文章编号:1000-5404(2013)22-2469-04

论著

男男性行为人群艾滋病暴露前预防用药临床试验队列保持力及预测因子分析

张 燕[1],钟晓妮[1],彭 斌[1],黄文祥[2],黄爱龙[3] (400016 重庆,重庆医科大学:公共卫生与管理学院卫生统计学教研室[1],附属第一医院感染科[2],感染性疾病分子生物学教育部重点实验室[3])

[摘要] **目的** 了解男男性行为人群(men who have sex with men,MSM)艾滋病暴露前预防用药(pre-exposure prophylaxis,PrEP)临床试验中队列的保持情况及其预测因子。**方法** 采用非概率抽样的方法招募并筛选出167例受试对象,按1:1比例随机分配进入每日服药组或间歇服药组,在第0(基线)、4、8、12、16、20、24、28(±5 d内)周进行临床随访和问卷调查,采用基于Kaplan-Meier估计的生存曲线描述不同试验组队列保持概率,单因素和多因素Cox回归分析队列保持的预测因子。**结果** 80.2%的受试对象完成了至少1次服药后随访,59.9%完成了28周的队列随访。间歇用药组(*ARR*=0.60,95% *CI*:0.36~0.99)、年龄>24岁(*ARR*=0.46,95% *CI*:0.25~0.83)、中等收入相对于高收入(*ARR*=0.45,95% *CI*:0.21~0.96)、因希望能够推广一种预防艾滋病的药物而参加试验(*ARR*=0.59,95% *CI*:0.36~0.99)的参与者有更低的脱失率,即更高的队列保持力,因为能获得免费的预防药物而参加试验(*ARR*=1.90,95% *CI*:1.13~3.21)的受试者有更高的脱失率,即更低的队列保持力。**结论** MSM人群PrEP临床试验队列保持力不高,间歇服药组的队列保持力高于每日服药组,在进一步的PrEP临床试验中需制定相应策略以提高试验队列保持力。

[关键词] 艾滋病毒;暴露前预防用药(PrEP);男男性行为者(MSM);临床试验;队列保持力
[中图法分类号] R512.910.1;R969.4;R978.7 [文献标志码] A

Cohort retention and predictors in HIV pre-exposure prophylaxis clinical trial among men who have sex with men

Zhang Yan[1], Zhong Xiaoni[1], Peng Bin[1], Huang Wenxiang[2], Huang Ailong[3] ([1]Department of Health Statistics, School of Public Health and Management, [2]Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital, [3]Key Laboratory of Molecular Biology for Infectious Diseases of Ministry of Education, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To understand the cohort retention and its predictors in pre-exposure prophylaxis (PrEP) clinical trial among men who have sex with men (MSM). **Methods** Using non-probability sampling methods, 167 eligible subjects were recruited and then assigned to a daily dose arm or an intermittent dose arm randomly at the proportion of 1∶1. Follow-up and questionnaire were carried out in weeks 0 (baseline), 4, 8, 12, 16, 20, 24, and 28. Survival curve based on the Kaplan-Meier estimation was conducted to describe the cohort retention rates of different trial arms. Univariate and multivariate logistic regression procedures were conducted to analyze the predictors of cohort retention. **Results** Overall, 80.2% of the subjects completed at least one follow-up after taking medicine, and 59.9% completed a 28-week follow-up. Intermittent dose arm (*ARR*=0.60, 95% *CI*:0.36-0.99), age of 24 years and older (*ARR*=0.46, 95% *CI*:0.25-0.83), middle income (*ARR*=0.45, 95% *CI*:0.21-0.96), and participants who attended the experiment wishing to spread a kind of medication to prevent the infection of human immunodeficiency virus (HIV) (*ARR*=0.59, 95% *CI*:0.36~0.99) showed lower attrition, namely higher cohort retention. Those who attended the experiment for free medication (*ARR*=1.90, 95% *CI*:1.13-3.21) had higher attrition, namely lower cohort retention. **Conclusion** The cohort retention of PrEP clinical trial is not high. The cohort retention rate is higher in the intermittent dose arm than in the daily dose arm. Appropriate strategies are needed to promote the cohort retention in the further PrEP clinic trial.

