

## HIV 感染高危人群暴露前预防用药临床试验依从性分析

高菲菲<sup>1</sup>, 钟晓妮<sup>1\*</sup>, 彭斌<sup>1</sup>, 张燕<sup>1</sup>, 梁浩<sup>2</sup>, 邹云峰<sup>3</sup>, 戴江红<sup>4</sup>, 刘倩萍<sup>5</sup>, 宋本莉<sup>5</sup>, 黄文祥<sup>6</sup>, 黄爱龙<sup>7</sup>

1. 重庆医科大学公共卫生与管理学院卫生统计学教研室, 重庆 400016
2. 广西医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室, 南宁 530021
3. 广西医科大学公共卫生学院毒理学教研室, 南宁 530021
4. 新疆医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室, 乌鲁木齐 830000
5. 四川省西昌市皮肤病性病防治站, 西昌 615000
6. 重庆医科大学附属第一医院感染病科, 重庆 400016
7. 重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室, 重庆 400016

**[摘要]** **目的** 了解 HIV 感染高危人群暴露前预防用药(pre-exposure prophylaxis, PrEP)临床试验的依从性及可能的影响因素。**方法** 采用非概率抽样法筛选出 352 名受试者进入研究队列, 其中男男性行为者(MSM) 153 人、女性性工作(FSW) 36 人、HIV 感染者固定性伴侣(PAR) 163 人, 随机决定其每日 1 次或每周 2 次服药方式, 分别在 0、4、8、12、16、20、24、28 周进行随访观察, 从队列保持和药物漏服两个方面了解 PrEP 依从性情况。采用 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 检验进行单因素分析, 多因素分析采用 logistic 回归分析。**结果** 本次高危人群 PrEP 临床试验中有 76.70% (270/352) 完成了 28 周的观察期, 药物漏服者所占比例在随访期间波动约为 35%, 总体依从性得分平均 (82.12±27.48) 分, 中位数 95.24 分。经 logistic 回归分析, 影响本次 PrEP 临床试验队列保持的因素为月收入水平、试验期间是否有担心和困难、试验期间是否有医疗服务需求、随访管理模式; 影响药物漏服的因素为婚姻状况、服药方式、试验期间是否有担心和困难、是否出现不良反应; 影响总体依从性得分的因素为人群类别、性伴侣数、是否有伴随用药、试验期间是否有医疗服务需求、随访管理模式。**结论** 本次 HIV 感染高危人群 PrEP 临床试验的整体依从性高, 影响因素多, 在后续研究中应特别加强流动性较强的 MSM 和 FSW 人群的依从性管理, 并继续推广由专人随访的队列管理模式, 适当增加随访次数, 不同特征个体分类管理, 从而确保临床试验的高依从性。

**[关键词]** HIV 感染; 高危人群; 暴露前预防用药; 临床试验; 依从性

**[中图分类号]** R 512.91 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)11-1186-08

### Pre-exposure prophylaxis for HIV high-risk groups: an analysis of clinical compliance

GAO Fei-fei<sup>1</sup>, ZHONG Xiao-ni<sup>1\*</sup>, PENG Bin<sup>1</sup>, ZHANG Yan<sup>1</sup>, LIANG Hao<sup>2</sup>, ZOU Yun-feng<sup>3</sup>, DAI Jiang-hong<sup>4</sup>, LIU Qian-ping<sup>5</sup>, SONG Ben-li<sup>5</sup>, HUANG Wen-xiang<sup>6</sup>, HUANG Ai-long<sup>7</sup>

1. Department of Medical Statistics, School of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
2. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China
3. Department of Toxicology, School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China
4. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumchi 830000, Xinjiang, China
5. Xichang Station for Prevention and Control of Dermatitis and STD, Xichang 615000, Sichuan, China
6. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
7. The Key Laboratory of Molecular Biology of Infectious Diseases of Ministry of Education, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the factors influencing the compliance of pre-exposure prophylaxis (PrEP) among

**[收稿日期]** 2012-06-06 **[接受日期]** 2012-10-15

**[基金项目]** 国家科技重大专项 (2008ZX10001-016). Supported by Major National Science and Technology Project of China (2008ZX10001-016).

