆	◆	■	■	◆	◆
Glipizide	◆	◆	■	■	◆	◆
Insulin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Linagliptin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Liraglutide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Metformin	■	■	■	■	◆	◆
Nateglinide	◆	◆	■	■	◆	◆
Pioglitazone	◆	◆	△	△	◆	◆
Repaglinide	◆	◆	■	■	◆	◆
Rosiglitazone	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Saxagliptin	◆	◆	■	■	◆	◆
Sitagliptin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tolbutamide	◆	◆	■	■	◆	◆
Vildagliptin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antifungals						
Amphotericin B	◆	◆	◆	■	◆	◆
Anidulafungin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Caspofungin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluconazole	◆	◆	△	△	◆	◆
Flucytosine	■	◆	■	■	◆	◆
Griseofulvin	■	◆	■	■	■	◆
Itraconazole	■	◆	■	■	■	◆
Ketoconazole	■	◆	■	■	■	◆
Miconazole	◆	◆	◆	◆	△	◆
Nystatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Posaconazole	△	◆	■	■	■	◆
Terbinafine	◆	◆	△	△	◆	◆
Voriconazole	△	◆	■	■	■	◆
Antihistamines						
Astemizole	◆	◆	●	●	◆	◆
Cetirizine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Chlorphenamine	◆	◆	△	△	◆	◆
Diphenhydramine	◆	◆	△	△	◆	◆
Fexofenadine	◆	◆	△	△	◆	◆
Levocetirizine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Loratadine	◆	◆	△	△	◆	◆
Promethazine	◆	◆	△	△	◆	◆
Terfenadine	◆	◆	●	●	◆	◆
Antimigraine Agents						
Almotriptan	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dihydroergotamine	◆	◆	●	●	△	◆
Ergotamine	◆	◆	●	●	△	◆
Rizatriptan	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sumatriptan	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antiprotozoals						
Amodiaquine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Artemisinin	△	◆	■	■	△	◆
Atovaquone	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Benznidazole	◆	◆	✦	✦	◆	◆
Chloroquine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Diloxanide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Eflornithine	△	◆	△	△	◆	◆
Halofantrine	◆	◆	●	●	◆	◆
Lumefantrine	◆	◆	■	■	◆	◆
Mefloquine	◆	◆	■	■	◆	◆
Meglumine antimoniate	◆	◆	◆	■	◆	◆
Melarsoprol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Miltefosine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nifurtimox	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Paromomycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pentamidine	◆	◆	◆	■	◆	◆
Primaquine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Proguanil	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pyrimethamine	△	◆	△	△	◆	◆
Quinine	◆	◆	■	■	△	◆
Sodium stibogluconate	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sulfadoxine	△	◆	△	△	◆	◆

