

长效抗 HIV 药物临床应用专家共识

李凌华¹, 蔡琳², 陈雅红³, 丁海波⁴, 高勇⁵, 靳娟⁶, 李侠⁷, 黎彦君⁸, 刘晨帆⁹, 刘俊¹⁰, 刘敏¹¹, 刘新华¹, 龙海¹², 吕玮¹³, 马萍¹⁴, 阮连国¹⁵, 师金川¹⁶, 覃善芳¹⁷, 王立静¹⁸, 王敏¹⁹, 魏洪霞²⁰, 吴彪²¹, 辛晓丽²², 熊玉红²³, 徐光勇²⁴, 杨莹²⁵, 岳建军²⁶, 张彤²⁷, 赵红心²⁸, 周泐²⁹, 朱彪³⁰, 邹美银³¹, 张福杰²⁸

(1. 广州医科大学附属市八医院, 广州 510440; 2. 成都市公共卫生临床医疗中心, 成都 610066; 3. 福建医科大学孟超肝胆医院, 福州 350025; 4. 中国医科大学附属第一医院, 沈阳 110001; 5. 中国科学技术大学附属第一医院, 合肥 230002; 6. 西安市第八医院, 西安 710061; 7. 云南省传染病医院, 昆明 650399; 8. 南宁市第四人民医院, 南宁 530002; 9. 山东省公共卫生临床中心, 济南 250132; 10. 昆明市第三人民医院, 昆明 650041; 11. 重庆市公共卫生医疗救治中心, 重庆 400036; 12. 贵阳市公共卫生救治中心, 贵阳 550004; 13. 北京协和医院, 北京 100730; 14. 天津第二人民医院, 天津 300192; 15. 武汉市金银潭医院, 武汉 430048; 16. 浙江省杭州市西溪医院, 杭州 310023; 17. 广西壮族自治区胸科医院, 广西 柳州 545005; 18. 石家庄市第五医院, 石家庄 050024; 19. 长沙市第一医院, 长沙 410005; 20. 南京市第二医院/江苏省传染病医院, 南京 210037; 21. 海南省公共卫生临床中心, 海口 571129; 22. 沈阳市第六人民医院, 沈阳 110006; 23. 江西省胸科医院, 南昌 330008; 24. 青岛市第六人民医院, 山东 青岛 266033; 25. 河南省传染病医院, 郑州 450015; 26. 山西白求恩医院同济山西医院, 太原 030032; 27. 首都医科大学附属北京佑安医院, 北京 100069; 28. 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015; 29. 深圳市第三人民医院, 广东 深圳 518112; 30. 浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310009; 31. 南通市第三人民医院, 江苏 南通 226006)

关键词: 艾滋病病毒; 长效药物; 治疗; 预防; 专家共识

中图分类号: R 512.91; R 373.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-5662(2024)12-1230-10

艾滋病目前尚无治愈方法, 其主要治疗方案为联合抗反转录病毒治疗 (Combined Antiretroviral Therapy, cART)^[1]。HIV 感染者需终身接受治疗, 进而达到持续抑制病毒和改善免疫功能的作用。然而, 每日服药会导致患者用药负担重以及服药依从性差, 同时会加重心理负担^[2]。这些因素在一定程度上会增加治疗失败、病毒突变及耐药的风险^[3-5]。因此, 使用长效抗反转录病毒药物 (Long-Acting Antiretroviral Regimen, LA ARV regimen) (简称长效抗 HIV 药物), 以降低患者用药频率, 是临床治疗的需求之一。

长效抗 HIV 药物是抗 HIV 新药研发的热点及发展趋势, 在 cART 和预防 HIV 感染的应用中都发挥着重要作用。由于长效抗 HIV 药物用药间隔时间长, 能够有效改善患者的用药依从性和提高患者生活质量, 并且可以减轻每日口服用药导致的依从性焦虑、担心 HIV 感染身份被暴露及每日提醒 HIV 感染状态等社会心理问题。而长效抗 HIV 药物在降低用药频率等方面有较大优势, 有望成为每日服用抗 HIV 药

物方案的有益补充, 甚至可替代每日口服抗 HIV 药物方案。同时, 长效抗 HIV 药物应用于暴露前预防 (Pre-Exposure Prophylaxis, PrEP), 已经成为 HIV 预防领域的一个突破, 在预防效力、依从性及目标人群使用满意度等方面, 均较每日口服方案明显提高^[6-9]。

随着长效抗 HIV 药物陆续在中国获批上市, 我们应临床需求, 基于国内外指南、研究进展和临床用药经验制定本共识, 旨在为长效抗 HIV 药物的治疗及预防的规范化应用提供循证医学建议。

1 长效抗 HIV 药物介绍

目前已经在国内外上市的长效药物有卡替拉韦 (Cabotegravir, CAB)+利匹韦林 (Rilpivirine, RPV) 注射剂、注射用艾博韦泰 (Albuvirtide, ABT)、Lenacapavir (LEN) 注射剂、伊巴珠单抗 (Ibalizumab, IBA) 注射剂。其主要特点见表 1。

1.1 CAB+RPV CAB 是第二代整合酶抑制剂, 可抑制整合酶链转移过程从而抑制 HIV DNA 整合到宿主细胞基因组中。体外实验表明, CAB 对 HIV-1 亚型 B、M 组 HIV-1 临床分离株 (亚型 A、B、C、D、E、F、G、O) 和 HIV-2 临床分离株均具有活性^[10]。RPV 是 NNRTI, 通过非竞争性抑制 HIV-1 反转录酶 (Reverse transcriptase, RT) 而抑制 HIV-1 的复制。研究证明, RPV 对野生型 HIV-1、M 组 HIV-1 (亚型 A、B、

收稿日期: 2024-04-12; 修回日期: 2024-11-08

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC2304800, 南方医院), 广州市科技计划项目 (202201020285 李凌华, 2024A03 J0879 温春燕)

第一作者简介: 李凌华 (1974-), 女, 广东省梅州市人, 主要从事感染病研究工作。

通信作者: 张福杰, Email: treatment@chinaaids.cn

C、D、F、G、H)的主要分离株具有活性,但是对O组的主要分离株活性较低^[10]。CAB和RPV的特性支持将两者用作长效联合治疗,包括:1)具有不同的作用机制与耐药特征;2)CAB与RPV之间不存在药物相互作用;3)两种药物的口服剂型有助于启动治疗用于评估HIV感染者对其耐受性与安全性,也可用于桥接口服治疗^[11-12]。

CAB缓释注射用混悬液和RPV缓释注射用混悬液的组合注射方案是国际首个完整长效cART方案,已获得欧盟、美国、加拿大批准用于经治平稳转换的HIV感染者,并于2023年10月获得我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准上市^[13]。

单一的CAB缓释注射用混悬液,也于2021年12月获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,随后也分别在澳洲、欧盟、南非等国家和地区获批,成为全球首款用于PrEP的长效注射药物。

