

长效卡替拉韦和利匹韦林注射液治疗HIV感染的循证之路： 从临床试验到真实世界

张莹莹^{1,2}, 赵方^{1,2}

¹深圳市第三人民医院, 深圳市 518112; ²深圳大学医学部, 深圳市 518060

摘要: 抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 在治疗HIV感染方面取得了显著成效, 使大多数接受ART治疗的HIV感染者能够实现持续的病毒抑制。然而研究表明, 在实际应用中, 由于需要严格遵守每日口服用药, 部分人群会出现依从性障碍, 导致病毒抑制率不理想。美国FDA于2021年批准了每月注射一次的卡替拉韦 (cabotegravir, CAB) 和利匹韦林 (rilpivirine, RPV) 的长效注射液 (CAB+RPV LA) 治疗方案, 该方案为依从性较差、治疗复杂、有病毒学失败史的患者提供了新的治疗选择, 显著改善了依从性问题, 展现出巨大的临床潜力。本文将从随机对照试验 (RCT) 到真实世界研究回顾CAB+RPV LA治疗的证据, 全面评估其疗效、安全性及可行性, 为其在临床实践中的应用提供科学依据。

关键词: CAB+RPV LA, 依从性障碍, 复杂人群, 真实世界研究, HIV

The evidence-based journey of long-acting cabotegravir and rilpivirine injection for treating HIV infection: From RCTs to real world

Ying-ying Zhang^{1,2}, Fang Zhao^{1,2}

¹Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, China; ²Shenzhen University Medical School, Shenzhen 518060, China

Abstract: Antiretroviral therapy (ART) has achieved remarkable results in the treatment of HIV infection, enabling the majority of HIV-infected individuals receiving ART to achieve sustained viral suppression. However, studies have shown that in practical applications, due to the need to strictly adhere to daily oral medication, some individuals may experience compliance barriers, leading to suboptimal viral suppression rates. The US Food and Drug Administration (FDA) approved the once-monthly CAB+RPV LA treatment regimen in 2021. This regimen provides a new treatment option for patients with poor compliance, complex treatment needs, and a history of virological failure, significantly improving the compliance problem and demonstrating great clinical potential. This article will review the evidence of CAB+RPV LA treatment from randomized controlled trials (RCTs) to real-world studies, comprehensively evaluate its efficacy, safety, and feasibility, and provide a scientific basis for its application in clinical practice.

Keywords: Cabotegravir and Rilpivirine, Adherence Barrier, Complex People, Real World Study, HIV

1. 引言

抗逆转录病毒治疗 (Antiretroviral Therapy, ART) 作为人类免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 感染管理的基石, 其标准方案通常由核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂 (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTIs) 联合整合酶链转移抑制剂 (Integrase Strand Transfer Inhibitors, INSTIs)、非核苷逆转录酶

抑制剂 (Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NNRTIs) 或蛋白酶抑制剂 (Protease Inhibitors, PIs) 构成^(1,2)。然而, 传统每日口服给药模式面临严峻依从性挑战: 全球队列研究显示, 约60%感染者未能达到 $\geq 90\%$ 依从性, 40%依从率低于80%⁽³⁾。这一现象与多重社会心理因素 (如治疗污名化、抑郁症状) 及结构性障碍 (药物可及性不足、经济压力) 密切相关, 直接导致药物浓度不足, 进而诱发病学失败 (RR=3.2, 95%CI 2.1-4.8) 及耐药突变累积⁽⁴⁾。

为突破口服ART的依从性障碍瓶颈, 长效注射剂型研发成为近年热点。患者偏好调查显示, 88%感染者倾向选择减少给药频率的方案⁽⁵⁾。在此背景下, 卡替拉韦 (cabotegravir, CAB) 联合利匹韦林 (rilpivirine, RPV) 的长效注射方案 (CAB+RPV LA) 应运而生。关键III期临床试验病毒抑制率方面数据显示ATLAS (长效组92.5%

收稿日期: 2025-4-30; 修回日期: 2025-5-28

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 赵方/Fang Zhao, E-mail: zhaofang_008@163.com

vs 口服组95.5%)、FLAIR (长效组93.6% vs 口服组93.3%)、ATLAS-2M (每8周组94% vs 每4周组93%)、SOLAR (长效组90% vs 口服组93%)、CARES (长效组96% vs 口服组97%)，证实长效注射方案在维持病毒学抑制 (<50 copies/mL) 方面展现非劣效于口服方案，且双月给药与每月给药疗效等效 (RD=0.9%, 95%CI 1.7-3.5)^(6-10,17)。见表1。基于此，美国FDA于2021年1月批准CAB+RPV LA作为首个长效ART方案，并于2022年扩展双月给药适应症。中国国家药品监督管理局 (NMPA) 亦于2023年7月批准其临床应用。

