

日期： 2011 年 7 月 19 日
转给： HPTN058 方案的主要研究者、研究协调员和研究现场工作人员
来自： HPTN 058 方案组
主题： 《评价药物治疗对注射阿片类制剂人群预防 HIV 感染和死亡效果的
III期随机对照临床试验》2008 年 9 月 16 日 2.0 版本(IND # 73,797)
的第 3 号修订信

以下信息影响 HPTN058 研究，必须尽快将信息递交你处伦理审查委员会 (IRB/EC) 审查。
在执行前必须获得你处 IRB/EC 批准。

以下信息也可能影响知情同意。你处伦理审查委员会负责决定将修订信 (LOA) 内容通知参加
者的进程。

收到伦理审查委员会和相关法规机构 (RE) 对本修订信的批准后，现场应立即执行本修订
函。现场还需向在法规支持中心 (RSC) 的艾滋病署方案注册办公室 (DAIDS PRO) 提交一
份修订信注册信息包。一旦 DAIDS 方案注册办公室核实已收到且完成了所有要求的修订信注
册文件，现场将收到一份注册通知。在收到 DAIDS 方案注册办公室的修订信注册通知前，现
场不能执行本修订信。随信的 DAIDS 方案注册办公室修订信注册通知副本、修订信及任何伦
理委员会的信件应被保存在现场规章文件夹中。

- I. 为了研究在中国新疆现场突然停用丁丙诺啡/纳洛酮对速发戒断症状的影响，在中国新
疆现场新增加了一个附加研究，已作为本项目方案的附件 VII。
- II. 方案团队成员的联系方式更新
- III. 明晰了整个随访期限。研究参加者将在中国和泰国分别随访约 104 周和 156 周。该项
决定反映了方案团队希望投入所有可利用的资源，尽可能地收集必要的去尽量回
答主要和次要目标。由于清迈现场入组在早期结束，因此给予了更多的时间，并将有
更多的机会发现发病病例。
- IV. 2011 年 3 月 17 日的第 1 号澄清备忘录的信息已纳入本次修订信。
- V. 为了提供更大的科学影响和清晰度，本方案的次要目标被澄清。

增加的内容以黑色字体标出。删除的内容以删除线标出。若被修订，下列信息将于近期内被纳
入方案的下一个版本。

I. 附件 VII

HPTN 058 附加研究 A :

中国新疆现场，突然停用丁丙诺啡/纳洛酮对速发戒断症状的影响

方案主席：邵一鸣

方案副主席：Ray Chen，阮玉华，David Metzger, Scott Rose

背景：

长期使用丁丙诺啡/纳洛酮是会产生药物依赖的，应该逐渐停用。突然停用的影响，速发的丁丙诺啡/纳洛酮戒断症状还没有进行很好的实验室研究。

目的/目标：

收集和分类有关由于被关押突然停用丁丙诺啡/纳洛酮的参加者的戒断经历数据。

基本原因：

由于近期 HPTN 058 新疆现场出现大量的被关押参加者，导致一定数量的长期治疗组参加者出现丁丙诺啡/纳洛酮速发戒断症状，使得对丁丙诺啡/纳洛酮速发戒断症状所产生影响的探索有了可能。

方法：

为了评估丁丙诺啡/纳洛酮戒断症状的个体影响，对于那些在长期治疗组且自我报告曾被拘留/监禁随后被释放，且签署了本附加项目知情同意书的参加者将进行一份回顾性调查问卷的调查。另外，如果同样签署了本附加研究项目知情同意书，自我报告曾被拘留/逮捕有过速发丁丙诺啡/纳洛酮戒断症状，且随后被释放的参加者也将被包括在内。本研究将由 HPTN 058 新疆现场工作人员负责执行。本研究不涉及尿样或血样的收集。药物使用信息收集的是最接近关押时间的信息。

分析计划：

每一变量的统计描述

将计算丁丙诺啡、海洛因和美沙酮戒断症状的总分。丁丙诺啡、海洛因和美沙酮戒断症状总分之间的比较将使用卡方检验（适用于分类变量，比如低得分和高得分）及 ANOVA（适用于持续变量）。在主研究的主要目标数据发表之前，本研究数据将不被分析和发表。

纳入标准：

- 当前或以往在 HPTN 058 新疆现场研究中的长期治疗组的参加者，其在拘留/逮捕时正在服用稳定维持剂量的赛宝松（最后一次给药距被关押 2 天之内），并由此导致没有逐渐减量就突然停用赛宝松；

- 刚从关押中释放；
- 愿意完成一份调查问卷；
- 愿意签署知情同意书。

排除标准：

- 任何身体的或精神的状况，如，依据研究者的判断，会导致参加此研究不安全，或其他方面对研究的目标或诠释的干预。

将制订一个简短的 SSP 手册提供给现场的工作人员用于研究细节设计的执行，包括图表提取工具，以保证参加者在鸦片类戒断症状相关的范畴内回答问题，并与被监禁的感受无关等。