[基金项目] 国家科技重大专项(2008ZX10001-016)
[通信作者] 钟晓妮,电话:(023)68485008,E-mail:zxn66@vip.sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130914.1457.007.html(2013-09-14)

[**Key words**] human immunodeficiency virus; pre-exposure prophylaxis; men who have sex with men; clinical trial; cohort retention

Supported by the National Key Project of Science and Technology of China (2008ZX10001-016). Corresponding author: Zhong Xiaoni, Tel: 86-23-68485008, E-mail: zxn66@vip.sina.com

艾滋病暴露前预防用药(pre-exposure prophylaxis, PrEP)被认为是目前最有前景的预防艾滋病病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的生物医学策略之一。它是指使用单一的或复方的抗逆转录病毒药物以降低HIV阴性人群感染HIV的风险[1]。目前主要研究和使用的策略是有规律的长期服用抗逆转录药物(antiretrovirals, ARVs)替诺福韦(tenofivir disoproxil fumarate, TDF)和恩曲他滨(emtricitabine, FTC)的联合制剂或单用替诺福韦。全球范围内已完成的动物试验[2-4]和临床试验[5-7]已初步证实了它们用于HIV预防的安全性和有效性。在我国男男性行为人群(men who have sex with men, MSM)是艾滋病传播的重要人群和桥梁人群,男男性传播新发感染在所有新发感染中的构成比已从2007年的12.2%增至2011年的29.4%[8];西部的重庆市,MSM人群HIV感染率已从2006年的10.4%[9]上升到2009年的19.0%[10]。PrEP预防策略能否用于中国的MSM人群以降低HIV感染?在中国进行大规模的PrEP临床试验是否可行?参与临床试验的意愿和队列保持是临床试验得以顺利进行以及评价试验有效性和安全性的保证,同时,也反映了MSM人群对PrEP的接受性和服用的坚持性。虽然前期调查结果显示中国西部MSM人群对PrEP有较高的使用意愿[11],但行为意愿往往不能完全反映行为本身[12-13]。因此,为了获得进一步的行为信息,本研究利用在重庆市开展的MSM人群小规模PrEP临床试验的数据,重点分析了MSM人群试验中队列的保持情况及其相关预测因子,为进一步开展大规模的临床试验,制定有效的队列保持策略以及未来在MSM人群中的PrEP预防策略的实施和推广提供参考。

1 对象与方法

1.1 受试对象的招募

2010年3月至8月,采用非概率抽样的方法以重庆医科大学附属第一医院为临床试验研究基地招募了292例受试对象。招募方式有3种:一是寻找"种子"对象,通过同伴介绍,以"滚雪球法"获得更多的调查对象;二是通过同志工作组——MSM人群的非政府组织进行招募;三是通过网络,利用同志网站进行招募。

1.2 受试对象的纳入、排除标准

受试对象的纳入标准包括:生理上的男性,年龄18~60岁,HIV阴性,有无保护的肛交性行为,签署知情同意书,愿意在指导下服用PrEP药物并服从随访安排,愿意参加试验达28周等。排除标准包括HIV阳性,有严重心、肝、肾功能障碍、肿瘤患者和有其他严重疾病者,有严重过敏史,筛选前3个月接受过其他研究药物者等。