相较于传统口服方案，CAB+RPV LA通过突破性剂型设计实现多重获益：①降低治疗相关耻辱感；②规避吞咽功能障碍患者的用药障碍；③减少药物-食物相互作用。截至2024年12月，全球已积累50余项为进一步验证在复杂临床场景中的稳健性的真实世界研究 ($n>17,800$)。本综述整合随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs) 与真实世界证据 (real-world evidence, RWE)，系统解析CAB+RPV LA的临床价值，以期优化HIV治疗策略，为加速实现“95-95-95”全球防控目标提供循证依据。

2. 疗效与安全性

2.1. 长效方案抗病毒治疗的疗效

2.1.1. 关键临床试验数据

ATLAS研究评估了每月注射CAB+RPV LA在维持病毒学抑制患者中的有效性及安全性。研究将血浆HIV-1 RNA载量 ≥ 50 copies/mL作为主要终点。48周时，长效疗法组与口服标准疗法组分别有1.6%和1.0%患者发生病毒学失败 (95%CI 1.2-2.5)，数据表明两者疗效非劣效，且治疗安全性良好⁽⁶⁾。见表1。

一项基于FLAIR、ATLAS和ATLAS-2M这三项研究的汇总数据所开展的多变量模型分析研究显示，基线时存在以下两种及以上高危因素的患者病毒学失败风险显著升高 ($P<0.05$)：①预存利韦韦林耐药相关突变；②感染HIV-1的亚型为A6或A1；③BMI为30kg/m²或更高。进一步分析发现与HIV-1亚型A1相比，病毒学失败的风险主要集中于A6亚型⁽¹¹⁾。在接受CAB+RPV LA治疗的患者中，BMI ≥ 30 kg/m²与BMI < 30 kg/m²的患者在末次观察终点时HIV病毒学失败风险无差异⁽¹²⁾。虽然采用长效注射方案目前部分患者会出现治疗后低水平病毒血症的情况⁽¹³⁾，但研究证明，在真实世界中长效注射方案和每日口服ART的病毒学失败风险无差异⁽¹⁴⁾。

2.1.2. 真实世界研究数据

自药物获批上市以来，CAB+RPV LA已在全球多个国家和地区开展了真实世界验证研究，覆盖美国⁽¹⁵⁾、日本⁽¹⁶⁾、澳大利亚⁽¹⁷⁾、英国⁽¹⁸⁾、法国⁽¹⁹⁾等人群。研究表明，HIV感染者在更换为CAB+RPV LA长效治疗方案后，可实现强效的病毒抑制。多项研究数据充分展现了CAB+RPV LA的显著疗效。美国BEYOND研究中，针对基线已实现病毒抑制的患者，转向CAB+RPV LA治疗方案 (分

每月或每两月一次给药) 后第6个月时病毒抑制率高达96%⁽²⁰⁾。德国CARLOS真实世界研究里，该方案在12个月时同样表现优异，病毒学抑制率达到98.5%⁽³⁷⁾。见表2。

从病毒学失败及耐药情况来看，CAB+RPV LA方案同样表现出色。在CARES研究中，患者每两个月接受一次CAB+RPV LA注射，48周后持续病毒学失败 (Clinical Virological Failure, CVF) 发生率仅为0.4%⁽¹⁰⁾；美国TRIO研究中，每两个月接受一次该注射，13个月后CVF发生率也仅为0.9%，并且无论患者BMI数值如何，均能有效维持病毒学抑制，耐药相关突变极为罕见⁽²¹⁾。

综合上述研究结果，CAB+RPV LA治疗方案在多样化人群的实际应用中，能持续实现高水平的病毒学抑制。这不仅提升患者的治疗满意度，也显著改善其生活质量。尤其对于因依从性障碍或心理负担，难以坚持每日口服治疗的患者而言，该方案提供了一种便捷且高效的替代选择。

2.2. 安全性

在III期临床试验中，CAB+RPV LA治疗方案的安全性得到充分验证。尽管治疗期间会出现一些不良事件 (Adverse Event, AE)，但与每日口服抗逆转录病毒治疗方案相比，这些不良反应对整体治疗的影响无显著差异。

头痛 (6%)、发热 (5%) 和乏力 (4%) 属于最常见的非注射部位反应类药物相关不良事件⁽²²⁾。在真实世界应用中，CAB+RPV LA整体安全性良好，非注射部位不良反应发生情况与III期临床试验结果相近。即便出现注射部位反应 (Injection Site Reaction, ISR)，绝大多数受试者依旧期望继续接受长效治疗。需要特别指出的是，ISR是最为常见的不良事件。一项综合ATLAS、FLAIR和ATLAS-2M研究的分析显示，最常见的ISR事件多为轻度至中度 (1-2级，占比99%)，持续时间中位数为3天 (四分位距：2-4天)，因ISR导致患者退出治疗的比例极低 (2%)。随着治疗时间的推移，ISR发生率通常呈下降趋势。大多数医疗服务提供者认为，减少患者焦虑 (82%) 以及提升患者注射后的自我管理能力和 (75%)，有助于降低ISR事件的发生概率。研究还发现，采用慢速推进肌内注射 (占比66%)、将药物恢复至室温 (占比58%) 以及注射前放松臀肌 (占比53%) 等注射前/注射程序的最佳实践方法，可有效减轻注射疼痛。另外，对于身体质量指数 (Body Mass Index, BMI) 较高 (BMI ≥ 30 kg/m²) 的患者，因其对药物贮库中药物的吸收速率较慢，建议使用2英寸的长针头，以更好地将药物注射至肌肉，缓解吸收难题⁽²³⁾。