1.2 ABT ABT是HIV-1融合抑制剂,以gp41病毒膜蛋白为靶点,抑制病毒包膜与人体细胞膜的融合。ABT进入体内后,与白蛋白形成不可逆的1:1分子比稳定结合物,从而延长其体内的半衰期^[14]。体外试验证实,ABT对全球流行的HIV-1亚型A、B和C及目前中国流行的病毒亚型B'、CRF07_BC和CRF01_AE都有强大的抑制作用,而且对一些恩夫韦肽(T20)耐药的HIV-1变异株同样有效^[15]。体外诱导耐药试验显示,病毒传至第9代出现ABT的耐药,主要突变位点是Q40K、N126K和K144I;在Ⅲ期临床试验接受艾博韦泰治疗的受试者中,未检测到病毒发生与融合抑制剂相关的耐药突变^[16-17]。ABT的有效成分由34个天然氨基酸缩合而成,不影响肝细胞色素P450酶的活性,药物间相互作用(Drug-Drug Interaction, DDI)较少。

ABT在2018年获NMPA附条件上市,2021年正式纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》。之后基于TALENT研究终期数据及上市后研究数据,2023年ABT获得常规批准上市。

1.3 LEN LEN是第一种每年用药两次的长效注射治疗HIV的药物,也是全球首个获批的衣壳抑制剂。LEN主要通过干扰病毒生命周期的多个基本步骤来抑制HIV-1复制,包括衣壳介导的HIV-1前病毒DNA的核摄取(通过阻断核输入蛋白与衣壳的结合),病毒的组装和释放(通过干扰Gag/Gag-pol功能,减少衣壳蛋白亚基的产生),以及衣壳核的形成

(通过破坏衣壳亚基结合的速率,导致衣壳畸形)^[18-20]。体外实验表明,LEN对多种抗病毒治疗药物(antiretrovirals, ARVs)耐药的病毒突变株具有活性^[20]。LEN可与其他ARVs药物联合,治疗既往接受过多次治疗、多重耐药的成人HIV感染者。LEN联合其他药物用于HIV-1初治患者、LEN单药用于暴露前预防等研究也在进行中^[21-22],在未来LEN有望为防治HIV感染提供高效、安全、长效、便利的抗病毒方案。

LEN于2022年8月及12月分别在欧盟和美国获批上市,但该药目前尚未在我国上市。

1.4 IBA IBA是一种长效非免疫抑制性的人源化IgG4单克隆抗体,可以靶向CD4分子的D2区,和HIV-1的gp120形成一个V5环聚糖结构,阻止病毒进入宿主细胞。IBA不与CD4分子的D1区结合,因此不干扰D1区与其他抗原提呈细胞MHC II类分子结合产生信号传导,不干扰免疫细胞正常功能^[23]。IBA对M组HIV-1分离株(亚型A、B、C、D、E或O)具有抗病毒活性,但对嗜M(巨噬细胞)型HIV-1毒株(BaL, JR-CSF、YU2和ADA-M)敏感性较低^[24]。

IBA于2018年3月首次被FDA批准用于治疗具有多重耐药的成人HIV-1感染。但该药目前尚未在我国上市。

2 长效抗HIV药物治疗方案选择以及推荐意见

2.1 长效抗HIV药物治疗方案推荐强度和证据级别 见表2。

2.2 长效抗HIV药物适用人群 建议1:对于当前口服用药仍存在未被满足的需求或追求健康生活质量的患者,可选择长效药物(Ⅲ)。

随着cART的开展,HIV感染者的预期寿命显著提高,但其健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQoL)仍然显著低于健康人群^[25]。而长效方案的获益包括但不限于减轻药片负担,改善患者的满意度,改善患者的用药依从性和提高患者生活质量。是对于存在精神健康问题、焦虑HIV状态暴露或面临其他口服cART药物依从性问题(包括吞咽困难)等患者的潜在选择。同时可消除与每日服药相关的HIV感染状态的日常提醒。因此,对于当前口服用药仍存在未被满足需求的患者,对于追求健康生活,改善生活质量的患者均能从长效方案获益。

2.3 经治HIV感染者的应用 建议2:对于经治HIV感染者平稳转换的治疗,推荐选择CAB+RPV长效方案(A I)。

CAB+RPV是目前唯一获批的完整长效药物方

表1 已经上市的长效抗 HIV 药物的特点

特点	CAB+RPV(治疗)	CAB(PrEP)	ABT	Lenacapavir	IBA
批准时间	2020(EU) 2021(FDA) 2023(NMPA)	2021(FDA) 2022(AU) 2023(EU)	2018(NMPA)	2022(FDA)2022(EU)	2018(FDA)
类别	整合酶/非核苷反转录酶抑制剂	整合酶抑制剂	融合抑制剂	衣壳抑制剂	进入抑制剂
半衰期	CAB为5.6~11.5周;RPV为13~28周	5.6~11.5周	10~13天	口服10~12天,皮下注射8~12周	IBA剂量为0.3至25 mg/kg时,半衰期为2.7~64 h
代谢途径	CAB:UGT1A1和UGT1A9 RPV:CYP3A	UGT1A1和UGT1A9	同肽及氨基酸代谢	CYP3A和UGT1A1	同肽及氨基酸代谢
优点	完整治疗方案,无需与其他药物联用;患者偏好度高,依从性高,DDI少	可单独用于PrEP,便利性和依从性相比每日口服方案明显提升,DDI少	DDI少,不良反应少	全新作用机制,可半年注射一次。其与其他ARV药物无交叉耐药性	DDI少
缺点	最常报告的不良反应为注射部位反应(轻中度)、头痛和发热	最常报告的不良反应为注射部位反应、头痛和发热	需与其他药物联用不良反应有过敏性皮炎、发热等	需与其他药物联用常见不良反应为恶心和注射部位反应	需与其他药物联用常见不良反应为腹泻、眩晕、恶心和皮疹

表2 长效药物治疗推荐强度和证据级别

推荐强度	证据级别
A:强烈推荐	I:至少一项随机对照研究或荟萃分析
B:中等推荐	II:至少一项非随机研究或观察队列研究
C:可选	III:专家意见

案,可实现每2个月给药一次。CAB+RPV已在多项大型临床研究中证实其高病毒学抑制率与低病毒学失败率。多个大型Ⅲ期临床研究,例如ATLAS,FLAIR及ATLAS-2M等,结果显示CAB+RPV每个月一次和每2个月一次均能够获得非劣于口服三联方案的长期疗效,治疗失败率低^[26-29]。同时,SOLAR研究是随机对照多中心开放标签Ⅲb期临床研究,纳入了670例受试者,随机分组,其中223例受试者继续使用BIC/FTC/TAF,447例受试者转换至每2个月一次CAB+RPV,12个月后,每日口服BIC/FTC/TAF(Bitegravir/ Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide)方案的患者转换为CAB+RPV Q8 W方案治疗12个月后,病毒学抑制率非劣效于继续口服BIC/FTC/TAF方案[HIV-1 RNA≥50拷贝/mL,5/447 vs .1/223($<1\%$)],调整后的治疗差异为0.7(95%CI:0.7~2.0),两组间安全性相当,未发生治疗相关致死事件。治疗满意度相比于BIC/FTC/TAF方案显著提高[HIVTSQs变化均值95%CI:+3.36(2.59~4.13) vs . -1.59(-2.71~-0.47); $P<0.001$],且90%的受试者表示更愿意接受长效注射方案治疗(5%偏向于BIC/FTC/TAF)^[30]。最新Ⅲ期临床研究数据LATITUDE探究了在依从性不加的HIV感染者中CAB+RPV与口服方案的结果,其中,受试者在使用指南推荐的三药口服cART方案(包括