**[作者简介]** 高菲菲, 硕士生. E-mail: 316517545@qq.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 023-68485008, E-mail: zxn66@vip.sina.com

high-risk groups of human immunodeficiency virus (HIV). **Methods** A total of 352 subjects were selected into the cohort by non-probability sampling, including 153 men who have sex with men (MSM), 36 female sex workers (FSMs), and 163 fixed sex partners (PARs) of HIV carriers. Each subject was randomly given a medication regimen of either once daily or twice a week. The pre-exposure prophylaxis compliance was evaluated by observing the maintenance of the cohort and medication omission every 4 weeks from week 0 to week 28. Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test was employed to conduct univariate analysis and logistic regression was adopted for multiple variable analysis. **Results** It was found that 76.70% (270/352) of the subjects finished the 28-week-observation in this PrEP clinical trial among high-risk groups of HIV. The medication omission rate fluctuated around 35% during the follow-up, with the total compliance score being  $82.12 \pm 27.48$  and the median score being 95.24. Logistic regression suggested that the monthly income, presence of worries or difficulties during the trials, need for medical service, and the way of follow-up were the factors influencing the maintenance of cohort. The marital status, medication method, presence of worries or difficulties during the trial, and presence of adverse effect were the influencing factors of medication omission. The population type, number of sex partners, taking of other drugs at the same time, need of medical service during the trial, and way of follow-up were the factors impacting the overall compliance score. **Conclusion** The compliance of the present PrEP clinical trials among high-risk groups of HIV is high, and it has multiple influencing factors. Compliance management should be reinforced among MSM and FSW populations with greater motility. The cohort management model of follow-up by fixed specialists should be continued with more frequent follow-up; meanwhile, classified management should be implemented for individuals with different characters, so as to ensure a good compliance during the clinical trials.

[**Key words**] HIV infections; high-risk group; pre-exposure prophylaxis; clinical trial; compliance

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(11):1186-1193]

暴露前预防用药 (pre-exposure prophylaxis, PrEP) 是指有高风险的 HIV 阴性个体在潜在的 HIV 暴露之前或暴露期间规律服用单一的或复方的抗反转录病毒药物 (ARVs) 以降低感染 HIV 的风险。国际上几项 II 期临床试验已证实了 PrEP 的有效性和安全性<sup>[1-8]</sup>。然而受试者的依从性是保证按试验方案用药的关键因素, 与试验结果的质量密切相关<sup>[9]</sup>, 不依从或依从性差是新药临床试验过程中的常见问题, 也是造成临床试验结果偏倚的一个重要因素<sup>[10]</sup>。一项在巴西、泰国、美国等地针对男男性行为者 (men who have sex with men, MSM) 人群的 PrEP 临床试验结果显示, PrEP 的使用可降低 44% 的 HIV 感染, 而依从性达到 90% 以上的个体, 其保护水平提高至 70% 以上<sup>[1]</sup>。除此之外, 一项在南非高危妇女中进行的为期 30 个月的临床试验显示, 依从性高的个体其降低的 HIV 的感染风险相对于整个研究人群的 39% 而言提高至 54%<sup>[8]</sup>。由此可见, PrEP 预防 HIV 感染的效果在一定程度上依赖于人群在试验过程中的依从性。

本课题组在借鉴国际上 PrEP 早期研究结果的基础上, 在中国西部重庆、四川、广西、新疆四地, 首次在 HIV 感染高危人群中开展了 PrEP 的小规模临床试验。本研究将综合试验队列保持和药物漏服的信息, 对其依从性进行系统分析, 以了解其可能的影响因素, 从而为今后 PrEP 的大规模推广应用提供借鉴, 以保证使用人群良好的依从性, 从而确保药物的

效果, 最终达到预防 HIV 感染的目的。

## 1 对象和方法

1.1 受试者 HIV 感染高危人群 PrEP 临床试验在中国西部重庆、四川、广西、新疆四个地区进行志愿者招募、筛查, 共 352 人 (重庆 122 人、四川 52 人、广西 84 人、新疆 94 人) 进入研究队列, 其中 MSM 153 人、女性性工作者 (female sex worker, FSW) 36 人、HIV 感染者固定性伴侣 (fixed sexual partner, PAR) 163 人。173 人服药方式为每日 1 次, 179 人为每周 2 次。

1.1.1 入选标准 (1) 签署知情同意书; (2) 年龄 18~60 岁 (MSM)/18~45 岁 (FSW)/18~65 岁 (PAR); (3) 抗 HIV 阴性; (4) 平均每两周 1 次及以上 (MSM)/每周 3 次以上 (FSW)/每月 1 次以上 (PAR) 性生活; (5) 试验前 1 个月至少有 1 个及以上的同性伴侣 (MSM)、试验前 1 个月至少有 3 个及以上的性伴侣 (FSW)、其固定性伴侣 HIV 检测结果为阳性 (PAR); (6) 愿意在指导下使用研究用药并服从随访安排; (7) 愿意参加试验达 28 周; (8) 非怀孕、哺乳或在研究期间不准备怀孕者, 必须在研究期间和完成后 3 个月内使用有效的避孕措施 (FSW、PAR)。

1.1.2 排除标准 (1) 筛选时 HIV 抗体阳性; (2) 筛选时 HBsAg 阳性; (3) 有严重心疾患、肝疾患 (AST、ALT 超过正常值上限 1.5 倍)、肾疾患 (BUN、Cr 超过正常上限) 或造血功能障碍、出血倾