2.3. 依从性

每日严格遵守口服ART方案对于部分人群存在依从性障碍。这些障碍涉及到个人因素和结构性因素，如耻辱感、住房或粮食不安全、保险失效或高额共同负担、精神健康问题、药物使用、交通问题、药物短缺或其他竞争性优先事项。不同国家的资源和患者群体可能会导致这些因素有所差异⁽²⁴⁾。每月一次或更低频率的长效注射剂能够克服其中一些障碍。与口服治疗方案相比，参

表1. 关键临床试验

研究名称	研究方案	样本数 (n)	研究期限 (月)	病毒学抑制率/非劣效	持续CVF	药物相关AE (除外ISR)	ISR	TSQ
ATLAS ⁽⁶⁾	长效注射治疗 vs 口服治疗	长效组308人 vs 口服组308人	12	长效组92.5% vs 口服组95.5% 非劣效	长效组3例出现CVF (均检出耐药突变) vs 口服组4例	长效组29% vs 口服组3% 严重AE (≥3级) 长效组5% vs 口服组7%	81%	长效组显著更高 (+5.68分) 97%患者偏好长效治疗
FLAIR ⁽⁷⁾	长效注射治疗 vs 口服治疗	长效组283人 vs 口服组283人	12	长效组93.6% vs 口服组93.3% 非劣效	长效组4例 (3例检出耐药突变) vs 口服组3例	长效组28% vs 口服组10% 严重AE (≥3级) 长效组5% vs 口服组<1%	86%	长效组显著更高 (+4.1分) 91%患者偏好长效治疗
ATLAS-2M ⁽⁸⁾	长效治疗每8周注射 vs 长效治疗每4周注射	8周组522人 vs 4周组523人	12	每8周组94% vs 每4周组93% 非劣效	每8周组8例 (5例检出耐药突变) vs 每4周组2例	每8周组77% vs 每4周组84% 严重AE (≥3级) 每8周组7% vs 每4周组1%	每8周组76% vs 每4周组75%	每8周组显著高于每4周组 (+1.7分) 94%患者偏好每8周治疗
SOLAR ⁽⁹⁾	长效注射治疗 vs 口服治疗	长效组454人 vs 口服组223人	12	长效组90% vs 口服组93% 非劣效	长效组2例 (均检出耐药突变) vs 口服组无	长效组20% vs 口服组1% 严重AE (≥3级) 长效组5% vs 口服组11%	70.0%	长效组显著更高 (+3.36分) 90%患者偏好长效治疗
CARES ⁽¹⁰⁾	长效注射治疗 vs 口服治疗	长效组255人 vs 口服组257人	12	长效组96% vs 口服组97% 非劣效	长效组2例 (均检出耐药突变) vs 口服组无	长效组29% vs 口服组63% 严重AE (≥3级) 长效组1% vs 口服组4%	74.0%	长效组显著更高 (+10.4分) 97%患者表示偏好长效治疗

注: AE, 不良事件; CVF, 病毒学失败; ISR, 注射部位反应; TSQ, 治疗满意度问卷评估

表2. 真实世界研究

研究名称	研究方案	样本数 (n)	研究期限 (月)	病毒学抑制率/非劣效	持续CVF	药物相关AE (除外ISR)	ISR	TSQ
Trio ⁽¹⁵⁾	美国多中心, 平稳转化	1198	12	95.0%	1.6%	未报告	未报告	未报告
日本单中心 ⁽¹⁶⁾	日本单中心, 平稳转化	74	14	97.0%	无	未报告	86.0%	未使用标准化问卷评估 强调患者更倾向于继续长效注射治疗
JABS ⁽¹⁷⁾	澳大利亚单中心, 平稳转化	60	12	98.0%	无	2.5% 36%, 随时间下降至4%	36%	未使用标准化问卷评估 98%患者偏好长效治疗
UK Multi-centre ⁽¹⁸⁾	英国多中心, 平稳转化	327	15	93.8%	0.3%	3.8%	23.1%	未使用标准化问卷评估 80%患者因口服药物不便选择转换治疗
French cohort ⁽¹⁹⁾	法国多中心, 平稳转化	1134	6	未报告	1.1%	7.1%	0.6%	未报告
BEYOND ⁽³⁵⁾	美国多中心, 平稳转化	308	12	97.0%	<1%	4.0%	10.0%	第12个月时评分较基线时显著升高 (+7.2分)
CARLOS ⁽³⁷⁾	德国多中心, 平稳转化	351	12	98.0%	1.4%	11.7%	11.7%	第12个月时评分较基线时显著升高 (+6.4分)
香港单中心 ⁽⁴⁰⁾	香港单中心, 平稳转化	18	12	100.0%	无	未报告	未报告	99%患者偏好长效注射治疗
美国Opera ⁽⁴¹⁾	美国多中心, 平稳转化	2858	11	95.0%	1.0%	未报告	未报告	未报告