BIC为基础的三药方案)时,接受了激励性的依从性支持,以实现病毒学抑制。达到病毒学抑制的受试者随机分配到继续使用口服方案SOC或转换为CAB+RPV每个月一次在研究随机阶段,146例受试者接受CAB+RPV每个月一次148例继续使用SOC。其中病毒学失败7.2%CAB+RPV长效组 vs .25.4%SOC组,治疗差异为-18.2%(98.75%CI: -31.1%~-5.4%)。该研究结果表明对于每日口服cART药物依从性不佳的HIV感染者从口服方案转换至CAB+RPV每个月一次方案,病毒学失败率显著降低,优效于口服治疗,转换至CAB+RPV后,93%的注射均于给药时间窗内完成注射^[31]。Ⅲb期CARES研究探索了CAB+RPV每2个月一次在基线情况复杂的非洲HIV感染者的疗效与安全性,研究纳入了57.6%女性,21% BMI≥30 kg/m²,92%使用基于INSTI的治疗方案,74%既往存在NNRTI暴露的受试者,在48周时对基线留存的外周血单核细胞进行存档的前病毒DNA检测中发现14%受试者基线存在RPV耐药突变,48周结果显示,CAB+RPV LA组和口服组分别有中97.3%(248/255)和98.1%(252/257)的受试者VL<50拷贝/mL,情况复杂的HIV感染者转换为CAB+RPV组和口服组维持病毒学抑制水平相当,达到预先设定的非劣效性标准,且转换为CAB+RPV LA后,治疗满意度得到改善^[32]。

截至目前,全世界范围内已有超过11 600例HIV感染者接受CAB+RPV治疗。CAB+RPV真实世界研究也显示出与临床研究一致的结果^[33-35]。在一项美国真实世界研究中纳入了接受CAB+RPV或其他口服方案治疗的HIV感染者,在2年随访时间后,

观察到真实世界情境下,相较于口服组维持病毒学抑制的比例(91%),CAB+RPV组有95% HIV感染者维持病毒学抑制^[36]。

在长期安全性方面,研究结果表明CAB+RPV每个月一次和每2个月一次给药具有良好的安全性及耐受性^[26-29];Ⅲ期ATLA-2M研究长达3年结果显示,除了注射部位不良反应其他安全性事件与口服药物相当,包括头痛和发热,未报告新的安全性信号;注射部位不良反应大多数(99%)ISR为1级或2级,发生率随时间推移而降低^[27];同时,FLAIR扩展期研究数据表明,是否进行口服导入并不会影响CAB+RPV的安全性^[29]。

2022年欧洲艾滋病临床协会(EACS)、美国国际抗病毒协会(IAS-USA)、美国卫生与人类服务部(DHHS)均推荐将该方案作为病毒学抑制的HIV感染者的优化策略之一,用于减轻用药负担,减少与每日口服相关的耻辱感以及对于HIV感染状态暴露的担忧,改善HIV感染者的生活质量^[37-39]。

只要是对于低频率/长效给药感兴趣的患者,结合其临床特征即可选择适用CAB+RPV的患者。临床考量包含该患者既往或当前对INSTI/NNRTI均无耐药性证据;既往对于这两类药物无病毒学失败;无活动性HBV感染(除非同时接受口服HBV药物方案);目前未接受与CAB或RPV有显著药物相互作用的药物治疗^[37]。

建议3:经治HIV感染者出现病毒学失败(包括耐药及多重耐药),可选用优化背景方案(Optimized Background Regimen, OBR)加用LEN(AI)或IBA(AII)或ABT(AI)的治疗方案。

LEN的国际多中心、随机对照、双盲、Ⅱ/Ⅲ期临床研究(CAPELLA研究)纳入72例重度经治且多重耐药的HIV感染者,接受半年1次皮下注射LEN联合OBR,可以使多重耐药患者再次达到病毒抑制,截至104周,接受LEN治疗的HIV感染者持续保持高病毒学抑制率,且无药物相关严重不良事件发生,并且普遍耐受性良好^[40-41]。一项分析LEN联合OBR治疗多重耐药HIV感染者的综述结果显示LEN是一种新型衣壳抑制剂,与其他ARVs联合使用,用于既往已接受过多种疗法的多重耐药的成年HIV-1感染者^[42]。

TMB-301试验对象为使用口服ARVs无法实现病毒抑制的重度耐药患者。加入IBA到原cART方案中一周后,根据耐药测试优化OBR方案,然后继续每2周使用一次IBA。治疗24周后,有43%受试者

的HIV RNA低于50拷贝/mL,50%的患者HIV RNA低于200拷贝/mL。治疗48周后,有59%的受试者达到了病毒学抑制^[43-44]。

TMB-311研究纳入的受试者为TMB-202和TMB-301试验中接受常规治疗失败的HIV-1感染者^[44-49]。结果表明,IBA联合OBR可使受试者病毒学抑制维持较长时间,且不良反应较小。从TMB-202^[45-46]研究中入组到TMB-311^[48-49]研究的12例受试者继续接受IBA治疗后,其血清学结果均显示HIV RNA低于50拷贝/mL。TMB301研究中入组到TMB-311^[48-49]研究的27例受试者继续接受IBA治疗至96周,结果显示24周及48周时其病毒载量与基线水平相比都降低了2.5 log₁₀拷贝/mL,96周时降低了2.8 log₁₀拷贝/mL^[47-48]。完成96周临床试验的22例受试者CD4细胞平均增加了45个/μL。

ABT的Ⅲ期前瞻性随机对照临床研究比较了ABT+LPV/r与2 NRTIs+LPV/r方案在经治失败HIV-1感染者治疗48周后的有效性和安全性,试验组ABT+LPV/r的疗效不劣于对照组2 NRTIs+LPV/r^[17]。另有研究及报道显示,经治失败及多重耐药HIV-1感染者转换为含ABT的cART方案后显示出良好治疗效果,病毒载量快速下降,免疫功能改善^[50-53]。

2.4 特殊应用场景或者特殊人群 HIV感染者中对于需要快速降低病毒载量、改善免疫功能、口服药物不方便及避免DDI、肝肾功能不全、免疫重建不全等特殊应用场景或者特殊人群的含长效药物的cART方案建议如下。

建议4:cART后免疫重建不全的HIV感染者,在考虑患者最佳利益原则上可选用OBR加用ABT;需要快速降低病毒载量、改善免疫功能、口服药物不方便及避免DDI等情况在患者最佳利益原则上可选用ABT与其他ARV药物组合的治疗方案,如ABT+DTG、ABT+LPV/r、ABT+3TC/DTG等(BⅡ)。