向及出血性疾病患者;(4)晚期肿瘤患者;(5)进入试验前的 1 年内酗酒(MSM)、免疫功能缺陷者(FSW)、筛选时 HBcAb 阳性且丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)-RNA $>1 \times 10^3$  (PAR);(6)有严重疾病,研究者认为可能影响志愿者的干预、随访或评估;(7)筛选前 3 个月接受过其他研究药物;(8)有严重过敏史;(9)不能或不愿提供知情同意或不能遵守试验要求者;(10)孕妇或哺乳期女性(FSW、PAR)。

1.2 试验设计及试验过程 采用多中心、随机、平行对照临床试验,同时辅以问卷随访调查。试验包括 2 个阶段:第一阶段,2010 年 1 月至 2 月按照入选标准完成受试者筛选并排除不合格的受试者;第二阶段,2010 年 3 月至 2011 年 2 月开展临床试验。

1.3 试验用药、试验分组及随访 替诺福韦(tenofovir):规格为 300 mg,Pharmacare Limited Trading as Aspen Pharmacare 生产,批号 A708846,有效期至 2011 年 7 月 31 日,密封保存。恩曲他滨(emtricitabine):规格为 200 mg,河北医科大学制药厂生产,批号 100101,有效期至 2011 年 7 月 8 日,密封保存。试验分为 2 组:第一试验组,恩曲他滨每次 200 mg+替诺福韦每次 300 mg,每日 1 次,口服;第二试验组,恩曲他滨每次 200 mg+替诺福韦每次 300 mg,每周 2 次,口服。暴露前 2 h 再给药 1 次。随访持续 7 个月,分别在 0、4、8、12、16、20、24、28 周(+5 d 内)进行随访观察。

1.4 抽样方法 采用非概率抽样。MSM:通过媒体招募、非政府组织等获得受试者;找到“种子”后,通过同伴介绍,滚雪球法获得更多受试者。FSW:与地方疾病预防控制中心联合,深入到其服务场所,获得受试者;找到“种子”后,通过同伴介绍,滚雪球法获得更多受试者。PAR:通过地方疾病预防控制中心、传染病医院等掌握的 HIV 阳性人员信息追踪其固定性伴侣。

1.5 研究步骤 (1)筛选评估:筛选评估在 60 d 内完成。对每位待选对象,无论是入组还是被排除,都登记在《筛选表》中,在所有筛选前签署知情同意书。(2)基线评估:入组时,依受试者入组的先后,根据随机号(由项目负责单位统一制作)决定其服药方式,每日 1 次或每周 2 次,并填写《入组编码鉴认表》。基线评估应在首次用药的当日,于用药前获取。(3)研究期间的评估:治疗开始后的 4、8、12、16、20、24、28 周进行访视评估。

1.6 研究内容 一般人口学特征;性行为特征;艾

滋病相关态度;对艾滋病预防用药相关的知识、态度;药物安全性指标;队列保持情况、药物漏服情况、试验依从性情况。其中,试验的依从性情况用依从性得分进行衡量,依从性得分 $\geq 90$ 分者判定为依从性好, $< 90$ 分者为依从性差<sup>[1,11]</sup>。依从性得分的计算公式为:依从性得分=(随访期间实际服用的药物量/随访 28 周应该服用的药物量) $\times 100$ 。具体表示为:

依从性得分=

$$\begin{cases} [(t \times 7 \text{ d} \times 1 \text{ 次/d} - n_1) / (28 \text{ 周} \times 7 \text{ d} \times 1 \text{ 次/d})] \times 100 \\ \quad \text{(服药方式为每日 1 次)} \\ [(t \times 2 \text{ 次/周} + n_2 \times t / 4 - n_1) / (28 \text{ 周} \times 2 \text{ 次/周} + n_2 \times \\ \quad 7 \text{ 个月})] \times 100 \\ \quad \text{(服药方式为每周 2 次)} \end{cases}$$

其中,t 为实际随访时间(周),n<sub>1</sub> 为随访期间漏服总次数,n<sub>2</sub> 为平均每月性生活次数。由于 FSW 人群的工作特殊性,不管其服药方式如何,统一按每日 1 次服药方式的公式计算。

1.7 质量控制 遵循赫尔辛基宣言(2000 年版)和中国有关临床试验研究规范、法规,每位受试者均在知情同意书上签字,试验研究者对受试者严格保密,全部试验过程受临床单位伦理委员会的监督。研究参与人员均为专业技术人员或经过严格培训的调查人员。在基线与每次随访时,发给志愿者下一观察期间的用药量。所有空药盒及未服用的药物均要求在随访时交还研究者,研究者要在归还药盒上注明归还日期。临床试验监查员将定期回收上述药品和包装,包括剩余未用的药品。每次随访时研究者都应向受试者强调依从性的重要性;在每次随访时,受试者都将被告知并归还未用的药物及空瓶。对丢失、未还的药物需做记录。