	BIC/ F/TAF	DTG	E/C/F/ TAF	E/C/F/ TDF	MVC	RAL
Antipsychotics/Neuroleptics						
Amisulpride	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Aripiprazole	◆	◆	■	■	◆	◆
Asenapine	◆	◆	△	△	◆	◆
Chlorpromazine	◆	◆	△	△	◆	◆
Clozapine	◆	◆	■	■	◆	◆
Fluphenazine	◆	◆	△	△	◆	◆
Haloperidol	◆	◆	△	△	△	◆
Iloperidone	◆	◆	■	■	◆	◆
Levomepromazine	◆	◆	△	△	◆	◆
Olanzapine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Paliperidone	◆	◆	△	△	◆	◆
Perazine	◆	◆	■	■	◆	◆
Periciazine	◆	◆	△	△	◆	◆
Perphenazine	◆	◆	△	△	◆	◆
Pimozide	◆	◆	●	●	◆	◆
Pipotiazine	◆	◆	△	△	◆	◆
Quetiapine	◆	◆	●	●	◆	◆
Risperidone	◆	◆	■	■	◆	◆
Sulpiride	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Thioridazine	◆	◆	△	△	◆	◆
Tiapride	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ziprasidone	◆	◆	■	■	◆	◆
Zotepine	◆	◆	■	■	◆	◆
Zuclopenthixol	◆	◆	■	■	◆	◆
Antivirals						
Aciclovir	◆	◆	◆	■	◆	◆
Adefovir	●	◆	●	●	◆	◆
Amantadine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Boceprevir	●	◆	●	■	■	◆
Cidofovir	◆	◆	◆	■	◆	◆
Daclatasvir	◆	◆	■	■	◆	◆
Elbasvir/Grazoprevir	◆	◆	●	●	◆	◆
Entecavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Famciclovir	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Foscarnet	◆	◆	◆	■	◆	◆
Ganciclovir	◆	◆	◆	■	◆	◆
Glecaprevir/Pibrentasvir	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ledipasvir/Sofosbuvir	◆	◆	◆	■	■	◆
Ombitasvir/Paritaprevir/r	■	◆	●	●	■	◆
Ombitasvir/Paritaprevir/r + Dasabuvir	■	◆	●	●	■	◆
Oseltamivir	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ribavirin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rimantadine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Simeprevir	◆	◆	●	●	◆	◆
Sofosbuvir	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sofosbuvir/Velpatasvir	◆	◆	◆	■	◆	◆
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	◆	◆	◆	■	◆	◆
Telaprevir	●	◆	●	◆	■	◆
Telbivudine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Valaciclovir	◆	◆	◆	■	◆	◆
Zanamivir	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Anxiolytics/Hypnotics/ Sedatives						
Alprazolam	◆	◆	■	■	◆	◆
Bromazepam	◆	◆	△	△	◆	◆
Buspirone	◆	◆	■	■	◆	◆
Chlordiazepoxide	◆	◆	■	■	◆	◆
Clorazepate	◆	◆	■	■	◆	◆
Diazepam	◆	◆	■	■	◆	◆
Estazolam	◆	◆	■	■	◆	◆
Flunitrazepam	◆	◆	■	■	◆	◆
Flurazepam	◆	◆	■	■	◆	◆
Hydroxyzine	◆	◆	■	■	◆	◆
Lorazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lormetazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Midazolam (oral)	◆	◆	●	●	◆	◆
Midazolam (parenteral)	◆	◆	■	■	◆	◆
Oxazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Temazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Triazolam	◆	◆	●	●	◆	◆
Zaleplon	◆	◆	△	△	◆	◆
Zolpidem	◆	◆	■	■	◆	◆
Zopiclone	◆	◆	■	■	◆	◆
Beta Blockers						
Atenolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bisoprolol	◆	◆	△	△	◆	◆
Carvedilol	◆	◆	△	△	◆	◆
Metoprolol	◆	◆	△	△	◆	◆
Nebivolol	◆	◆	△	△	◆	◆
Oxprenolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pindolol	◆	◆	△	△	◆	◆
Propranolol	◆	◆	△	△	◆	◆
Timolol	◆	◆	△	△	△	◆

For personal use only. Not for distribution. *For personal use only. Not for distribution.* *For personal use only. Not for distribution.*

Key to abbreviations

BIC/F/TAF	Bictegravir + Emtricitabine + Tenofovir alafenamide (Biktarvy®)
DTG	Dolutegravir (Tivicay®)
E/C/F/TAF	Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofovir alafenamide (Genvoya®)
E/C/F/TDF	Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate (Stribild®)
MVC	Maraviroc (Celsentri®, Selzentry®)
RAL	Raltegravir (Isentress®)

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
△	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected
✦	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur

Where advice differs between countries, and/or between boosted and unboosted regimens, the charts reflect the more cautious option.

© Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool
Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF
We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly exclude