多项临床研究数据显示,ABT可以帮助快速提升CD4细胞水平、改善感染者免疫功能^[50,54-58]。一项研究评价了原cART方案基础上加用ABT对免疫功能重建的作用,研究纳入了50例免疫重建不全的HIV-1感染者,经过加用ABT治疗12周后,CD4细胞较基线平均增长69个/μL,显著优于维持原方案组($P=0.0015$)^[59]。其机制可能系融合抑制剂与gp41结合,阻止了细胞凋亡发生,因为gp41是HIV感染后诱导淋巴细胞和旁观者细胞凋亡的重要通路^[60]。由于这些研究病例数较少,仍待扩大样本量进一步证实。

多项研究显示,含ABT的治疗方案在初治HIV感染者中,有助于快速改善免疫功能及抑制病毒^[54-58,61-63]。但由于相关研究均为小样本量且均非随机对照研究,因此仍需累积更多临床数据。

2.4.1 肝肾功能不全的感染者 建议5:对于肝功能不全患者,宜选择对肝功能损害小的药物。轻中度肝损伤患者,选用CAB+RPV或含LEN的方案无需调整剂量(BⅡ)。

根据口服CAB和口服RPV及注射LEN的单独研究,对于轻度或中度肝功能不全(Child-Pugh A或B)患者,无需调整CAB+RPV及LEN的剂量;但对于严重肝功能不全(Child-Pugh C级)患者的安全性和药代动力学尚未开展相关研究^[64-67]。CAB+RPV三期临床研究中排除了合并HBV感染者,不建议CAB+RPV用于合并HBV的HIV感染者,合并HCV的HIV感染者可用数据有限,建议监测患者的肝功能^[68-69]。

对于肝功能不全患者,IBA的安全性和药代动力学尚未开展相关研究^[24]。有证据提示ABT+3TC/DTG和ABT+FTC/TDF的cART方案应用于肝损伤的HIV感染者,有很好的安全性及有效性^[70-71],但这些仍需要更多的临床证据支持。

建议6:对于肾功能不全患者,应避免使用对肾影响大的药物,可推荐选择CAB+RPV或含LEN的方案(BⅡ)。

根据CAB和RPV的人群药代动力学分析,对于轻度(肌酐清除率60~90 mL/min)或中度肾损害(肌酐清除率30~59 mL/min)的患者,无需调整CAB+RPV及LEN的剂量,对于严重肾损害(肌酐清除率<30 mL/min且未接受透析)的患者,无需调整CAB剂量;同时,应谨慎使用RPV并增加对不良反应的监测^[64-65,72-73]。但对于严重肾功能不全(肌酐清除率<15 mL/min)LEN患者的安全性和药代动力学尚未开展相关研究^[67]。

CAB+RPV三期临床研究ATLAS与ATLAS-2M按基线TDF使用情况进行亚组分析,48周结果显示与继续含TDF方案的受试者相比,由含TDF方案转换至CAB+RPV的受试者尿蛋白/肌酐比较前改善^[73]。

对于肾损害患者,IBA的安全性和药代动力学尚未开展相关研究^[24]。有研究指出HIV/AIDS合并肾功能不全初治患者,使用含ABT方案不会影响或加重肾损伤^[74-75],然而仍需要更多的临床数据支持。

2.4.2 儿童及青少年感染者 建议7:对于年龄12

岁及以上且体重不低于35 kg的青少年感染者,可选用CAB+RPV(AⅠ),在考虑患者最佳利益原则上也可以选用含ABT的cART方案(CⅢ)。

青少年面临着隐私暴露、治疗疲劳、不良反应等多重挑战,长效抗HIV药物或许可解决复杂治疗方案带来的问题。一项正在进行的多中心、开放性、非比较性Ⅰ/Ⅱ期研究MOCHA(IMPAACT 2017),主要评估在感染HIV-1的病毒学抑制青少年(12至18岁以下,且体重至少35 kg)中,使用口服和注射CAB以及口服和注射RPV的安全性、耐受性和药代动力学,以确证药物的用法。一共纳入55例HIV-1病毒学抑制青少年感染者,分配至两个队列(1C或1R):在第16周时,队列1C每日口服CAB,持续1个月,随后每个月注射一次CAB注射液;队列1R每日口服RPV,持续1个月,随后每个月注射一次RPV注射液。队列1R中23例剂量有效的受试者至少有一次不良事件,其中最常见的是注射部位疼痛[队列1C中有9例(31%);队列1R中有9例(39%)],均不严重;队列1R中有1例(4%,95%CI:0~22)发生了3级或更高的不良事件,导致治疗中止,且第一次口服药物后出现急性RPV相关过敏反应(自限性全身荨麻疹)。无死亡或危及生命的事件发生。在队列1C中,第2周CAB中位数AUC_{0-12h}为148.5(范围37.2~433.1)μg/mL。CAB每个月和每2个月用药的第16周浓度中位数分别为3.11(1.22~6.19)μg/mL和1.15(<0.025~5.29)μg/mL,52.9(31.9~148.0)ng/mL和39.1(27.2~81.3)ng/mL,这些浓度与成人相似。由于药代动力学分析显示,成人和青少年的药物暴露量相似,因此根据成人数据,可以外推CAB+RPV在青少年中的疗效。2022年3月,FDA批准了CAB+RPV可用于年龄为12岁及以上且体重不低于35 kg,经治稳定转换的青少年感染者^[10]。未来的研究将进一步评估这些药物在2~12岁儿童中的可接受性、安全性和剂量,以促进长效抗HIV药物在儿科患者中的应用。

目前已有使用含ABT方案应用于儿童青少年感染者治疗成功的报道,提示特殊情况下对儿童青少年HIV感染者也可以考虑使用含ABT的cART方案^[53,76-77]。然而,仍需更多证据来支持ABT在此人群中的应用。

2.4.3 围手术期感染者 建议8:对围手术期且病毒载量未抑制的HIV感染者,在患者最佳利益原则上可使用原cART方案+ABT,以尽快提高免疫功能,和降低HIV病毒载量,减少术后并发症(BⅡ)。

一项临床研究发现,在未接受cART的HIV感染

者手术前启动含ABT的方案,可以快速降低病毒载量,稳定手术打击导致的CD4细胞降低过程,同时减少手术相关并发症,该治疗方案有益于提高外科医生和护士以及HIV感染者手术治疗安全性^[78]。

《中国人类免疫缺陷病毒感染者围手术期抗病毒治疗专家共识(第二版)》^[79]建议,对因外科疾病需手术治疗时发现的HIV感染者,在其选择初始抗病毒治疗方案时:在一线用药基础上,可根据患者疾病类型(如骨折、肿瘤患者需尽早手术治疗)、手术时限(急诊手术、限期手术、择期手术)及经济条件等考虑,ABT可作为cART方案中的主要用药。

2.5 PrEP及暴露后预防(Post-Exposure Prophylaxis, PEP) 建议9:HIV感染高危成人及体重达到35 kg青少年接受PrEP可选用CAB长效注射剂(AI)。

2021年FDA批准了CAB长效注射剂应用于成人和体重超过35 kg青少年PrEP用药^[80],成为首款用于PrEP的长效注射药物。并且该方案已纳入国际指南和中国暴露前预防专家共识推荐^[6, 39, 81-82],适用于男性、女性及跨性别人群,尤其适用于肾功能不全、口服PrEP方案依从性不佳、更倾向于选择长效方案的人群^[81]。