1.8 数据处理与分析 应用 Epidata 3.0 软件建立统一的数据库,进行数据的双录入并校对,用 SAS 9.2 软件进行数据的统计学分析。队列保持情况以队列保持(即试验观察期 28 周)和队列脱落(即随访观察期 $< 28$ 周)为应变量,药物漏服情况以有无药物漏服为应变量,总体依从性情况以依从性好或差为应变量,单因素分析均采用 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)检验,检验水平( $\alpha$ )为 0.05。多因素分析均采用 logistic 回归模型( $\alpha = 0.10$ ),并计算 OR 值及 OR 值 90%CI。由于随访管理模式与研究中心存在高度一致性,遂不进行 CMH 检验,仅进行多因素分析。

## 2 结果

### 2.1 受试者基本情况

2.1.1 队列人口学特征 本研究的 HIV 感染高危个体, 主要为汉族, 占 60.80% (214/352); 年龄 16~58 岁, 平均 (29.25±9.17) 岁 (年龄中位数 29 岁); MSM 人群的文化水平普遍较高, 大专及以上学历者占 54.25% (83/153), FSW 和 PAR 人群以初中及以下为主; MSM 人群未婚比例高, 占 87.58% (134/153), 52.78% (19/36) 的 FSW 已婚, PAR 人群的已婚率达 90.80% (148/163); FSW 经济状况相对最好, 月收入 3 000 元以上者占 30.56% (11/36), 其次为 MSM 人群, PAR 人群相对最差, 月收入 1 000 元及以下者达 65.64% (107/163); 两种服药方式间的上述基本特征差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

2.1.2 性行为特征及艾滋病相关态度 大部分受试者从未患过性病, 曾经被医生诊断为性病的占 14.00% (49/350); 75.38% (251/333) 的个体不存在多性伴情况, 但仍有 13.51% (45/333) 的受试者性伴个数有 4 个及以上; 有 84.00% (294/350) 认为艾滋病严重或非常严重, 认为其不严重或完全不严重者占 16.00% (56/350); 28.29% (99/350) 的个体认为自己感染艾滋病的可能性大或非常大, 认为可能性小或非常小者占 42.86% (150/350)。

2.1.3 PrEP 相关知识态度、安全性指标及试验依从性情况 试验期间, 有固定专人随访管理的受试者 174 人, 占 49.43%, 余为多人共同管理; 在服药过程

中, 46.02% (162/352) 的个体存在担心和困难 (如: 担心不良反应、担心药物效果不好), 33.24% (117/352) 无担心和困难, 仍有部分个体不知道自己是否有担心和困难; 卫生服务需求 (如: 体检、AIDS 相关知识等) 率为 32.10% (113/352); 53.69% (189/352) 的受试者担心服用 PrEP 被他人发现; 51 人发生不良反应, 不良反应发生率为 14.49%; 合并有其他用药者 25 人, 伴随用药率为 7.10%。随访期间, 82 人发生脱落, 完成 28 周观察期的受试者占 76.70%; 药物漏服者所占比例在随访期间始终波动在 35% 左右, 随着时间的推移, 呈现缓慢下降的趋势。平均每人每 4 周药物的漏服次数为 2 次或 3 次; 依从性得分平均 (82.12±27.48) 分, 中位数 95.24 分, 依从性好和依从性差者所占的比例分别为 64.77% (228/352) 和 35.23% (124/352)。每日 1 次服药方式者药物漏服所占比例高于每周 2 次者, 差异有统计学意义 ( $P=0.000 1$ ); 两种服药方式间的队列保持率和总体依从性得分差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 2.2 PrEP 临床试验依从性单因素分析

2.2.1 队列保持情况 以队列保持和队列脱落为应变量, 对各变量不同水平间的队列保持率进行 CMH 检验, 结果显示, 校正中心效应后, 与受试者队列保持有统计学关联的变量有: 人群类别、月收入水平、性伴侣个数、试验期间是否有担心和困难、试验期间是否有医疗服务需求 ( $P<0.05$ )。其余变量不同水平间队列保持率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。详见表 1。

表 1 PrEP 临床试验依从性单因素分析

Tab 1 Univariate analysis of compliance with PrEP clinical trial

Variable	N	Maintenance of cohort			Medication omission			Overall compliance		
		n (%)	$\chi^2$	P	n (%)	$\chi^2$	P	n (%)	$\chi^2$	P
Population			12.420 5	0.002 0		0.152 6	0.926 6		13.234 5	0.001 3
MSM	153	122 (79.74)			105 (68.63)			95 (62.09)		
FSW	36	18 (50.00)			23 (63.89)			15 (41.67)		
PAR	163	130 (79.75)			93 (57.06)			118 (72.39)		
Age (year)			0.810 3	0.368 0		2.013 9	0.155 9		2.013 1	0.155 9
<30	188	142 (75.53)			128 (68.09)			112 (59.57)		
≥30	164	128 (78.05)			93 (56.71)			116 (70.73)		
Education level			4.737 6	0.192 0		3.502 8	0.320 4		1.858 2	0.602 4
Primary school and below	69	57 (82.61)			40 (57.97)			52 (75.36)		
Junior	98	73 (74.49)			59 (60.20)			66 (67.35)		
Senior	87	60 (68.97)			50 (57.47)			50 (57.47)		
College and above	98	80 (81.63)			72 (73.47)			60 (61.22)		
Marital status			1.903 4	0.386 1		3.696 9	0.157 5		2.842 3	0.241 4
Single	155	119 (76.77)			109 (70.32)			91 (58.71)		
Married	177	137 (77.40)			103 (58.19)			125 (70.62)		
Else	20	14 (70.00)			9 (45.00)			12 (60.00)		