1.3 试验设计和试验药物

本研究为随机、平行对照临床试验。试验包括筛选评估阶段和试验随访阶段。研究药物为替诺福韦,规格300 mg/片,Pharmacare Limited Trading as Aspen Pharmacare生产,批号A708846;恩曲他滨,规格200 mg/片,河北医科大学制药厂生产,批号100101。本研究共筛查292例,按纳入、排除标准,83例被排除,其中54例为HIV阳性,29例不满足其他标准;42例满足标准却没有入组。经筛选评估合格的167例受试对象,采用区组随机化方法,区组长度为6,按1∶1的分配比例分为2组:第1试验组(84例),替诺福韦300 mg + 恩曲他滨200 mg,每日1次,口服;第2试验组(83例),替诺福韦300 mg + 恩曲他滨200 mg,每周2次,性行为前2 h再服药1次,口服。随访28周,分别在第0(基线)、4、8、12、16、20、24、28(±5 d内)周进行临床随访和问卷调查。

1.4 研究内容

研究内容包括:社会人口学特征、性行为特征、对HIV的风险感知、性传播疾病(sexually fransmitted infections, STI)历史、参加试验的原因、服药的不良反应及HIV抗体阳转情况。

1.5 质量控制和伦理学

由流行病学、传染病学、卫生统计学、社会学等多学科专家参加试验方案的制定。整个试验过程遵循赫尔辛基宣言和中国临床试验研究规范、法规,中国疾病预防控制中心艾滋病性病预防控制中心和重庆医科大学伦理委员会批准了该项研究,并对该研究实施监督,每位受试对象签署了书面的知情同意书。参与研究的专业技术人员和调查人员均经过严格培训。数据录入前对数据进行审核,采用双人双录入核查,并进行逻辑查错,保证研究数据真实、可靠。

1.6 统计学分析

采用Epidata 3.0软件建立数据库,双人双录入核查,并进行逻辑查错;利用SAS 9.1软件进行统计分析。对社会人口学特征、性行为特征、HIV的风险感知,STI历史,参加实验的原因,服药的不良反应、HIV抗体阳转情况及队列保持情况等变量进行描述性统计分析,定量变量计算平均水平指标(如均数、中位数)和变异程度指标(如标准差),定性变量计算各取值的频率(或构成比);基于Kaplan-Meier估计的生存曲线用于描述不同试验组队列保持概率变化趋势;单因素Cox回归用于分析各变量与队列保持之间的关系,P值<0.2的变量以及重要的社会人口学变量被纳入多元Cox回归模型。Cox回归中,结局变量为"是否从队列中脱失","中途脱失"赋值为1,相应保持时间为最后1次随访周次;"至随访结束未脱失"赋值为0,相应保持时间为删失值。

2 结果

2.1 社会人口学和行为特征

受试对象的年龄18~59(25.1±6.6)岁,中位年龄23岁,56.3%的受试对象具有大专及以上文化程度,约半数(51.5%)的受试对象月收入1 000~3 000元,38.3%月收入<1 000元。性行为方面,在过去1个月,73.1%的受试对象报告有固定性伴,37.7%的报告有临时性伴,8.4%有女性性伴,32.9%的受试对象有多性伴。29.9%的受试对象报告过去1个月有4次及以上性行为,22.2%的报告过去1个月存在无保护的插入性性行为。10.2%的受试对象报告自己曾患性病。

2.2 对HIV风险的感知和参加临床试验的原因

92例(55.8%)受试对象认为自己感染HIV的风险小或非常小,73例(44.2%)受试对象认为自己有一定的或较大的HIV感染风险。在参加临床试验的原因方面,109例(65.3%)报告担心自己感染HIV,115例(68.9%)报告希望能够推广一种艾滋病预防用药,41例(24.6%)表示可以获得免费的预防药物。

2.3 队列保持情况

167例受试对象中,33例(19.8%)在服药后第1次随访之前脱失,134例(80.2%)完成了至少1次服药后随访,100例(59.9%)完成了28周的服药后随访。其中每日服药组46例(54.8%)完成28周随访,间歇服药组54例(65.1%)完成了28周随访,两组的队列保持概率曲线见图1。在整个随访的28周中,所有受试对象未发生HIV抗体阳转。