两项大型Ⅲ期临床研究(HPTN 083和HPTN 084)分别纳入了4 566 MSM或跨性别女性(Transgender Women, TGW)及3 223名顺性别女性,中位观察时间约为1.5年,结果显示,相较于每日口服FTC/TDF方案,长效CAB方案在MSM和TGW中保护效力提高了69%,在顺性别女性中保护效力提高了90%,均达到优效。因优效性显著,第三方独立监察委员会建议提前终止两项研究的双盲期^[7-8]。安全性结果长效CAB方案耐受性良好,注射部位反应(injection site reactions, ISR)大多为轻到中度,中位反应时间约为3天。该结果与真实世界数据一致。在3 898人年中观察到40例新发感染[HIV新发感染率1.0%(95%CI: 0.73~1.40)]; CAB组有4例, HIV新发感染率0.2例/100人年, TDF/FTC组有36例(1.85例/100人年); 风险比0.1; 风险差-1.6%。在405名TDF-FTC参与者的随机子集中,1 929份血浆样品中有812份(42.1%)的TDF浓度与日常使用一致。注射覆盖率占总人年的93%。两组的不良事件发生率相似,除了注射部位反应, CAB组(38.0%)比TDF-FTC组(10.7%)更频繁,但未导致注射中断。确诊妊娠发生率为每100人年13例;未见先天性出生畸形报道。Opera队列纳入560名CAB长效PrEP

使用者,在CAB LA PrEP使用期间,仅1例发生HIV感染,由于从TAF/FTC转换为CAB LA时未进行HIV检测,因而无法确定感染时间^[83]。Trio队列纳入2021年12月至2023年5月期间85名接受≥1次CAB LA注射的受试者,大多数受试者在不同注射阶段可按时进行CAB长效注射,没有受试者发生HIV感染,有94%的受试者在研究分析时继续接受CAB LA PrEP^[84]。

2021年FDA批准了长效抗HIV药物在12岁以下儿童中的应用。未来的研究将深入探讨这些药物在2~12岁儿童中的可接受性、安全性以及适宜的剂量,以期将长效抗HIV药物的优势更广泛地应用于儿科患者群体中。

CAB长效方案在肝损伤和肾功能损伤人群中的使用原则同治疗。使用PrEP方案前,应注意个体的HIV-1感染状态必须为阴性。

口服PrEP方案的阻断效力高度依赖于服药依从性,而PrEP潜在获益人群广泛存在依从性不佳的问题^[85-86],因此,长效抗HIV药物有望为HIV感染高危行为人群的预防带来更多选择和获益^[7-8]。

建议10:HIV感染高危成人接受PEP,可考虑选择ABT+DTG, ABT+TDF+3TC方案(CⅡ)。

一项纳入297名受试者的前瞻性队列研究显示,含ABT的PEP方案(ABT+DTG或ABT+TDF+3TC的28天给药方案,其中受试者在第1天和第15天分别接受ABT 320 mg/次,静脉给药),在28天疗程中具有较高的用药完成率、依从性以及良好安全性^[87]。另一项纳入106例MSM的HIV PEP临床研究显示, ABT+DTG方案具有良好的用药完成率,更少的消化道不良反应发生率^[88]。而且对于合并HBV感染者使用ABT+DTG方案,可以避免预防用药停止后对HBV病情的影响。

2.6 临床评估工具应用 建议11:推荐使用患者评估工具来辅助临床发现患者需求及长效方案的获益(Ⅲ)。

在HIV感染者的随访工作管理中,除了监测疾病本身及治疗对患者生理功能方面的影响,也应更加关注HIV感染者心理健康状况及健康生活质量的评估^[89]。临床上可借助患者评估工具(如患者问卷包括SF-36, MOS-HIV等,满意度问卷包括HIVTSQ-12, 意愿度问卷等)辅助临床发现并确定需求及获益,能让感染者对长效药物有所认知,又能帮助医务人员更好了解感染者需求,提高医患沟通效率^[90-92]。

目前,口服短效ARVs仍是抗HIV治疗的主流方

案,但长效抗 HIV 药物可以降低给药频率,减少每日用药的心理负担,更大程度上保护了 HIV 感染者的疾病隐私,且 DDI 少,有助于提高其用药依从性和生活质量。此外,长效 ARVs 在多重耐药、PrEP 和 PEP 等领域也发挥日益重要的作用,有望成为个体化抗 HIV 治疗和预防的重要手段之一。然而,长效抗 HIV 药物可能存在一些潜在风险,需要今后在实际应用中持续关注 and 评估。临床医生仍需对患者做好依从性教育,尽量避免漏服或擅自停药而带来潜在的治疗失败和耐药风险。

一些新型靶点的长效抗 HIV 药物或者在现有药物基础上改良的长效剂型也正在研发中,例如,核苷反转录酶易位抑制剂(Islatravir, ISL)^[93-94],靶向 HIV 包膜上 CD4 结合位点的新型广谱中和抗体 3BNC117 与 VH3810109(N6LS)^[95-96],将为壮大长效抗 HIV 药物队伍及增加治疗选择带来更多希望。

目前除了 CAB+RPV 及 ABT 外,其他长效抗 HIV 药物尚未在中国上市,本共识基于现有研究数据对不同人群使用长效抗 HIV 药物给出推荐意见。随着更多长效抗 HIV 药物在中国市场上市应用,以及新的临床数据积累,本共识会及时更新。

执笔人:刘新华(广州医科大学附属市八医院)。

顾问专家(以姓氏拼音排序):蔡卫平(广州医科大学附属市八医院),陈谐捷(广州医科大学附属市八医院),陈耀凯(重庆市公共卫生医疗救治中心),何盛华(成都市公共卫生临床医疗中心),孙丽君(首都医科大学附属北京佑安医院),孙永涛(空军军医大学唐都医院),王辉(深圳市第三人民医院),吴昊(首都医科大学附属北京佑安医院),喻剑华(杭州市西溪医院),赵清霞(郑州市第六人民医院)。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] SERUMULA W, FERNANDEZ G, GONZALEZ VM, et al. Anti-HIV aptamers: challenges and prospects [J]. *Curr HIV Res*, 2022, 20(1): 7-19. DOI: 10.2174/1570162X19666210908114825.
- [2] BAI RJ, DAI LL, WU H. Advances and challenges in antiretroviral therapy for acquired immunodeficiency syndrome [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(23): 2775-2777. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001226.
- [3] 赵银,肖寒.艾滋病抗病毒治疗耐药研究进展[J].海南医学, 2021, 32(7): 895-899. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.07.021.
- [4] 刘金玲.艾滋病疗效影响因素研究进展[J].临床医学进展, 2023, 13(7): 11153-11159. DOI: 10.12677/acm.2023.1371557.
- [5] 陈昭云,孙燕,李超锋,等.艾滋病抗病毒治疗失败患者的耐药情况分析[J].中华传染病杂志, 2021, 39(8): 480-484.

DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200925-00797.