doi:10.6342/NTU201802894

Interactions with Entry & Integrase Inhibitors

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

	BIC/ F/TAF	DTG	E/C/F/ TAF	E/C/F/ TDF	MVC	RAL
Bronchodilators						
Aclidinium bromide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Aminophylline	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Formoterol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Glycopyrronium bromide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Indacaterol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ipratropium bromide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Montelukast	◆	◆	△	△	◆	◆
Olodaterol	◆	◆	△	△	◆	◆
Roflumilast	◆	◆	△	△	◆	◆
Salbutamol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Salmeterol	◆	◆	■	■	◆	◆
Theophylline	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tiotropium bromide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Umeclidinium bromide	◆	◆	△	△	◆	◆
Vilanterol	◆	◆	△	△	◆	◆
Calcium Channel Blockers						
Amlodipine	◆	◆	■	■	◆	◆
Diltiazem	△	◆	■	■	■	◆
Felodipine	◆	◆	■	■	◆	◆
Nicardipine	◆	◆	■	■	■	◆
Nifedipine	◆	◆	■	■	◆	◆
Nisoldipine	◆	◆	■	■	◆	◆
Nitrendipine	◆	◆	■	■	◆	◆
Verapamil	■	◆	■	■	■	◆
Contraceptives/HRT						
Desogestrel (COC)	◆	◆	△	△	◆	◆
Desogestrel (POP)	◆	◆	△	△	◆	◆
Drospirenone (COC)	◆	◆	△	△	◆	◆
Drospirenone (HRT)	◆	◆	■	■	◆	◆
Dydrogesterone (HRT)	◆	◆	■	■	◆	◆
Estradiol	◆	◆	■	■	◆	◆
Ethinylestradiol	◆	◆	■	■	◆	◆
Etonogestrel (implant)	◆	◆	△	△	◆	◆
Etonogestrel (vaginal ring)	◆	◆	■	■	◆	◆
Gestodene (COC)	◆	◆	△	△	◆	◆
Levonorgestrel (COC)	◆	◆	△	△	◆	◆
Levonorgestrel (emergency contraception)	◆	◆	△	△	◆	◆
Levonorgestrel (HRT)	◆	◆	■	■	◆	◆
Levonorgestrel (implant)	◆	◆	△	△	◆	◆
Levonorgestrel (IUD)	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levonorgestrel (POP)	◆	◆	△	△	◆	◆
Medroxyprogesterone (depot injection)	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Medroxyprogesterone (oral)	◆	◆	■	■	◆	◆
Norelgestromin (patch)	◆	◆	△	△	◆	◆
Norethisterone [Norethindrone] (COC)	◆	◆	△	△	◆	◆
Norethisterone [Norethindrone] (HRT)	◆	◆	■	■	◆	◆
Norethisterone [Norethindrone] (IM depot)	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Norethisterone [Norethindrone] (POP)	◆	◆	△	△	◆	◆
Norgestimate (COC)	◆	◆	△	△	◆	◆
Norgestrel (COC)	◆	◆	△	△	◆	◆
Norgestrel (HRT)	◆	◆	■	■	◆	◆
Ulipristal	◆	◆	△	△	◆	◆
Cytotoxics						
Anastrozole	◆	◆	■	■	◆	◆
Asparaginase	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bexarotene	■	◆	■	■	■	◆
Bleomycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bortezomib	◆	◆	■	■	◆	◆
Capecitabine	■	◆	■	■	◆	◆
Carboplatin	◆	◆	◆	■	◆	◆
Chlorambucil	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cisplatin	■	◆	■	■	◆	◆
Cyclophosphamide	◆	◆	■	■	◆	◆
Cytarabine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dacarbazine	◆	◆	◆	■	◆	◆
Dactinomycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dasatinib	◆	◆	■	■	△	◆
Daunorubicin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Docetaxel	◆	◆	■	■	■	◆
Doxorubicin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Droloxifene	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Epirubicin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Erlotinib	◆	◆	■	■	◆	◆
Estramustine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Etoposide	◆	◆	■	■	◆	◆
Everolimus	◆	◆	■	■	◆	◆
Exemestane	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fludarabine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluorouracil	■	◆	■	■	◆	◆
Formestane	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gefitinib	◆	◆	■	■	◆	◆
Gemcitabine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ifosfamide	■	◆	■	■	■	◆
Imatinib	◆	◆	■	■	■	◆
Irinotecan	◆	◆	■	■	◆	◆
Lapatinib	◆	◆	■	■	△	◆
Letrozole	◆	◆	■	■	◆	◆