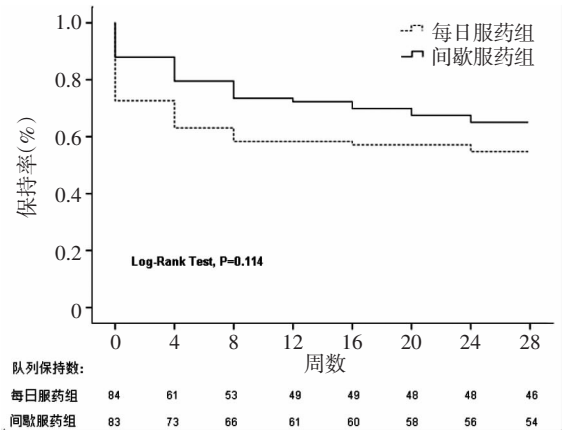


图1 基于Kaplan-Meier估计的不同试验组队列保持概率曲线

2.4 队列保持力的因素分析

单因素Cox回归分析,按照0.2的检验水准,具有显著性的因子包括:间歇服药组、年龄>24岁、中等收入相对于高收入、最近1个月性行为数≥4次、因希望能够推广一种预防艾滋病的药物而参加试验、因能获得免费的预防药物而参加试验,而教育程度、HIV风险感知、性传播疾病史、最近1个月性伴类型、最近1个月无保护的插入性性行为、因担心自己感染HIV而参加试验以及试验中出现不良反应与队列保持力无关。

将以上单因素分析中P值<0.2的变量及重要的人口学变量纳入多元Cox回归模型,间歇用药组(ARR=0.60,95% CI:0.36~0.99)、年龄>24岁(ARR=0.46,95% CI:0.25~0.83)、中等收入相对于高收入(ARR=0.45,95% CI:0.21~0.96)、因希望能够推广一种预防艾滋病的药物而参加试验(ARR=0.59,95% CI:0.36~0.99)的参与者有更低的脱失率,即更高的队列保持力,而表示因为能获得免费的预防药物而参加试验(ARR=1.90,95% CI:1.13~3.21)的受试者有更高的脱失率,即更低的队列保持力。见表1。

表1 队列保持力影响因素的Cox回归分析结果

变量	例数(%)	相对危险度 RR (95% CI)	P值	调整的相对危险度 ARR值 (95% CI)	P值
组别					
每日服药组	84 (50.3)	1.00		1.00	
间歇服药组	83 (49.7)	0.70 (0.43~1.13)	0.14	0.60 (0.36~0.99)	0.045
年龄(岁)					
18~24	101 (60.5)	1.00		1.00	
>24	66 (39.5)	0.50 (0.29~0.87)	0.01	0.46 (0.25~0.83)	0.01
文化程度					
高中及以下	73 (43.7)	1.00		1.00	
大专及以上	94 (56.3)	0.88 (0.54~1.42)	0.59	0.80 (0.48~1.34)	0.39
个人月收入(元)					
<1 000	64 (38.3)	0.74 (0.35~1.58)	0.44	0.46 (0.21~1.05)	0.06
1 000~3 000	86 (51.5)	0.62 (0.29~1.30)	0.20	0.45 (0.21~0.96)	0.04
>3 000	17 (10.2)	1.00		1.00	
认为自己感染HIV的风险					
一般及以上	73 (44.2)	1.00		-	
小或较小	92 (55.8)	1.09 (0.66~1.77)	0.75	-	-
性病历史					
是	17 (10.2)	1.00		-	
否	150 (89.8)	0.89 (0.41~1.94)	0.77	-	-
最近1个月有固定性伴					
否	45 (27.0)	1.00		-	
是	122 (73.1)	1.24 (0.71~2.17)	0.46	-	-
最近1个月有临时性伴					
否	104 (62.3)	1.00		-	
是	63 (37.7)	0.94 (0.58~1.55)	0.82	-	-
最近1个月有女性性伴					
否	153 (91.6)	1.00		-	
是	14 (8.4)	1.28 (0.59~2.80)	0.54	-	-
最近1个月性伴数量					
<2	112 (67.1)	1.00		-	
≥2	55(32.9)	0.96 (0.58~1.60)	0.88	-	-
最近1个月性行为数量					
<4	117 (70.1)	1.00		1.00	
≥4	50 (29.9)	0.69 (0.40~1.21)	0.199	0.69 (0.38~1.25)	0.22
最近1个月存在无保护的插入性性行为					
否	130 (77.8)	1.00		-	
是	37 (22.2)	0.79 (0.43~1.46)	0.46	-	-
因担心自己感染HIV而参加试验					
否	58 (34.7)	1.00		-	
是	109 (65.3)	0.98 (0.59~1.63)	0.95	-	-
因希望能够推广一种预防艾滋病的药物而参加试验					
否	52 (31.1)	1.00		1.00	
是	115 (68.9)	0.57 (0.35~0.92)	0.02	0.59 (0.36~0.99)	0.047
因能获得免费的预防药物而参加试验					
否	126 (75.5)	1.00		1.00	
是	41 (24.6)	1.69 (1.01~2.81)	0.04	1.90 (1.13~3.21)	0.02
试验中出现不良反应					
否	156(93.4)	1.00		-	
是	11(6.6)	1.28(0.51~3.18)	0.60	-	-