- [6] 中国性病艾滋病防治协会艾滋病药物预防与阻断专委会,王辉,尚红.中国 HIV 暴露前预防用药专家共识(2023 版)[J].中国艾滋病性病, 2023, 29(9): 954-961. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2023.09.02.
- [7] LANDOVITZ RJ, DONNELL D, CLEMENT ME, et al. Cabotegravir for HIV prevention in cisgender men and transgender women [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(7): 595-608. DOI: 10.1056/NEJMoa2101016.
- [8] DELANY-MORETLWE S, HUGHES JP, BOCK P, et al. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial [J]. *Lancet*, 2022, 399(10337): 1779-1789. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00538-4.
- [9] SARKAR S, BROWN C, GALLINGTON K, et al. Adherence 2023. Slides 1086 [C/OL]. (2023) [2024-10-07]. 18th International Conference on HIV Treatment and Prevention Adherence. <https://www.iapac.org/files/2022/12/Carolyn-Brown-1086.pdf>.
- [10] FDA. CABENUVA (cabotegravir extended-release injectable suspension; rilpivirine extended-release injectable suspension), co-packaged for intramuscular use [EB/OL]. (2021) [2024-11-07]. <https://www.drugfuture.com/fda/drugview/212888>.
- [11] TREZZA C, FORD SL, SPREEN W, et al. Formulation and pharmacology of long-acting cabotegravir [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2015, 10(4): 239-245. DOI: 10.1097/COH.0000000000000168.
- [12] FORD SL, GOULD E, CHEN SG, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between rilpivirine and integrase inhibitors dolutegravir and GSK1265744 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(11): 5472-5477. DOI: 10.1128/AAC.01235-13.
- [13] BARES SH, SCARSI KK. A new paradigm for antiretroviral delivery: long-acting cabotegravir and rilpivirine for the treatment and prevention of HIV [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2022, 17(1): 22-31. DOI: 10.1097/COH.0000000000000708.
- [14] XIE D, YAO C, WANG L, et al. An albumin-conjugated peptide exhibits potent anti-HIV activity and long *in vivo* half-life [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(1): 191-196. DOI: 10.1128/AAC.00976-09.
- [15] CHONG HH, YAO X, ZHANG C, et al. Biophysical property and broad anti-HIV activity of albuvirtide, a 3-maleimidopropionic acid-modified peptide fusion inhibitor [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32599. DOI: 10.1371/journal.pone.0032599.
- [16] 前沿生物药业(南京)股份有限公司.注射用艾博韦泰说明书[Z]. 2023年1月18日.
- [17] SU B, YAO C, ZHAO QX, et al. Long-acting HIV fusion inhibitor albuvirtide combined with ritonavir-boosted lopinavir for HIV-1-infected patients after failing the first-line antiretroviral therapy: 48-week randomized, controlled, phase 3 non-inferiority TALENT study [J]. *J Infect*, 2022, 85(3): 334-363. DOI: 10.1016/j.jinf.2022.05.034.
- [18] BESTER SM, WEI GC, ZHAO HY, et al. Structural and

- mechanistic bases for a potent HIV-1 capsid inhibitor [J]. *Science*, 2020, 370 (6514) : 360-364. DOI: 10.1126/science.abb4808.
- [19] DVORY-SOBOL H, SHAIK N, CALLEBAUT C, et al. Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2022, 17 (1) : 15-21. DOI: 10.1097/COH.0000000000000713.
- [20] LINK JO, RHEE MS, TSE WC, et al. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule [J]. *Nature*, 2020, 584 (7822) : 614-618. DOI: 10.1038/s41586-020-2443-1.
- [21] GUPTA SK, BERHE M, CROFOOT G, et al. Lenacapavir administered every 26 weeks or daily in combination with oral daily antiretroviral therapy for initial treatment of HIV: a randomised, open-label, active-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet HIV*, 2023, 10(1) : e15-e23. DOI: 10.1016/S2352-3018(22)00291-0.
- [22] Gilead Sciences. Study of lenacapavir for HIV pre-exposure prophylaxis in people who are at risk for HIV infection (PURPOSE 2) [EB/OL]. (2023-04-30) [2024-10-07]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04925752>.
- [23] RIZZA SA, BHATIA R, ZEULI J, et al. Ibalizumab for the treatment of multidrug-resistant HIV-1 infection [J]. *Drugs Today*, 2019, 55 (1) : 25-34. DOI: 10.1358/dot.2019.55.1.2895651.
- [24] FDA. TROGARZO™ (ibalizumab-uiyk) injection, for intravenous use [EB/OL] (2018) [2024-10-07]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/7610651bl.pdf.
- [25] PARCESEPE AM, NASH D, TYMEJCZYK O, et al. Gender, HIV-related stigma, and health-related quality of life among adults enrolling in HIV care in Tanzania [J]. *AIDS Behav*, 2020, 24(1) : 142-150. DOI: 10.1007/s10461-019-02480-1.
- [26] SWINDELLS S, ANDRADE-VILLANUEVA JF, RICHMOND GJ, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(12) : 1112-1123. DOI: 10.1056/NEJMoa1904398.
- [27] JAEGER H, OVERTON ET, RICHMOND G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 96-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study [J]. *Lancet HIV*, 2021, 8 (11) : e679-e689. DOI: 10.1016/S2352-3018(21)00185-5.
- [28] ORKIN C, OKA S, PHILIBERT P, et al. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study [J]. *Lancet HIV*, 2021, 8 (4) : e185-e196. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30340-4.
- [29] ORKIN C, BERNAL MORELL E, TAN DHS, et al. Initiation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine as direct-to-injection or with an oral lead-in in adults with HIV-1 infection: week 124 results of the open-label phase 3 FLAIR study [J]. *Lancet HIV*, 2021, 8 (11) : e668-e678. DOI: 10.1016/S2352-3018 (21) 00184-3.
- [30] RAMGOPAL MN, CASTAGNA A, CAZANAVE C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus rilpivirine versus continuing fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with HIV, 12-month results (SOLAR) : a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial [J]. *Lancet HIV*, 2023, 10 (9) : e566-e577. DOI: 10.1016/S2352-3018(23)00136-4.
- [31] RANA. AI. Long-Acting Injectable CAB/RPV is Superior to Oral ART in PWH With Adherence Challenges: ACTG A5359 [C]. CROI 2024; Denver, CO. Abstract 212.
- [32] MUTULUZA CK, MAMBULE IK, SOKHELA S, et al. Randomized trial of Cabotegravir and Rilpivirine Long-acting in Africa (CARES): Week 48 Results [C]. CROI 2024; Virtual and Denver, CO. Abstract 122.
- [33] BORCH J, SCHERZER J, JONSSON-OLDENBÜTTEL C, et al. 6-Month Outcomes of Every 2 Months Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine in a Real-World Setting - Effectiveness, Adherence to Injections, and Patient- Reported Outcomes of People Living With HIV in the German CARLOS Cohort [C]. Glasgow conference, 2022.
- [34] SLAMA L, CRUSELLS-CANALES M, SIERRA JO, et al. Overcoming Barriers and Achieving Optimal Implementation of Cabotegravir and Rilpivirine Long-Acting (CAB + RPV LA) : Staff Study Participant (SSP) Results From the CAB + RPV Implementation Study in European Locations (CARISEL) [C]. IDWeek conference, 2022.
- [35] ERON JJ, SARKAR S, FRICK A, et al. Real-World Utilization of Cabotegravir + Rilpivirine in the US: Data From Trio Health Cohort [C]. CROI 2024. Poster 625.
- [36] HSU RK, SENSION M, FUSCO JS, et al. Real-World Effectiveness of Cabotegravir + Rilpivirine vs Standard of Care Oral Regimens in the US [C]. CROI 2024. Poster 623.
- [37] DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [M/OL]. (2022) [2023-03-06]. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>.
- [38] EACS. European aids clinical society guidelines [M/OL]. (2022) [2023-03-06]. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>.
- [39] GANDHI RT, BEDIMO R, HOY JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2022 recommendations of the international antiviral society-USA panel [J]. *JAMA*, 2023, 329 (1) : 63-84. DOI: 10.1001/jama.2022.22246.
- [40] SEGAL-MAURER S, DEJESUS E, STELLBRINK HJ, et al. Capsid inhibition with lenacapavir in multidrug-resistant HIV-1 infection [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386 (19) : 1793-1803. DOI: 10.1056/NEJMoa2115542.
- [41] OGBUAGU O, DEJESUS E, BERHE M, et al. 1596. efficacy and safety of long-acting subcutaneous lenacapavir in heavily treatment-experienced people with multi-drug resistant HIV: week 104 results [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2023, 10 (Supplement_2) : ofad500.1431. DOI: 10.1093/ofid/ofad500.1431.