注: AE, 不良事件; CVF, 病毒学失败; ISR, 注射部位反应; TSQ, 治疗满意度问卷评估

与者更倾向于选择长效治疗⁽²⁵⁾。在RCT中,患者的依从性评估明显改善⁽⁹⁾, JABS研究进行的包括摆脱长期服药带来的心理负担,以及停止每日服药重新投入生活的可能性访谈调查表明:延长给药间隔(25%)和自我注射(7%)被认为是患者选择长效注射CAB+RPV LA治疗去替代每日口服ART方案的主要原因⁽²⁶⁾。

尽管在RCT中依从性通常较高,但真实世界研究呈现出更复杂的情况。患者可能因担心向同龄人或雇主披露艾滋病毒感染状况而影响在这些研究中的参与率。这可能导致某些亚组在RCT中的参与率较低,但同时也凸显了长效治疗在更广泛和多样化人群中的优势。尽管面临这些挑战,在CARLOS真实世界队列研究中,95%(1841/1943)的患者注射在±7天的规定窗口时间内完成⁽²⁷⁾,并且JABS的真实世界研究依从性同样能达到显著水平(97%)⁽²⁶⁾。这表明,长效治疗可能在临床试验之外,尤其在真实世界环境中为患者带来更广泛的益处⁽¹⁰⁾。

3. 特殊人群

3.1. 复杂社会背景人群

既往III期临床试验多集中在“理想”患者(无并发症、高依从性)。现实中, HIV感染人群具有多样性与社会背景复杂性等因素,如服药不规律、药物经济负担沉重等问题使感染者难以坚持每日口服ART。故研究复杂社会人群的长效治疗更能指导真实世界的临床实践。LATITUDE研究专门评估了CAB+RPV LA在口服药物依从性不佳的患者中的疗效,在第48周对比口服ART和CAB+RPV LA两组数据时, CAB+RPV LA疗效优于口服治疗,在病毒学失败和治疗相关失败发生率上具有显著性差异(-18.2%与-16.6%)⁽²⁸⁾。

JABS研究纳入了具有复杂医疗需求、社会脆弱性和/或既往依从性不佳的参与者。其中脆弱因素包括缺乏社会支持(50%)、心理健康问题、酗酒或吸毒(30%)以及经济困难(13%)。依从性不佳的患者(27%)既往有过ART中断的历史。研究结果显示,ISR(大多数为1-2级)总体发生率为29%,未出现病毒学失败或严重不良事件,有脆弱性因素的受试者与无脆弱性因素的受试者在注射依从性方面相似。在完成12个月研究的参与者中,长效治疗中98%保持了病毒学抑制,且有脆弱性因素的患者通过个性化的支持也能够坚持注射治疗⁽²⁹⁾。美国芝加哥佛罗里达大学的真实世界研究显示,具有复杂医疗和社会需求的HIV感染者在更换为CAB+RPV LA后,能够有效维持病毒学抑制⁽²⁶⁾。以上研究表明,长效注射方案不受患者社会背景、并发症或既往依从性影响,具有广泛适用性。

疗效的提升得益于长效注射方案的灵活性、便利性以及对患者生活方式的积极影响。这可能是因为长效注射方案解决了许多与传统口服治疗相关的难题,例如长期服药带来的服药疲劳、复杂的处方管理、对艾滋病身份暴露的担忧、药物与食物相互作用的等影响坚持服药的因素。此外,贫困、缺乏稳定住房、监禁、药物、酒精依赖以及不良社交网络等社会因素往往使患者难以持续每日服药,而长效注射方案则能更好地应对这些问题。

3.2. 基线存在既往失败史与相关耐药突变的病毒血症患者

现行指南主要将CAB+RPV LA推荐用于已实现病毒学抑制的HIV感染者群体。但是对于具有既往治疗失败史或存在相关耐药突变的病毒血症患者,该方案尚未获得特别推荐。尽管如此,美国BEYOND研究中纳入12名基线耐药(HIV-1 RNA病毒载量 ≥ 50 copies/mL)的患者,接受每月或每两月一次CAB+RPV LA注射治疗。结果显示,6个月时病毒抑制率高达92%⁽²⁰⁾。此外, Gandhi M等人在《Ann Intern Med》发表的示范项目研究进一步支持了长效方案在以上人群中的临床应用价值。该研究纳入133例患者存在病毒血症和面临依从性挑战的患者。57例基线病毒血症患者中94.7%在33天内实现病毒学抑制,其中19%的患者是首次实现病毒学抑制。对于基线存在病毒血症的患者,长效方案仍能通过个体化剂量调整实现高效病毒控制,其1.5%的病毒学失败率与注册试验数据一致⁽²⁴⁾。以上数据为既往治疗失败史或存在相关耐药突变的病毒血症患者的治疗策略提供了新的可能性,同时对目前指南的推荐框架形成了有益补充。