3 讨论

自2004年以来,十余项关于PrEP的临床试验在全球范围内进行,目前已有数项研究报道了PrEP应用于人体的安全性和有效性[5-7],但少见PrEP临床试验

中队列保持情况及其预测因子的详细报道。服用替诺福韦和恩曲他滨作为艾滋病暴露前预防用药的策略不同于它们作为艾滋病治疗的策略,由于药物应用于HIV阴性的正常人,虽然是HIV感染的高危人群,但并非HIV感染者,因此他们可能有低的服药坚持性和试验队列保持力。本研究结果表明,入组的167例受试对象中,近20%的受试对象没有完成服药后的第1次(第4周)随访,仅有约60%的受试对象坚持完成了28周的随访。特别是每日服药组,近30%的受试对象没有完成第1次随访,45%的受试对象没有完成28周的随访。多因素分析结果显示,间歇服药组相对于每日服药组脱失更少,队列保持力更好。由于70%的受试对象最近1个月性行为次数<4次,在这样的性行为频次下,采用间歇服药的方案受试对象服药次数和总剂量更少,因此,间歇服药组保持力更好可能与他们认为这样的服药方式更加方便,副作用更小,对生活的影响也更小有关。

除分组因素以外,研究结果发现年龄更大的受试对象有更好的队列保持力,这与其他男男性行为人群随访研究中队列保持的预测因子一致[14-15]。年轻的MSM人群更易脱失,提示我们在制定队列保持策略和提高服药的坚持性方面需要更加关注低年龄组的MSM人群。另外,中等收入的受试对象有更低的脱失率,这与国外PrEP使用意愿的研究[16]以及我们前期使用意愿的研究[11]中中等收入的受试对象有更高的使用意愿相吻合。

在参加临床试验的原因方面,大多数人报告担心自己感染HIV以及希望能够推广一种艾滋病预防药物是参加临床试验的原因。但与队列保持的关系的分析结果显示因担心自己感染HIV而参加试验不是保持力的预测因子,并不能促进队列的保持,提示我们负面的担心感染HIV并不是持续服药、持续参加试验的动力因素;而希望能够推广一种艾滋病预防药物而参加临床试验的受试对象有更高的队列保持力,提示我们正面的信念可能促使受试对象行为的坚持。因此,在进一步的PrEP临床试验和PrEP的推广中应注意进行采取PrEP预防措施,保护自身,抵御艾滋的正面宣传教育,传递给高危MSM人群预防艾滋病的正能量和提高其自我效能,而不应过分强调HIV带来的身心危害,以避免高危人群对HIV的恐惧、过分担心和引起的相关歧视。报告因药物免费而参加试验的人有更低的坚持率。药物免费可能带来暂时的服用者的增加,但并不能带来服用的坚持,还可能造成药物的滥用和浪费,因此在PrEP推广过程中制定药物费用政策,特别是实行免费政策时应慎重,还需要进一步的研究。