续表

Variable	N	Maintenance of cohort			Medication omission			Overall compliance		
		n(%)	$\chi^2$	P	n(%)	$\chi^2$	P	n(%)	$\chi^2$	P
Monthly income (yuan)			9.852 5	0.007 3		1.285 6	0.525 8		8.496 7	0.014 3
≤1 000	168	138(82.14)			108(64.29)			121(72.02)		
1 001-3 000	151	113(74.83)			93(61.59)			91(60.26)		
≥3 001	33	19(57.58)			20(60.61)			16(48.48)		
Self-awareness of the possibility to catch HIV <sup>a</sup>			0.232 3	0.890 3		3.240 7	0.197 8		0.702 2	0.703 9
Great	99	77(77.78)			66(66.67)			69(69.70)		
Moderate	101	77(76.24)			62(61.39)			63(62.38)		
Little	150	116(77.33)			93(62.00)			96(64.00)		
Awareness of the severity of AIDS <sup>a</sup>			1.529 3	0.465 5		0.654 9	0.720 8		1.512 9	0.469 3
Very severe	176	137(77.84)			116(65.91)			111(63.07)		
Severe	118	89(75.42)			72(61.02)			79(66.95)		
Normal or not severe	56	44(78.57)			32(57.14)			38(67.86)		
Diagnosis of venereal disease <sup>a</sup>			0.130 1	0.718 4		0.431 1	0.511 4		0.577 6	0.447 3
No	301	231(76.74)			187(62.13)			193(64.12)		
Yes	49	37(75.51)			33(67.35)			33(67.35)		
Number of sex partner <sup>a</sup>			6.309 3	0.042 7		0.930 5	0.628 0		8.878 0	0.011 8
One	251	197(78.49)			155(61.75)			166(66.14)		
Two or three	37	30(81.08)			21(56.76)			29(78.38)		
Four and above	45	26(57.78)			28(62.22)			22(48.89)		
Medication method			0.091 0	0.762 9		14.962 2	0.000 1		0.142 6	0.705 7
Twice a week	179	137(76.54)			95(53.07)			115(64.25)		
Once a day	173	133(76.88)			126(72.83)			113(65.32)		
Worry about to be found by others to take PrEP			0.132 8	0.715 5		1.401 2	0.236 5		1.470 3	0.225 3
No	163	126(77.30)			97(59.51)			111(68.10)		
Yes	189	144(76.19)			124(65.61)			117(61.90)		
Presence of adverse effects			2.835 5	0.092 2		1.725 7	0.189 0		1.429 7	0.231 8
No	301	228(75.75)			185(61.46)			193(64.12)		
Yes	51	42(82.35)			36(70.59)			35(68.63)		
Whether taking other drugs at the same time			2.414 6	0.120 2		0.036 0	0.849 5		3.581 3	0.058 4
No	327	249(76.15)			205(62.69)			208(63.61)		
Yes	25	21(84.00)			16(64.00)			20(80.00)		
Worries or difficulties during the trials			14.044 2	0.000 9		8.548 3	0.013 9		5.371 6	0.068 2
No	117	95(81.20)			68(58.12)			84(71.79)		
Yes	162	134(82.72)			114(70.37)			108(66.67)		
Don't know yes or no	73	41(56.16)			39(53.42)			36(49.32)		
Whether having medical service needs			16.173 0	0.000 3		2.587 5	0.274 2		7.789 3	0.020 4
No	159	137(86.16)			97(61.01)			116(72.96)		
Yes	113	86(76.11)			77(68.14)			73(64.60)		
Don't know yes or no	80	47(58.75)			47(58.75)			39(48.75)		

<sup>a</sup>: There are missing data in 2-17 cases among total of 352 cases. AIDS; Acquired immune deficiency syndrome; HIV; Human immunodeficiency virus; PrEP; Pre-exposure prophylaxis; MSM; Men who have sex with men; FSW; Female sex worker; PAR; Fixed sexual partners. Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) test

2.2.2 药物漏服情况 以有无药物漏服为结果变量,对各变量不同水平间的药物漏服者所占比例进行 CMH 检验,结果显示,校正中心效应后,与受试人群药物漏服有统计学关联的变量有:服药方式、试验期间是否有担心和困难( $P < 0.05$ )。其余变量不同水平间药物漏服者所占比例差异无统计学意义