	BIC/ F/TAF	DTG	E/C/F/ TAF	E/C/F/ TDF	MVC	RAL
Cytotoxics (continued)						
Mercaptopurine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mesna	◆	◆	◆	△	◆	◆
Methotrexate	◆	◆	◆	■	◆	◆
Mitoxantrone	◆	◆	■	■	◆	◆
Nilotinib	■	◆	■	■	△	◆
Oxaliplatin	■	■	◆	■	◆	◆
Paclitaxel	■	■	■	■	■	■
Pazopanib	◆	◆	■	■	△	◆
Procarbazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rituximab	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sorafenib	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sunitinib	◆	◆	■	■	◆	◆
Tamoxifen	■	◆	■	■	■	◆
Temsirolimus	◆	◆	■	■	△	◆
Topotecan	◆	◆	■	■	◆	◆
Toremifene	◆	◆	■	■	◆	◆
Vinblastine	■	■	■	■	■	■
Vincristine	◆	◆	■	■	◆	◆
Vorinostat	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Erectile Dysfunctional Agents						
Sildenafil (Erectile Dysfunction)	◆	◆	■	■	◆	◆
Tadalafil (Erectile Dysfunction)	◆	◆	■	■	◆	◆
Vardenafil	◆	◆	■	■	◆	◆
Gastrointestinal Agents						
Alosetron	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Aluminium hydroxide	■	■	■	■	◆	■
Antacids	■	■	■	■	◆	■
Bisacodyl	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cimetidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cisapride	◆	◆	●	●	◆	◆
Esomeprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Famotidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lactulose	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lansoprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Loperamide	◆	◆	■	■	◆	◆
Mesalazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Omeprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pantoprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Prucalopride	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rabeprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ranitidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Senna	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gastrointestinal Agents (anti-emetics)						
Aprepitant	◆	◆	■	■	△	◆
Dolasetron	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Domperidone	◆	◆	●	●	◆	◆
Dronabinol	◆	◆	△	△	◆	◆
Granisetron	◆	◆	■	■	◆	◆
Metoclopramide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ondansetron	◆	◆	△	△	◆	◆
Prochlorperazine	◆	◆	△	△	◆	◆
Herbals/Supplements/Vitamins						
African potato	■	■	■	■	■	■
Aloe vera	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ascorbic Acid (Vitamin C)	■	■	■	■	◆	■
Cat's claw (Uncaria tomentosa)	◆	◆	■	■	■	◆
Colecalciferol (vitamin D3)	■	■	■	■	◆	■
Cubeb pepper (Piper cubeba)	◆	◆	■	■	△	◆
Cyanocobalamin	■	■	■	■	◆	■
Echinacea	△	◆	◆	◆	△	◆
Eucalyptus globulus	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Folic acid	■	■	■	■	◆	■
Garlic	■	■	■	■	■	◆
Ginger (Zinigiber officinale)	◆	◆	◆	◆	△	◆
Ginkgo biloba	△	△	◆	◆	△	◆
Goldenseal root (Hydrastis canadensis)	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Grapefruit juice	◆	◆	◆	◆	△	◆
Hops (Humulus lupulus)	■	■	■	■	■	◆
Inula racemosa	◆	◆	◆	◆	△	◆
Iodine	■	■	■	■	◆	■
Iron supplements	■	■	■	■	◆	■
Liquorice (Glycyrrhiza glabra)	△	△	■	■	△	△
Malabar nut tree	■	■	■	■	■	■
Menthol	◆	◆	◆	◆	△	◆
Milk thistle	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nicotinamide	■	■	■	■	◆	■
Phytomenadione (vitamin K)	■	■	■	■	◆	■
Pyridoxine (vitamin B6)	■	■	■	■	◆	■
Quercetin	◆	◆	■	■	■	◆
Retinol (vitamin A)	■	■	■	■	◆	■
Riboflavin (vitamin B2)	■	■	■	■	◆	■
Saw palmetto (Serenoa repens)	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Seville orange juice	◆	◆	◆	◆	△	◆
St John's Wort	●	●	●	●	●	■
Thiamine (vitamin B1)	■	■	■	■	◆	■
Turmeric (Curcuma longa)	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Valerian	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Vitamin E	■	■	■	■	◆	■

For personal use only. Not for distribution. *For personal use only. Not for distribution.* *For personal use only. Not for distribution.*

Key to abbreviations

BIC/F/TAF	Bictegravir + Emtricitabine + Tenofovir alafenamide (Biktarvy®)
DTG	Dolutegravir (Tivicay®)
E/C/F/TAF	Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofovir alafenamide (Genvoya®)
E/C/F/TDF	Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate (Stribild®)
MVC	Maraviroc (Celsentri®, Selzentry®)
RAL	Raltegravir (Isentress®)

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
△	Potential interaction likely to be of weak intensity, Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected
✦	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur

Where advice differs between countries, and/or between boosted and unboosted regimens, the charts reflect the more cautious option.

© Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool
Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF
We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly exclude liability for errors, omissions or inaccuracies to the fullest extent permitted by law.

doi:10.6342/NTU201802894

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

	BIC/ F/TAF	DTG	E/C/F/ TAF	E/C/F/ TDF	MVC	RAL
Hypertension / Heart Failure Agents						
Aliskiren	◆	◆	●	●	◆	◆
Ambrisentan	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Amiloride	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bendroflumethiazide	◆	◆	✦	✦	◆	◆
Bosentan	△	△	■	■	■	◆
Candesartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Captopril	◆	◆	◆	■	◆	◆
Chlortalidone	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cilazapril	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clonidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Digoxin	◆	◆	■	■	◆	◆
Dopamine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Doxazosin	◆	◆	■	■	◆	◆
Enalapril	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Epoprostenol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Eprosartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Furosemide	◆	◆	◆	△	◆	◆
Hydralazine	◆	◆	◆	■	△	◆
Hydrochlorothiazide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Iloprost	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Indapamide	◆	◆	■	■	◆	◆
Irbesartan	◆	◆	△	△	◆	◆
Isosorbide dinitrate	◆	◆	■	■	△	◆
Ivabradine	◆	◆	●	●	◆	◆
Labetalol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lacidipine	◆	◆	■	■	◆	◆
Lercanidipine	◆	◆	●	●	◆	◆
Lisinopril	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Losartan	◆	◆	△	△	◆	◆
Macitentan	◆	◆	■	■	◆	◆
Methyldopa	◆	◆	◆	◆	△	◆
Metolazone	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Olmesartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Perindopril	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Prazosin	◆	◆	■	■	◆	◆
Quinapril	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ramipril	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ranolazine	■	◆	●	●	■	◆
Riociguat	◆	◆	■	■	◆	◆
Sacubitril	◆	◆	◆	△	△	◆
Selexipag	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sildenafil (PAH)	◆	◆	●	●	◆	◆
Sodium nitroprusside	◆	◆	◆	◆	△	◆
Spironolactone	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tadalafil (PAH)	◆	◆	■	■	◆	◆
Telmisartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Terazosin	◆	◆	■	■	◆	◆
Torasemide	◆	◆	△	△	◆	◆
Trandolapril	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Treprostinil	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Valsartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Xipamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Illicit/Recreational						
Alcohol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Amphetamine	◆	◆	■	■	◆	◆
Cannabis	◆	◆	△	△	◆	◆
Cocaine	◆	◆	■	■	◆	◆
Ecstasy (MDMA)	◆	◆	■	■	◆	◆
GHB (Gamma-hydroxybutyrate_	◆	◆	■	■	◆	◆
Heroin	◆	◆	■	■	◆	◆
LSD (Lysergic acid diethylamide)	◆	◆	■	■	◆	◆
Mephedrone	◆	◆	■	■	◆	◆
Methamphetamine	◆	◆	■	■	◆	◆
Phencyclidine (PCP)	◆	◆	■	■	◆	◆
Poppers(Amyl nitrate)	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Immune Modulators						
Hydroxyurea (Hydroxycarbamide)	■	◆	■	■	◆	◆
Interferon alpha	■	◆	■	■	◆	◆
Interleukin 2 (Aldesleukin)	◆	◆	◆	■	◆	◆
Peginterferon alfa-2a	■	◆	■	■	◆	◆
Immunosuppressants						
Anti-thymocyte globulin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Azathioprine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Basiliximab	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Belatacept	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ciclosporin	■	◆	■	■	△	◆
Mycophenolate	◆	◆	◆	■	◆	◆
Sirolimus	◆	◆	■	■	◆	◆
Tacrolimus	◆	◆	■	■	◆	◆
Lipid Lowering Agents						
Atorvastatin	◆	◆	■	■	◆	◆
Bezafibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clofibrate	◆	◆	◆	△	◆	◆
Ezetimibe	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fenofibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fish oils	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvastatin	◆	◆	■	■	◆	◆
Gemfibrozil	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lovastatin	◆	◆	●	●	◆	◆
Pitavastatin	◆	◆	△	△	◆	◆
Pravastatin	◆	◆	■	■	◆	◆
Rosuvastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Simvastatin	◆	◆	●	●	◆	◆