- [42] PRATHER C, LEE A, YEN C. Lenacapavir: a first-in-class capsid inhibitor for the treatment of highly treatment-resistant HIV [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2023, 80(24): 1774-1780. DOI: 10.1093/ajhp/zxad223.
- [43] EMU B, FESSEL J, SCHRADER S, et al. Phase 3 study of ibalizumab for multidrug-resistant HIV-1 [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7): 645-654. DOI: 10.1056/NEJMoa1711460.
- [44] BLAIR HA. Ibalizumab: a review in multidrug-resistant HIV-1 infection [J]. *Drugs*, 2020, 80(2): 189-196. DOI: 10.1007/s40265-020-01258-3.
- [45] DEJESUS E, EMU B, WEINHEIMER S, et al. Outcomes of patients not achieving primary endpoint from an ibalizumab phase III trial [J]. *J Int AIDS Soc*, 2018, 21(8): 55-56. DOI: org/10.1002/jia2.25187.
- [46] MOYLE G, PERNO CF, EMU B, et al. Long-term efficacy, safety and durability of ibalizumab in expanded access study [J]. *HIV Med*, 2019, 20(9): 169. DOI: 10.1093/ofid/ofaa439.1213.
- [47] EMU B, FESSEL WJ, SCHRADER S, et al. Forty-eight-week safety and efficacy on-treatment analysis of ibalizumab in patients with multi-drug resistant HIV-1 [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4 (suppl_1): S38-S39. DOI: 10.1093/ofid/ofx162.093.
- [48] EMU B, LALEZARI J, KUMAR P, et al. Ibalizumab: 96-week data and efficacy in patients resistant to common antiretrovirals [EB/OL]. (2021-10-16) [2024-10-07]. <http://www.croiconference.org/abstract/ibalizumab96-week-data-and-efficacy-patients-resistant-commonantiretrovirals/>.
- [49] EMU B, DEJESUS E, BERHE M, et al. 661. ibalizumab efficacy and safety through 48 weeks of treatment: results of an expanded access protocol (TMB-311) [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(suppl 2): S303.
- [50] CHEN LY, DAI H, WANG JY, et al. Comparing albuvirtide plus ritonavir-boosted lopinavir regimen to two nucleotide reverse transcriptase inhibitors plus ritonavir-boosted lopinavir in HIV-infected individuals who failed initial treatment: a retrospective comparative cohort study [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(20): 1125. DOI: 10.21037/atm-22-4369.
- [51] 宋莹,周洪.艾博韦泰联合克力芝治疗多重耐药HIV感染者一例[C].中华医学会第十四次全国艾滋病、丙型肝炎学术会议论文集, 2022.
- [52] 何耀祖,廖宝林,李凌华,等. A multi-drug resistance AIDS patient treated albuvirtide combined with optimized background therapy: A case report [C]. 中华医学会第十四次全国艾滋病、丙型肝炎学术会议论文集, 2022.
- [53] TANG W, SONG XY, CAO J, et al. Rescue therapy with an albuvirtide-based antiretroviral regimen in an HIV-infected child with multidrug resistance and multiple opportunistic infections: a case report [J]. *AIDS Res Ther*, 2023, 20(1): 60. DOI: 10.1186/s12981-023-00560-w.
- [54] 何盛华,刘欢霞,姚远,等.艾博韦泰方案在重症艾滋病患者中的临床疗效研究 [J]. *四川医学*, 2020, 41(9): 893-897. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2020.09.001.
- [55] 曹静,刘纯,陈钟,等.艾博韦泰联合拉米夫定与多替拉韦治疗 HIV/AIDS 的有效性及安全性的真实世界研究 [C]. 中华医学会第十四次全国艾滋病、丙型肝炎学术会议论文集, 2022.
- [56] 刘欢霞,何盛华,周锐峰,等.艾博韦泰联合多替拉韦钠在初治艾滋病患者中的临床应用 [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2022(6): 376-381. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20220818-00171.
- [57] 朱迎春,蔡琳.艾博韦泰联合多替拉韦在初治艾滋病患者中的疗效分析 [J]. *新发传染病电子杂志*, 2022, 7(3): 18-21. DOI: 10.19871/j.cnki.xfcbz.2022.03.004.
- [58] HE S, LIU H, YANG T, et al. Albuvirtide-based dual therapy for hospitalized AIDS patients is safe and effective: a real-world cohort study [C]. 18th EACS, 2021: PE2/55.
- [59] FAN LN, HU Y, LI R, et al. Enhanced immune reconstitution with albuvirtide in HIV-infected immunological non-responders [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1397743. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1397743.
- [60] GARG H, VIARD M, JACOBS A, et al. Targeting HIV-1 gp41-induced fusion and pathogenesis for anti-viral therapy [J]. *Curr Top Med Chem*, 2011, 11(24): 2947-2958. DOI: 10.2174/156802611798808479.
- [61] ZHANG HW, JIN RH, YAO C, et al. Combination of long-acting HIV fusion inhibitor albuvirtide and LPV/r showed potent efficacy in HIV-1 patients [J]. *AIDS Res Ther*, 2016, 13: 8. DOI: 10.1186/s12981-016-0091-1.
- [62] 刘敏,吴玉珊,何坤,等.晚期艾滋病患者使用联合艾博韦泰 ART 方案效果 [J]. *中国艾滋病性病*, 2022, 28(8): 895-898. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2022.08.04.
- [63] 刘欢霞,何盛华,杨彤彤,等.含艾博韦泰方案在住院晚期初治 HIV/AIDS 患者中的疗效和安全性 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2023, 37(6): 683-689. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202212056.
- [64] REKAMBYS-EU-SMPC [M/OL]. (2020) [2023-04-26]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rekambysepar-medicine-overview_en.pdf.
- [65] VOCABRIA-EU-SMPC [M/OL]. (2021) [2023-04-26]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vocabriaepar-product-information_en.pdf.
- [66] SHAIK JSB, FORD SL, LOU Y, et al. A phase 1 study to evaluate the pharmacokinetics and safety of cabotegravir in patients with hepatic impairment and healthy matched controls [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2019, 8(5): 664-673. DOI: 10.1002/cpdd.655.
- [67] FDA. SUNLENCA® (lenacapavir) injection, for subcutaneous use [EB/OL]. (2022) [2024-10-07]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215973.s000lbl.pdf.
- [68] 葛兰素史克(中国)投资有限公司.卡替拉韦注射液(万凯锐)现行版中文说明书[Z]. 2023年7月.
- [69] 西安杨森制药有限公司.利韦韦林注射液(瑞卡必)说明书现行版中文说明书[Z]. 2023年10月.
- [70] 余小舒,李盛毅,阮克琛.艾博韦泰联合拉米夫定/多替拉韦治疗艾滋病合并感染及肝衰竭一例[C].第八届全国艾滋病学术大会论文集, 2022.
- [71] 宋莹,周洪.艾博韦泰联合两核苷类药物用于药物性肝损伤的 HIV 感染者一例 [C]. 第八届全国艾滋病学术大会论文集, 2022.