( $P > 0.05$ )。详见表 1。

2.2.3 总体依从性情况 综合队列保持情况和药物漏服信息,以依从性好或差为结果变量,对各变量不同水平间的依从性进行 CMH 检验,结果显示,校正中心效应后,与受试者 PrEP 临床试验依从性有统计学关联的变量有:人群类别、月收入水平、性伴

侣个数、试验期间是否有医疗服务需求 ( $P < 0.05$ )。其余变量不同水平间依从性差别无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。详见表 1。

2.3 PrEP 临床试验依从性多因素 logistic 回归分析 分别以队列保持或脱落、有无药物漏服、依从性好或差为应变变量,以可能的影响因素为自变量,采用 logistic 回归逐步法进行多因素分析,  $\alpha_{\lambda} = 0.10$ ,  $\alpha_{\text{出}} = 0.10$ ,结果显示:影响 HIV 感染高危人群 PrEP 临床试验队列保持因素为:月收入水平 ( $\geq 3001$  元/ $\leq 1000$  元:  $OR = 3.176, P = 0.0079$ )、试验期间是否有担心和困难(不知道有无/知道有:  $OR = 2.345, P = 0.0282$ )、试验期间是否有医疗服务需求(知道有/知道无:  $OR = 2.052, P = 0.0437$ ; 不知道有无/知道无:  $OR = 2.518, P = 0.0283$ )、随访管理模式(多人共同管理/固定专人管理:  $OR = 1.758,$

$P = 0.0577$ ),详见表 2。影响药物漏服的因素为婚姻状况(已婚/未婚:  $OR = 0.626, P = 0.0627$ ; 其他/未婚:  $OR = 0.297, P = 0.0215$ )、服药方式(每日 1 次/每周 2 次:  $OR = 2.325, P = 0.0005$ )、试验期间是否有担心和困难(知道有/知道无:  $OR = 1.780, P = 0.0360$ )、是否出现不良反应(有/无:  $OR = 1.878, P = 0.0706$ ),详见表 3。影响总体依从性的因素为人群类别(PAR/MSM:  $OR = 3.586, P = 0.0007$ )、性伴侣数(2 个或 3 个/1 个:  $OR = 4.096, P = 0.0060$ )、是否有伴随用药(有/无:  $OR = 3.351, P = 0.0361$ )、试验期间是否有医疗服务需求(不知道有无/知道无:  $OR = 0.440, P = 0.0106$ )、随访管理模式(固定专人随访/多人共同管理:  $OR = 2.618, P = 0.0092$ ),详见表 4。

表 2 PrEP 临床试验队列保持多因素 logistic 回归分析  
 Tab 2 Multiple variable logistic regression analysis of maintenance of cohort in the pre-exposure prophylaxis (PrEP) clinical trials

Variable(reference group)	$\beta$	SE( $\beta$ )	Wald $\chi^2$	P value	OR (90%CI)
Monthly income( $\leq 1000$ yuan)					
1001-3000 yuan	0.416 2	0.303 7	1.877 5	0.170 6	1.516(0.920-2.499)
$\geq 3001$ yuan	1.155 5	0.434 9	7.058 1	0.007 9	3.176(1.553-6.495)
Whether having worries or difficulties during the trials(yes)					
No	0.419 7	0.356 0	1.390 3	0.238 4	1.522(0.847-2.733)
Don't know yes or no	0.852 2	0.388 3	4.816 8	0.028 2	2.345(1.238-4.441)
Whether having medical service need(no)					
Yes	0.718 7	0.356 3	4.069 2	0.043 7	2.052(1.142-3.687)
Don't know yes or no	0.923 3	0.420 9	4.812 6	0.028 3	2.518(1.260-5.031)
Management model of follow-up(specialist follow-up)					
Joint management	0.564 5	0.297 4	3.602 5	0.057 7	1.758(1.078-2.868)

Maintenance of cohort=0, drop of cohort=1

表 3 PrEP 临床试验药物漏服多因素 logistic 回归分析  
 Tab 3 Multiple variable logistic regression analysis of medication omission of pre-exposure prophylaxis (PrEP) clinical trial

Variable(reference group)	$\beta$	SE( $\beta$ )	Wald $\chi^2$	P value	OR (90%CI)
Marital status(single)					
Married	-0.468 4	0.251 7	3.464 2	0.062 7	0.626(0.414-0.947)
Else	-1.215 0	0.528 5	5.284 1	0.021 5	0.297(0.124-0.708)
Medication method(twice a week)					
Once a day	0.843 7	0.240 9	12.261 8	0.000 5	2.325(1.564-3.456)
Whether having worries or difficulties during the trials(no)					
Yes	0.576 4	0.274 9	4.398 2	0.036 0	1.780(1.132-2.797)
Don't know yes or no	-0.225 7	0.322 1	0.490 9	0.483 5	0.798(0.470-1.355)
Adverse effect occurred or not(not)					
Yes	0.630 0	0.348 4	3.270 1	0.070 6	1.878(1.059-3.330)