4. 患者角度评价

4.1. 治疗满意度问卷评估

目前,长效治疗研究普遍采用满意度问卷(HIV Treatment Satisfaction Questionnaire, HIVTSQ)来评估患者的治疗满意度。在CUSTOMIZE III期临床试验中调查了患者对每月一次的CAB+RPV LA注射治疗方案的看法。结果显示到第12个月时,长效注射治疗的满意度改善效果优势明显:92%的参与者更喜欢长效注射剂,仅有3%选择每日口服方案⁽³⁰⁾。另一项针对CAB+RPV LA注射治疗患者采访的研究显示, CAB+RPV LA注射治疗方案患者满意度评分高达6.7(满分7.0)。其中61%的患者表示在生活中得到意想不到的改善,且注射后可以迅速恢复正常生活⁽³¹⁾。

从口服方案转换至长效注射后,患者满意度大幅提升。超过90%的患者更倾向于选择注射方案⁽³²⁾。在CAB+RPV LA方案中,即使需增加就医频率或合并其他口服药物,患者仍十分认可其治疗价值⁽¹⁶⁾。这些数据表明,长效方案通过减少用药负担和提升便利性,显著提升了患者的治疗体验和满意度。

4.2. 患者自报告结局

患者自报告结局(Patient - Reported Outcome, PRO)中提及,当前每日口服ART给患者带来诸多挑战,主要包括三方面:①生理挑战:药物吞咽困难或患有可能影响每日服药的合并症;②生活挑战:频繁差旅、日程安排不确定及工作生活繁忙;③社会心理挑战:害怕公开、每日提醒HIV感染、依从性焦虑和限制日常生活。

全球大型研究证实,每日口服治疗带来的社会心理挑战普遍存在,同样的, HIV感染者转换至CAB+RPV LA注射治疗的主要驱动因素是每日口服挑战。主要包括:患者担心药物被发现公开HIV感染状态(58%)、服药时会想起自己感染了HIV这个现实(58%)、担心会错过或忘记服药的依从性焦虑(40%)、每日口服HIV药物限制了日常生活(29%)。以下多项研究PRO结果证实,

CAB+RPV LA治疗能够改善社会心理挑战、满足患者偏好、提高治疗满意度。

SOLAR研究通过比较转化CAB+RPV LA注射治疗组与继续使用BIC/FTC/TAF治疗组开始研究12个月后的PRO发现：转化组患者在多项社会心理挑战上的改善更为显著，90%受试者更偏好长效方案⁽⁹⁾；BEYOND研究中，92%的患者6个月后更倾向长效方案⁽²⁰⁾；CUSTOMIZE III期试验显示67%的受访者因注射频率（每2个月1次）和给药便捷性选择该方案⁽³⁰⁾；在真实世界队列CARLOS研究中，91%的患者在第6个月时仍偏好长效注射⁽²⁷⁾。

长效方案不仅提升临床疗效，更为患者带来多维的体验改善。在CARISEL研究中，至第12个月时，91.3%的患者表示对治疗持“非常积极”态度，其中72.6%的患者为首次接受CAB+RPV LA注射治疗。尽管患者认为ISR是CAB+RPV LA注射治疗中最常见且最具挑战性的问题。但通过视觉模拟量表（Visual Analogue Scale, VAS）评估发现98%的注射相关不适为轻中度（中位数2.3/10），且疼痛发生率未随治疗周期延长而显著增加。长效治疗方案成功的关键在于：减少用药负担（年频次从365次降至6次）和规避口服药物暴露风险，从根本上改善了患者的社会心理状态与治疗依从性⁽³³⁾。

5. 医护人员角度评价

CUSTOMIZE实施性研究通过医护人员纵向评估CAB+RPV LA临床实施效能和综合效益。基线、第4及12个月的医护人员报告数据显示，CAB+RPV LA治疗方案具有高度可接受性且实施可行性强。医护人员将治疗依从性与病毒学抑制率作为核心成功指标。研究结果表明，第12个月访谈中，87%的医护人员认为方案实施“容易”或“并无显著难度”，参与研究的患者依从率和患者满意度均较高。此外，每月规律就诊不仅提升HIV管理依从性，还增强患者对整体健康的关注度，如糖尿病、高血压等共病的筛查与干预；并且新冠疫情期间仍维持100%的随访率和病毒抑制率，证明其抗干扰能力和长期有效性。

医护人员报告认为长效治疗的理想人群的特征为：厌倦每日服药（89%）、担忧病毒暴露（81%）、存在依从性焦虑（81%）以及因艾滋病病毒状态感到耻辱（77%）；另有9%的医护人员认为所有PLHIV均适合接受LA治疗⁽³⁴⁾。另一个实施性研究CARISEL证实，每两个月注射一次的CAB+RPV LA注射治疗在维持病毒学抑制方面表现优异，病毒学失败率仅0.23%，且可接受性评分均值4.03分（总分为5），并在12个月内保持稳定⁽³³⁾。