- [72] PARASRAMPURIA R, FORD SL, LOU Y, et al. A phase I study to evaluate the pharmacokinetics and safety of cabotegravir in adults with severe renal impairment and healthy matched control participants [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2019, 8(5): 674-681. DOI: 10.1002/cpdd.664.
- [73] BENN PD, BUDNIK P, WU S, et al. Renal/bone outcomes after long-acting Cabotegravir + Rilpivirine in ATLAS + ATLAS-2M [C]. CROI 2021.Oral 541.
- [74] 杨莹, 安永辉, 焦敏, 等. 艾博韦泰对 HIV/AIDS 合并肾功能损伤患者的疗效和安全性[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2024, 38(7): 784-789. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202311029.
- [75] 郭剑威, 张勇. 多替拉韦联合艾博韦泰用于肾透析的 AIDS 患者一例 [C]. 第八届全国艾滋病学术大会论文集, 2022.
- [76] 刘坤, 文美元, 王建国. An HIV-infected pediatric patient treated with an albuvirtide-based ART regimen: a case report [C]. 中华医学会第十四次全国艾滋病、丙型肝炎学术会议论文集, 2022.
- [77] 王宁, 赵倩文, 黄亚雄, 等. A treatment-naïve HIV-infected pediatric patient treated with ABT+3TC+DTG regimen: a case report [C]. 中华医学会第十四次全国艾滋病、丙型肝炎学术会议论文集, 2022.
- [78] YANG J, WEI G, HE Y, et al. Perioperative antiretroviral regimen for HIV/AIDS patients who underwent abdominal surgery [J]. *World J Surg*, 2020, 44(6): 1790-1797. DOI: 10.1007/s00268-020-05402-8.
- [79] 中国性病艾滋病防治协会学术委员会外科学组, 中华医学会热带病与寄生虫学分会外科学组, 国家传染病医学中心(北京). 中国人类免疫缺陷病毒感染围手术期抗病毒治疗专家共识(第二版) [J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2021, 15(5): 289-294. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2021.05.001.
- [80] FDA. APRETUDE (cabotegravir extended-release injectable suspension), for intramuscular use [M/OL]. 2021 (2023.2) [2023-04-26]. <https://www.drugfuture.com/fda/drugview/215499>.
- [81] US-PUBLICHEALTHSERVICE. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States-2021 Update-A clinical practice guideline [M/OL]. (2021) [2023-04-26]. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf>.
- [82] EACS. European aids clinical society guidelines (Version 12.0) [M/OL]. (2023) [2024-02-04]. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>.
- [83] MILLS A, BRUNET L, MOUNZER K, et al. Preexposure Prophylaxis With Cabotegravir Long-Acting Injectable in the OPERA Cohort [C]. CROI 2024; Denver, CO. Poster 1109.
- [84] MAYER K, BROWN C, FRICK A, et al. Real-World Use of Cabotegravir Long-Acting for Preexposure Prophylaxis: Trio Health Cohort [C]. CROI 2024; Denver, CO. Poster 1110.
- [85] YUN K, XU JJ, ZHANG J, et al. Female and younger subjects have lower adherence in PrEP trials: a meta-analysis with implications for the uptake of PrEP service to prevent HIV [J]. *Sex Transm Infect*, 2018, 94(3): 163-168. DOI: 10.1136/sextrans-2017-053217.
- [86] 刘安, 王茜, 叶江竹, 等. 暴露前预防: 探索适合中国的 HIV 预防策略 [J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(2): 357-363. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200423-00628.
- [87] NIE JM, SUN F, HE XJ, et al. Tolerability and adherence of antiretroviral regimens containing long-acting fusion inhibitor albuvirtide for HIV post-exposure prophylaxis: a cohort study in China [J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(4): 2611-2623. DOI: 10.1007/s40121-021-00540-5.
- [88] 刘欢霞, 何盛华. 简化方案在 MSM 人群 HIV 暴露后预防的前瞻性队列研究 [C]. 中华医学会第十五次全国艾滋病、丙型肝炎学术会议论文集, 2023.
- [89] WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [M/OL]. (2021) [2024-05-07]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031593>
- [90] VAN LUENEN S, GARNEFSKI N, SPINHOVEN P, et al. The benefits of psychosocial interventions for mental health in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis [J]. *AIDS Behav*, 2018, 22(1): 9-42. DOI: 10.1007/s10461-017-1757-y.
- [91] CAI SH, LIU LL, WU XL, et al. Depression, anxiety, psychological symptoms and health-related quality of life in people living with HIV [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2020, 14: 1533-1540. DOI: 10.2147/PPA.S263007.
- [92] FERNANDEZ C, VAN HALSEMA CL. Evaluating cabotegravir/rilpivirine long-acting, injectable in the treatment of HIV infection: emerging data and therapeutic potential [J]. *HIV AIDS*, 2019, 11: 179-192. DOI: 10.2147/HIV.S184642.
- [93] STODDART CA, GALKINA SA, JOSHI P, et al. Oral administration of the nucleoside EFdA (4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxyadenosine) provides rapid suppression of HIV viremia in humanized mice and favorable pharmacokinetic properties in mice and the rhesus macaque [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(7): 4190-4198. DOI: 10.1128/AAC.05036-14.
- [94] BARRETT SE, TELLER RS, FORSTER SP, et al. Extended-duration MK-8591-eluting implant as a candidate for HIV treatment and prevention [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(10): e01058-18. DOI: 10.1128/AAC.01058-18.
- [95] CASKEY M, KLEIN F, LORENZI JCC, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117 [J]. *Nature*, 2015, 522(7557): 487-491. DOI: 10.1038/nature14411.
- [96] LEONE P, FERRO A, C. P. ROLLE, et al. VH3810109 (N6LS) Reduces Viremia Across a Range of Doses in ART-Naive Adults Living with HIV: Proof of Concept Achieved in the Phase IIa BANNER (207959, NCT04871113) Study [C]. HIV Glasgow, 2022.