Omit drug=1, no drug omit=0

表 4 PrEP 临床试验整体依从性多因素 logistic 回归分析  
 Tab 4 Multiple variable logistic regression analysis of the overall compliance with pre-exposure prophylaxis (PrEP) clinical trial

Variable(reference group)	$\beta$	SE( $\beta$ )	Wald $\chi^2$	P value	OR (90%CI)
People(MSM)					
FSW	-0.588 9	0.665 4	0.783 4	0.376 1	0.555(0.186-1.658)
PAR	1.277 1	0.377 6	11.437 4	0.000 7	3.586(1.927-6.674)
Number of sex partners(one)					
Two or three	1.409 9	0.512 8	7.559 0	0.006 0	4.096(1.762-9.520)
Four and above	0.775 2	0.635 6	1.487 6	0.222 6	2.171(0.763-6.176)
Whether taking other drugs at the same time(no)					
Yes	1.209 2	0.577 0	4.391 7	0.036 1	3.351(1.297-8.657)
Whether having medical service need(no)					
Yes	-0.274 2	0.297 1	0.851 3	0.356 2	0.760(0.466-1.239)
Don't know yes or no	-0.821 4	0.321 4	6.531 7	0.010 6	0.440(0.259-0.746)
Management model of follow-up(joint management)					
Specialist follow-up	0.962 3	0.369 3	6.791 1	0.009 2	2.618(1.426-4.805)

Dependent variable: great overall compliance=1,bad overall compliance=0. MSM: Men who have sex with men; FSW: Female sex worker; PAR: Fixed sexual partners

### 3 讨论

在社会、文化和精神的压力下, HIV 感染高危人群不能坚持每次性生活都使用安全套或其他预防措施,从而导致 HIV 的传播<sup>[8,12-13]</sup>。尽管坚持每次性生活都使用安全套在预防 HIV 传播方面是有效的,在过去的 HIV 持续传播的将近 30 年中,已经证实单独依靠宣传教育和使用安全套在降低 HIV 感染工作中也是不充分的<sup>[1]</sup>,必须依靠生物预防策略,如 PrEP,来对抗人类的这一难题。目前,全球已进行了几项有关 PrEP 临床试验的研究,但在中国,本课题组是首次在高危人群中进行临床试验。前期的各项研究<sup>[1,8]</sup>中,研究者都提到了受试者服药依从性对整个临床试验效果评价的重要性,但均未做详细的分析。本研究采用前瞻性队列研究,在综合考察研究队列的保持和药物漏服的情况下,对高危人群 PrEP 临床试验的依从性及其影响因素进行全面且系统的描述、分析。结果显示,研究队列的脱落率为 23.30%,约 35%的受试者存在药物的漏服,整体依从性高,依从性得分平均(82.1±27.48)分,中位数 95.24 分。经多因素 logistic 回归分析,影响高危人群 PrEP 临床试验总体依从性的因素为人群类别、性伴侣数、是否有伴随用药、试验期间是否有医疗服务需求、随访管理模式。

由于商业性性交易具有非法性,提供商业性性服务的 MSM 和 FSW 会经常变更服务场所和住所,因此难以长时间保持在队列中,PAR 人群相对于

MSM 和 FSW 人群而言,其生活稳定,工作和居住地点较固定,流动性小且家庭责任感强,在试验期间容易随访管理,所以一旦进入研究队列依从性较高,这也提示我们在后续的大规模临床试验中,应特别加强流动性较强的 MSM 和 FSW 人群的依从性管理。存在多性伴情况的受试者相对于只有一个固定性伴者而言, HIV 感染的危险感知强,对药物的正向预期高,但性伴侣个数超过 4 个者,体现了人格特征的冲动性,生活随意性大,对自身的责任感弱,所以在试验期间,有 2 个或 3 个性伴侣的受试者依从性最高。有伴随用药的受试者总体依从性好于无伴随用药者,这是因为受试者虽有伴随用药,但仍未达到中止试验的标准,课题组研究人员为了确保受试者的服药安全,对其增加了随访次数,并多次向其讲解 PrEP 的相关内容,从而使其依从性提高,这提示在后续研究中,为了保证受试者的依从性,增加访视次数不失是一个可行的方法。有固定专人随访管理的受试者依从性均高,这也就提示我们为了保证受试者的依从性,项目组派专人进行队列人群的管理是一个有效、可行的方法,在后续的大规模临床试验中,应当继续推广使用。在试验期间不知道自己是否有医疗服务需求的受试者依从性低,这可能是由于不知道自己有无需求,体现出了其对自身的关注程度低,对自我的责任感弱,随意性大,用药的自我效能低,那么在服药过程中依从性差也就不难理解了,这同时也提醒我们,在后续的研究中,我们可以根据其社会和心理特征进行人群分类,针对不同特