同时，医护人员强调，在选择CAB+RPV LA或任何HIV治疗方案时，需综合考虑患者的偏好。一些特定患者可能不适合CAB+RPV LA注射治疗，如对注射感到恐惧或恶心的人或不耐受肌内注射的患者。这些特征需在治疗决策时予以特别关注，以确保最佳治疗效果和患者满意度⁽³³⁾。

在真实世界研究中，CAB+RPV LA的依从性高于每日口服治疗⁽³⁶⁾，大部分注射均能按时完成⁽³⁵⁾。此外，90%以上的医护人员对CAB+RPV LA的实施整体持积极态度⁽³⁷⁾。但实施过程中仍有亟需解决的问题，如在美国南部Ryan White资助的一家诊所实施LA-ART面临以下挑战：药物供应链不稳、注射操作复杂（需冷链及专业

人员）、保险拒付导致治疗延迟，以及利匹韦林耐药突变致使部分患者失去资格。这些障碍可能会使弱势群体（如孕产妇、低收入群体等）在CAB+RPV LA注射治疗可及性上面临分配不均⁽³⁸⁾。

6. 代谢指标影响

6.1. 肾功能

比克替拉韦和多替拉韦会占据OCT转运蛋白进而导致血清肌酐浓度上升。但此种药物让血清肌酐浓度升高可能并非病理性，需要进一步观察。而TDF/TAF的前体形式Tenofovir Diphosphate会直接损伤线粒体及肾小管上皮细胞，可能引发肾小管功能障碍。CAB作为第二代整合酶链转移抑制剂，是否影响肾功能同样需要关注。

ATLAS和ATLAS-2M比较了含TDF方案和不含TDF方案转换CAB+RPV LA注射治疗对肾脏标记物尿白蛋白与肌酐比值（Urinary Albumin - Creatinine Ratio, UACR）和尿蛋白与肌酐比值（Urinary Protein - Creatinine Ratio, UPCR）的影响：48周后，仅很少受试者（≤5%）报告肾脏相关不良事件。与持续TDF组相比，转换至CAB+RPV LA注射治疗组UPCR改善（ $P=0.02$ ），但UACR水平无显著变化（ $P>0.05$ ）⁽⁶⁻⁸⁾。

日本的一项研究评估了CAB+RPV LA注射治疗方案的疗效和安全性特征，包括注射部位反应以及血清肌酐和胱抑素C的变化。研究共纳入74例患者，未观察到病毒学失败。安全性结果显示，转换治疗后，血清肌酐（平均数-0.12mg/dL, $P<0.0001$ ）和胱抑素C（平均数-0.077mg/dL, $P<0.0001$ ）水平较基线显著降低。在多变量回归分析中，基线特征对这些肾功能指标的降低无显著影响，提示肾功能的改善可能与CAB+RPV LA药物相关，但需进一步验证⁽³⁹⁾。

6.2. 体重与血脂

ATLAS、FLAIR、ATLAS-2M研究统计汇总了体重与血脂自基线至第48周的变化。CAB+RPV LA治疗和口服方案组在48周内体重均轻度增加（~1kg），BMI中位数增幅相近，且两组血脂指标无临床意义的差异⁽⁶⁻⁸⁾。CARES研究同样显示在接受长效治疗的女性中观察到BMI的增加⁽¹⁰⁾。

7. 亚裔人群数据

在III期临床试验（FLAIR和ATLAS-2M）发现亚洲人群第96周病毒学抑制率达83%（ $VL<50\text{copies/mL}$ ），且无病毒学突破（ $VL\geq 50\text{copies/mL}$ ）⁽⁷⁻⁸⁾。Solar研究中分析亚裔人群使用CAB+RPV LA注射治疗的亚组发现，第48周病毒学抑制率达91%。而亚裔组CAB+RPV LA注射治疗的偏好比例高达91%。同时，亚裔组CAB+RPV LA注射治疗耐受性好，因药物相关原因导致停药的比例为0%。注射部位反应多为轻中度，持续时间短，无因ISR停药的情况⁽⁹⁾。CAB+RPV LA真实世界研究中亚洲两个单中心回顾性研究（香港研究覆盖48周和日本研究持续3年）结果显示所有受试者的病毒载量均稳定控制在检测

下限以下, 未出现病毒反弹 (VL \geq 50copies/mL) 或耐药性进展^(16,40)。以上这些研究均表明CAB+RPV LA注射治疗在亚裔人群中表现出病毒抑制率高、治疗依从性强和耐受性好的特点, 支持其作为亚裔HIV感染者优先选择的长效方案。

8. 总结与展望

CAB+RPV LA注射治疗方案已从临床试验成功走向真实世界应用。其强效、安全和便捷性重塑了HIV治疗格局, 有助于推动2030年前实现“95-95-95”的目标。该方案也为终结HIV流行提供了关键工具, 但仍需跨学科合作以期解决成本、耐药和人群覆盖不均等瓶颈问题。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 无。