本研究的局限性:在分析队列保持力的预测因子方面,本研究主要涉及人口学变量、参加试验的意图以及个人行为特征等变量,试验队列的保持力还可能受受试者工作环境、时间压力和同伴影响等其他因素的影响,应在以后的研究中予以进一步测量和分析。

参考文献:

[1] AVAC. Pre-exposure prophylaxis (PrEP)[OL]. [2013-09-27]. http://www.avac.org/ht/d/sp/a/GetDocumentAction/i/5851.

[2] Denton P W, Estes J D, Sun Z, *et al*. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis prevents vaginal transmission of HIV-1 in humanized BLT mice[J]. PLoS Med, 2008, 5(1): e16.

[3] Van-Rompay K K, McChesney M B, Aguirre N L, *et al*. Two low doses of tenofovir protect newborn macaques against oral simian immunodeficiency virus infection[J]. J Infect Dis, 2001, 184(4): 429-438.

[4] Garcia-Lerma J G, Otten R A, Qari S H, *et al*. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir[J]. PLoS Med, 2008, 5(2): e28.

[5] Grant R M, Lama J R, Anderson P L, *et al*. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men[J]. N Engl J Med, 2010, 363(27): 2587-2599.

[6] Baeten J M, Donnell D, Ndase P, *et al*. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women[J]. N Engl J Med, 2012, 367(5): 399-410.

[7] Thigpen M C, Kebaabetswe P M, Paxton L A, *et al*. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana[J]. N Engl J Med, 2012, 367(5): 423-434.

[8] 中华人民共和国卫生部. 2011年中国艾滋病疫情估计. 北京. 2011.

[9] 韩梅, 冯连贵, 蒋岩, 等. 重庆市2006-2008年男男性行为人群HIV-1感染发病率调查[J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(9): 878-881.

[10] 丁贤彬, 张维, 冯连贵, 等. 重庆市艾滋病流行形势分析与防治策略研究[J]. 热带医学杂志, 2011, 11(3): 334-336.

[11] 张燕, 钟晓妮, 彭斌, 等. 男男性行为人群艾滋病暴露前预防用药知晓、使用情况及使用意愿分析[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(20): 2226-2230.

[12] Weeks M R, Mosack K E, Abbott M, *et al*. Microbicide acceptability among high-risk urban U.S. women: experiences and perceptions of sexually transmitted HIV prevention[J]. Sex Transm Dis, 2004, 31(11): 682-690.

[13] Newman P A, Duan N, Lee S J, *et al*. HIV vaccine acceptability among communities at risk: the impact of vaccine characteristics[J]. Vaccine, 2006, 24(12): 2094-2101.

[14] 柳昭羽, 吴国辉, 徐杰, 等. 男男性行为人群队列保持的影响因素研究[J]. 中国艾滋病性病, 2011, 17(6): 646-650.

[15] 张敏, 闫红静, 汪娜, 等. 南京市男男性行为人群随访中队列保持研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2011, 15(10): 839-842.

[16] Mimiaga M J, Case P, Johnson C V, *et al*. Preexposure antiretroviral prophylaxis attitudes in high-risk Boston area men who report having sex with men: limited knowledge and experience but potential for increased utilization after education [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009, 50(1): 77-83.

(**收稿**:2013-05-14;**修回**:2013-06-25)

(编辑 王 红)