	BIC/ F/TAF	DTG	E/C/F/ TAF	E/C/F/ TDF	MVC	RAL
Other						
Acetazolamide	◆	◆	◆	■	◆	◆
Acitretin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Adrenaline (Epinephrine)	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Alendronic Acid	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Alfuzosin	◆	◆	●	●	◆	◆
Allopurinol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Atropine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Baclofen	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Biperiden	◆	◆	✦	✦	◆	◆
Caffeine citrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Calcium	■	■	■	■	◆	■
Carbimazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clomifene	◆	◆	△	△	◆	◆
Colchicine	◆	◆	■	■	◆	◆
Cyproterone acetate	◆	◆	■	■	◆	◆
Denosumab	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Disulfiram	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dutasteride	◆	◆	■	■	◆	◆
Finasteride	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Flibanserin	◆	◆	●	●	△	◆
Goserelin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ibandronic acid	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Isotretinoin	◆	◆	■	■	◆	◆
Leuprorelin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levothyroxine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Magnesium	■	■	■	■	◆	■
Mannitol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Methylphenidate	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Modafinil	△	◆	■	■	■	◆
Naftidrofuryl	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Naltrexone	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Neostigmine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nicorandil	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Orlistat	△	△	△	△	△	△
Penicillamine	◆	◆	◆	■	◆	◆
Pentoxifylline	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pilocarpine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Potassium	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Probenecid	◆	◆	◆	■	◆	◆
Propylthiouracil	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Protamine sulphate	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pyridostigmine	△	△	△	△	◆	◆
Strontium ranelate	■	■	■	■	△	■
Sulfasalazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tamsulosin	◆	◆	■	■	◆	◆
Thalidomide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Tranexamic acid	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Varenicline	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Zoledronic acid	◆	◆	◆	■	◆	◆
Overactive Bladder Agents						
Darifenacin	◆	◆	●	●	◆	◆
Fesoterodine	◆	◆	■	■	◆	◆
Mirabegron	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxybutnin	◆	◆	■	■	◆	◆
Solifenacin	◆	◆	■	■	◆	◆
Tolterodine	◆	◆	■	■	◆	◆
Trospium	△	◆	△	△	◆	◆
Oxytocics						
Ergometrine (Ergonovine)	◆	◆	●	●	◆	◆
Mifepristone	◆	◆	△	△	◆	◆
Misoprostol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oxytocin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Parkinsonism Agents						
Apomorphine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Benserazide	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Carbidopa	◆	◆	■	■	◆	◆
Levodopa	◆	◆	■	■	◆	◆
Pramipexole	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rasagiline	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ropinirole	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Steroids						
Beclometasone	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Betamethasone	■	◆	■	■	■	◆
Budesonide	◆	◆	●	●	◆	◆
Clobetasol	◆	◆	■	■	◆	◆
Dexamethasone	■	◆	■	■	■	◆
Fludrocortisone	◆	◆	■	■	◆	◆
Fluocinolone	◆	◆	■	■	◆	◆
Fluticasone	◆	◆	●	●	◆	◆
Hydrocortisone (oral)	◆	◆	■	■	◆	◆
Hydrocortisone (topical)	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Megestrol acetate	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Methylprednisolone	◆	◆	■	■	◆	◆
Mometasone	◆	◆	●	●	◆	◆
Nandrolone	◆	◆	✦	✦	◆	◆
Oxandrolone	◆	◆	✦	✦	◆	◆
Prednisolone	◆	◆	■	■	◆	◆
Prednisone	◆	◆	■	■	◆	◆
Stanazolol	◆	◆	■	■	◆	◆
Testosterone	◆	◆	■	■	◆	◆
Triamcinolone	◆	◆	●	●	◆	◆

For personal use only. Not for distribution. *For personal use only. Not for distribution.* *For personal use only. Not for distribution.*

Key to abbreviations

BIC/F/TAF	Bictegravir + Emtricitabine + Tenofovir alafenamide (Biktarvy®)
DTG	Dolutegravir (Tivicay®)
E/C/F/TAF	Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofovir alafenamide (Genvoya®)
E/C/F/TDF	Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate (Stribild®)
MVC	Maraviroc (Celsentri®, Selzentry®)
RAL	Raltegravir (Isentress®)

Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
△	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected
✦	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur

Where advice differs between countries, and/or between boosted and unboosted regimens, the charts reflect the more cautious option.

© Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool
Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF
We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly exclude liability for errors, omissions or inaccuracies to the fullest extent permitted by law.

doi:10.6342/NTU201802894

個案報告表（Case report form）

Demographics

Chart number：_____ Date of birth：_____(year)/____(month)/_____(day)

Gender：Male/female Height：_____cm Weight：_____kg BMI：_____kg/m^2

Date of HIV diagnosis：_____(year)/____(month)/_____(day) Inpatient：Yes/no

Risk group of HIV infection：MSM/bisexual/heterosexual/IDU Drinking：Yes/no

Smoking：Yes/no Substance abuse：Yes/no Drug allergy：_____

HBV positive：Yes/no HCV positive：Yes/no Syphilis：Yes/no

Prior hospitalization：Yes/no Prior hospitalization reason：HIV/AIDS-related/other

Laboratory data

CD4：_____cells/mm^3 HIV RNA：_____copies/mL Hemoglobin：_____mg/dL

Platelet：_____10^3/mm^3 AST：_____U/L ALT：_____U/L Scr：_____mg/dL

Clcr：_____min/mL Cholesterol：_____mg/dL Triglyceride：_____mg/dL

Glucose：_____mg/dL

AIDS：Yes/no

☐ CD4 <200 cells/mm^3 ☐ *P. jirovecii* pneumonia ☐ Tuberculosis

☐ CMV disease ☐ *M. avium* complex infection

☐ Other AIDS condition：_____

Other underlying disease/comorbidity

☐ Candidiasis, oral ☐ Cardiovascular disease ☐ Metabolic disease

☐ Gastrointestinal disease ☐ Respiratory disease ☐ Renal disease

☐ Malignancy ☐ Psychiatric disease：Anxiety/depression/insomnia/other

☐ Other infection：_____

doi:10.6342/NTU201802894

Drug use

First HAART regimen：EFV-/RPV-/DTG-based

☐ STR ☐ Multiple-tablet regimen：_____

Date of initiation：_____(year)/____(month)/_____(day)

Date of discontinuation：_____(year)/____(month)/_____(day)

Discontinuation at the end of the follow-up：Yes/no

☐ ADR ☐ Other reason ☐ Loss to follow-up

ADR leading to DC：Yes/no

☐ Hypersensitivitty ☐ Neuropsychiatric disorders：nervous system/psychiatric

☐ Gastrointeistnal disorder ☐ Other：_____

Subsequent HAART regimen：EFV-/RPV-/DTG-/EVG-based/other

Drug interactions

Concomitant medication：_____ Level：Do not coadminister/potential interaction

First date of the interaction：_____(year)/____(month)/_____(day)

Number of different drug interactions：0/1/2/3+

Immuno-virologic data of DTG user

Variable	Date (year/month/day)	CD4 (cells/mm^3)	HIV RNA (copies/mL)
Prior ART	_____/_____/_____	_____	_____
1st month	_____/_____/_____	_____	_____
4th month	_____/_____/_____	_____	_____
7th month	_____/_____/_____	_____	_____
10th month	_____/_____/_____	_____	_____
12th month	_____/_____/_____	_____	_____

doi:10.6342/NTU201802894

Adverse events during DTG-containing regimens use

Date of adverse event：_____(year)/____(month)/_____(day)　Onset：_____(days)

Common terminology criteria for adverse events：system organ class

☐ Skin and subcutaneous tissue disorders　☐ Psychiatric disorders

☐ Musculoskeletal and connective tissue disorders　☐ Gastrointestinal disorders

☐ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders　☐ Infections and infestations

☐ Metabolism and nutrition disorders　☐ Immune system disorders

☐ Nervous system disorders　☐ Investigations

☐ Ear and labyrinth disorders　☐ Renal and urinary disorders

☐ Cardiac disorders　☐ Other：_____

☐ General disorders and administration site conditions

Specific adverse events：_____　Follow-up：Improved/stationary/ deteriorated

Laboratory abnormalities

Variable	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	No elevation	No data
Scr	☐	☐	☐	☐	☐	☐
T-bil	☐	☐	☐	☐	☐	☐
AST	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ALT	☐	☐	☐	☐	☐	☐
CPK	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Cholesterol	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Triglyceride	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Glucose	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Naranjo scale：Doubtful/possible/probable/definite

doi:10.6342/NTU201802894