参考文献

1. US Department of Health and Human Services. (2018). Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. AIDSinfo <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines>
2. 中华医学会感染病学分会艾滋病学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2024版). 协和医学杂志. 2024;15:1261-1288.
3. McComsey G A, Lingohr-Smith M, Rogers R, *et al.* Real-world adherence to antiretroviral therapy among HIV-1 patients across the United States. *Advances in therapy.* 2021;38:4961-4974.
4. Gardner EM, Sharma S, Peng G, *et al.* Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS.* 2008;22:75-82.
5. Weld ED, Rana MS, Dallas RH, *et al.* Interest of youth living with HIV in long-acting antiretrovirals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;80:190-197.
6. Swindells S, Andrade-Villanueva J F, Richmond G J, *et al.* Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *N Engl J Med.* 2020;382:1112-1123.
7. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, *et al.* Long-acting cabotegravir and rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2020;382:1124-1135.
8. Overton E T, Richmond G, Rizzardini G, *et al.* Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: A randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet.* 2020;396:1994-2005.
9. Ramgopal MN, Castagna A, Cazanave C, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus rilpivirine versus continuing fixed-dose bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with HIV, 12-month results (SOLAR): A randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2023;10:e566-e577.
10. Kityo C, Mambule I K, Musaazi J, *et al.* Switch to long-acting cabotegravir and rilpivirine in virologically suppressed adults with HIV in Africa (CARES): Week 48 results from a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2024;24:1083-1092.
11. Orkin C, Schapiro JM, Perno CF, *et al.* Expanded multivariable models to assist patient selection for long-acting cabotegravir + rilpivirine treatment: Clinical utility of a combination of patient, drug concentration, and viral factors associated with virologic failure. *Clin Infect Dis.* 2023;77:1423-1431.
12. Maguire C, Rueve K, Farmer E, *et al.* Real world virologic outcomes in patients with elevated body mass index receiving long acting cabotegravir/rilpivirine. *Clin Infect Dis.* 2024:ciae579.
13. Hill L, Kenney S, Patel N, *et al.* Predictors of post-switch viremia in people with HIV on injectable cabotegravir/rilpivirine. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2024;95:90-96.
14. Sension M G, Brunet L, Hsu R K, *et al.* Cabotegravir+ rilpivirine long-acting injections for HIV treatment in the US: Real world data from the OPERA cohort. *Infect Dis Ther.* 2023;12:2807-2817.
15. Eron J J, Sarkar S, Frick A J. Real-world utilization of cabotegravir+ rilpivirine in the US: Data from Trio Health Cohort (abstract 625)(C)/31st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2024:3-6.
16. Adachi E, Saito M, Otani A, *et al.* Favorable virological outcome, characteristics of injection site reactions, decrease in renal function biomarkers in Asian people with HIV receiving long-acting cabotegravir plus rilpivirine. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2024;40:216-222.
17. John M, Williams L, Nolan G, *et al.* Real-world use of long-acting cabotegravir and rilpivirine: 12-month results of the injectable Antiretroviral therapy feasibility Study (JABS). *HIV Med.* 2024;25:935-945.
18. Ring K, Okonta L, Shongwe M, *et al.* UK Multi-centre service evaluation of long-acting injectable CAB/RPV pathways (SHARE LAI-net)(C)/HIV MEDICINE. 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY. 2023;24:100-102.
19. Deschanvres C, Allavena C, Palich R. Cabotegravir-rilpivirine long acting: Data in real life setting in a French Cohort, in(C)/19th European AIDS Conference. Warsaw, Poland. 2023.
20. Dandachi D, Cunningham D, Valenti W M, *et al.* 1567. Perspectives of people with HIV (PWH) 6 months following a switch to cabotegravir and rilpivirine long-acting (CAB+ RPV LA) in an observational real-world US study (BEYOND)(C)/Open Forum Infectious Diseases. 2023;10:ofad500. 1402.
21. Eron J, Sarkar S, Frick A, *et al.* Real-world utilization of cabotegravir+ rilpivirine in the US: Data from Trio Health Cohort. Denver, CO, 2024.
22. Jonsson-Oldenbüttel C, Ghosn J, Van der Valk M, *et al.* Safety and effectiveness from the cabotegravir and rilpivirine implementation study in European locations study: Phase 3b hybrid type III implementation study integrating cabotegravir+ rilpivirine long-acting into European clinical settings. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2024;96:472-480.
23. Teichner P, Chamay N, Elliot E, *et al.* Cabotegravir+ rilpivirine long-acting: Overview of injection guidance, injection site reactions, and best practices for intramuscular injection administration(C)/Open Forum Infectious Diseases. US: Oxford University Press. 2024, 11: ofae282.
24. Gandhi M, Hickey M, Imbert E, *et al.* Demonstration project of long-acting antiretroviral therapy in a diverse population of people with HIV. *Ann Intern Med.* 2023;176:969-974.
25. 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. *Lancet HIV.* 2021;8:e185-e196.
26. Luc C M, Max B, Pérez S, *et al.* Acceptability of long-acting cabotegravir+ rilpivirine in a large, urban, ambulatory HIV clinic. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2024;97:409-415.
27. Borch J, Scherzer J, Jonsson-Oldenbüttel C, *et al.* Six-month