征的群体采取不同的管理方法,从而全面性地提高整个试验过程中的依从性。

本研究从队列保持和药物漏服两个方面对 HIV 感染高危人群 PrEP 临床试验的依从性进行了深入探讨,并提出了提高受试者依从性的方法和策略,具有重要的应用价值。但仍然存在不足之处。首先,由于受试者的特殊性,在研究队列的纳入过程中不能采用随机抽样。其次,本研究 3 个应变量多因素分析结果并不完全一致。队列保持情况和药物漏服情况是体现受试者依从性的两个重要方面,但侧重点却完全不同,前者注重的是服药时间,而后者注重的是服药质量,产生不完全一致的研究结果是很有可能的;总体依从性情况是综合了队列保持的时间和药物漏服的信息而确定的一个结果指标,是前两者的融合,既注重时间又强调质量,其结果与前两者单独情况时不完全一致也是可以理解的。除此之外,本次 PrEP 临床试验测定服药依从性的方法是:(1)受试者自我报告法。包括访谈、自填问卷等。这种方法的优点是测定方便,费用低,信息易收集,便于确定未按规定服药的原因,但它仅能反映其近期或平均依从性水平。由于受试者存在迎合医生、回忆偏差等可能原因,依从性程度易被高估,但其报告的忘记服药的信息还是比较可靠的。(2)药片计数法。临床和科研人员比较受试者瓶中实际剩下的药片数和应剩余的药片数,以衡量其服药的依从性。这种方法只能了解一段时间的平均依从性水平,而对服药方法、时间等的依从程度却不得而知且存在药瓶忘带及受试者随访前倒出药片作假等弊端<sup>[14]</sup>。在后续的大规模临床试验中,可以在前两种方法的基础上,结合电子检测药盒法,借助特制药瓶盖上的电子芯片,记录开盖次数,然后经扫描瓶盖将下载的数据进行分析,得出服药依从性的水平和服药时段的模式等,同时,在每个随访时间点抽取受试者的血液,测定其血药浓度,从而真实、详尽、准确地评价试验过程中的服药依从性。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] Myers G M, Mayer K H. Oral preexposure anti-HIV prophylaxis for high-risk U. S. populations; current considerations in light of new findings[J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2011, 25: 63-71.
- [2] Paxton L A, Hope T, Jaffe H W. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection: what if it works? [J]. *Lancet*, 2007, 370: 89-93.
- [3] Clauson K A, Polen H H, Joseph S A, Zapantis A. Role of the pharmacist in pre-exposure chemoprophylaxis (PrEP) therapy for HIV prevention[J]. *Pharmacy Practice(Internet)*, 2009, 7: 11-18.
- [4] van Griensven F, Thienkrua W, Sukwicha W, Wimonsate W, Chaikummao S, Varangrat A, et al. Sex frequency and sex planning among men who have sex with men in Bangkok, Thailand: implications for pre- and post-exposure prophylaxis against HIV infection[J]. *J Int AIDS Soc*, 2010, 13: 13.
- [5] García-Lerma J G, Paxton L, Kilmarx P H, Heneine W. Oral pre-exposure prophylaxis for HIV prevention[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2010, 31: 74-81.
- [6] Supervie V, García-Lerma J G, Heneine W, Blower S. HIV, transmitted drug resistance, and the paradox of preexposure prophylaxis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 12381-12386.
- [7] Liu A Y, Grant R M, Buchbinder S P. Preexposure prophylaxis for HIV: unproven promise and potential pitfalls[J]. *JAMA*, 2006, 296: 863-865.
- [8] Cohen J. HIV/AIDS. At last, vaginal gel scores victory against HIV[J]. *Science*, 2010, 329: 374-375.
- [9] 肖俊, 谭芳, 陈斌. 新药临床试验中受试者的依从性问题[J]. *中国新药杂志*, 2007, 16: 420-423.
- [10] Haynes R B, Dantes R. Patient compliance and the conduct and interpretation of therapeutic trials [J]. *Control Clin Trials*, 1987, 8: 12-19.
- [11] Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy[J]. *AIDS*, 1999, 13: 1763-1769.
- [12] Gray R H, Wawer M J. Randomised trials of HIV prevention [J]. *Lancet*, 2007, 370: 200-201.
- [13] Padian N S, Buvé A, Balkus J, Serwadda D, Cates W Jr. Biomedical interventions to prevent HIV infection: evidence, challenges, and way forward[J]. *Lancet*, 2008, 372: 585-599.
- [14] 张立, 周枫, 曹韵贞. HIV/AIDS 患者高效抗逆转录病毒治疗依从性的研究进展[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2006, 33: 376-378.

[本文编辑] 商素芳