- outcomes of every 2-months long-acting cabotegravir and rilpivirine in a real-world setting: Effectiveness, adherence to injections and patient-reported outcomes from PLWHIV in the German CARLOS cohort. *J Int AIDS Soc.* 2022;25:20-21.
28. Jennifer M Davis, Aadia Rana, Paul E Sax, *et al.* Long-acting cabotegravir plus rilpivirine in people with human immunodeficiency virus with adherence challenges and viremia: Current data and future directions. *Clinical Infectious Diseases.* 2024;ciae557. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae557>
 29. Panton, L. Injectable antiretroviral therapy: Best practice guide for nurses providing care to people living with HIV. *British Journal of Nursing.* 2024;33:S12-S17.
 30. Garris C P, Czarnogorski M, Dalessandro M, *et al.* Perspectives of people living with HIV-1 on implementation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine in US healthcare settings: Results from the CUSTOMIZE hybrid III implementation-effectiveness study. *J Int AIDS Soc.* 2022;25:e26006.
 31. Luc C M, Max B, Pérez S, *et al.* Acceptability of long-acting cabotegravir+ rilpivirine in a large, urban, ambulatory HIV clinic. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2022;10.1097.
 32. Overton E T, Richmond G, Rizzardini G, *et al.* Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with human immunodeficiency virus 1 type 1 infection: 152-week results from ATLAS-2M, a randomized, open-label, phase 3b, noninferiority study. *Clin Infect Dis.* 2023;76:1646-1654.
 33. Gutner C A, Hocqueloux L, Jonsson-Oldenbüttel C, *et al.* Implementation of long-acting cabotegravir and rilpivirine: Primary results from the perspective of staff study participants in the cabotegravir and rilpivirine implementation study in European locations. *J Int AIDS Soc.* 2024;27:e26243.
 34. Czarnogorski M, Garris C P, Dalessandro M, *et al.* Perspectives of healthcare providers on implementation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine in US healthcare settings from a Hybrid III Implementation-effectiveness study (CUSTOMIZE). *J Int AIDS Soc.* 2022;25:e26003.
 35. Sinclair G I, Sension M, Dretler A, *et al.* 1607. Clinical outcomes at month 6 after initiation of cabotegravir and rilpivirine long-acting (CAB+ RPV LA) in an observational real-world study (BEYOND)(C)//Open Forum Infectious Diseases. 2023;10:ofad500. 1442.
 36. Garris C, Desai R, Chang R, *et al.* 1024. Real-world adherence and persistence with long-acting cabotegravir plus rilpivirine (CAB+ RPV LA) compared to oral antiretroviral therapy (ART) among people with HIV (PWH) in the US: The ABOVE study(C)//Open Forum Infectious Diseases. 2023;10:ofad500. 055.
 37. Scherzer J, Jonsson-Oldenbuettel C, Schneeweiss S, *et al.* The implementation of every-2-months cabotegravir and rilpivirine long-acting injections from the perspective of healthcare providers in the German CARLOS cohort, 6-month outcomes(C)//J Int AIDS Soc. THE ATRIUM, SOUTHERN GATE, CHICHESTER PO19 8SQ, W SUSSEX, ENGLAND: JOHN WILEY & SONS LTD. 2022;25:40-41.
 38. Collins L F, Corbin-Johnson D, Asrat M, *et al.* Early experience implementing long-acting injectable cabotegravir/rilpivirine for human immunodeficiency virus-1 treatment at a Ryan white-funded clinic in the US South(C)//Open Forum Infectious Diseases. US: Oxford University Press. 2022;9:ofac455.
 39. Adachi E, Saito M, Otani A, *et al.* Favorable virological outcome, characteristics of injection site reactions, decrease in renal function biomarkers in Asian people with HIV receiving long-acting cabotegravir plus rilpivirine. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2024;40:216-222.
 40. Chan, M.C.J, Chik, S.H.T, Lamb, *et al.* Real world use of long-acting cabotegravir and rilpivirine in a HIV centre in Hong Kong [Poster presentation]. European AIDS Conference. 2023; London, UK. <https://www.abstractserver.com/eacsabstractarchive/> (Accessed April 30, 2025).
 41. Sension, M. G, Brunet, L, Hsu, R, *et al.*, Cabotegravir+ rilpivirine long-acting injections for HIV treatment in the US: Real world data from the OPERA cohort. *Infect Dis Ther.* 2023;12:2807-2817.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 张莹莹, 赵方. 长效卡替拉韦和利匹韦林注射液治疗HIV感染的循证之路: 从临床试验到真实世界. *医学新视角.* 2025;2(2):63-69. doi:10.5582/npjm.2025.01012
- Ying-ying Zhang, Fang Zhao. The evidence-Bbased journey of long-acting cabotegravir and rilpivirine injection for treating HIV infection: From RCTs to real world. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2025;2(2):63-69. doi:10.5582/npjm.2025.01012