HPTN 058 关于新疆现场被监禁的参加者的赛宝松戒断的附加研究

图表提取工具

1. PTID

| | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

2. 完成表格日期： _____
 3. 表格填写人： _____
 4. 参加者纳入日期（随机化和服用首剂赛宝松）？ _____
 5. 在参加者导入后服用赛宝松期间，该参加者预期要完成多少次服药随访？

 6. 在参加者导入后服用赛宝松期间，该参加者实际完成了多少次服药随访？

 7. 在参加者报告被关押前，该参加者有过 1 周或 1 周以上的服药失访吗？
 - 是
 - 否
- 如果是，有多少周失访？ _____ 周
 - 如果是，什么是每一次服药失访的确切原因（检查所有失访周适用的）
 - 报告关押
 - 查证关押
 - 参加者拒绝
 - 生病/住院
 - 住地变化

- 自我原因
- 不知道
- 其他

8. 列出报告关押之前最后 6 次给药日期和赛宝松的服用剂量

| 日期 | 赛宝松给药剂量 (mg) |
|----|----------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

9. 生日____

10. 民族

- a. 汉
- b. 维吾尔族
- c. 回族
- d. 其他_____

调查问卷：

HPTN 058 研究史

1. 你是哪天被关押的？

A. 戒断史-丁丙诺啡

1. 你被关押无法获得丁丙诺啡的时间，距你开始出现戒断症状前有多长时间？[小时]或[天]
2. 你感觉有什么症状？适用于下列 17 种症状中的哪一个，请圈出你在关押期间最严重的（最坏的）感觉

| | 症状 | 没有 | 轻微 | 中等 | 较重 | 非常重 |
|---|-----|----|----|----|----|-----|
| 1 | 焦虑 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2 | 打哈欠 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3 | 出汗 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4 | 流眼泪 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5 | 流鼻涕 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | | | |
|----|-------|---|---|---|---|---|
| 6 | 起鸡皮疙瘩 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7 | 颤抖 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8 | 潮热 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9 | 寒颤 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10 | 骨痛和肌痛 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11 | 休息不好 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12 | 恶心 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13 | 呕吐 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14 | 肌肉抽搐 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15 | 胃绞痛 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16 | 想用海洛因 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17 | 其他 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

3. 这些症状持续多久？[小时]或[天]
4. 这些症状出现几天后感觉好些了？

B. 戒断史 (参加者进入 HPTN 058 之前) -海洛因

1. 你之前经历过海洛因戒断吗？若没有，跳到戒断史——美沙酮 (C)
2. 你之前戒断过海洛因多少次？
3. 你用一些药物来帮助减轻你的戒断症状吗？
4. 适用于下列 17 种症状中的哪一个，请圈出你在海洛因戒断的头几天最严重的 (最坏的) 感觉。

| | 症状 | 没有 | 轻微 | 中等 | 较重 | 非常重 |
|----|-------|----|----|----|----|-----|
| 1 | 焦虑 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2 | 打哈欠 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3 | 出汗 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4 | 流眼泪 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5 | 流鼻涕 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6 | 起鸡皮疙瘩 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7 | 颤抖 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8 | 潮热 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9 | 寒颤 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10 | 骨痛和肌痛 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11 | 休息不好 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12 | 恶心 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | | | |
|----|-------|---|---|---|---|---|
| 13 | 呕吐 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14 | 肌肉抽搐 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15 | 胃绞痛 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16 | 想用海洛因 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17 | 其他 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

4. 这些症状持续多久？[小时]或[天]
5. 这些症状出现几天后感觉好些了？

C. 戒断史 (参加 HPTN 058 之前) ——美沙酮

1. 你之前经历过美沙酮戒断吗？若没有，结束该表格。
2. 你之前戒断过美沙酮多少次？
3. 适用于下列 17 种症状中的哪一个，请圈出你在美沙酮戒断的头几天最严重的（最坏的）感觉。

| | 症状 | 没有 | 轻微 | 中等 | 较重 | 非常重 |
|----|-------|----|----|----|----|-----|
| 1 | 焦虑 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2 | 打哈欠 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3 | 出汗 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4 | 流眼泪 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5 | 流鼻涕 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6 | 起鸡皮疙瘩 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7 | 颤抖 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8 | 潮热 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9 | 寒颤 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10 | 骨痛和肌痛 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11 | 休息不好 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12 | 恶心 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13 | 呕吐 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14 | 肌肉抽搐 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15 | 胃绞痛 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16 | 想用海洛因 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17 | 其他 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

4. 这些症状持续多久？[小时]或[天]
5. 这些症状出现几天后感觉好些了？

HPTN 058 附加研究参加者知情同意样书

HPTN 058 附加研究：中国新疆现场，突然停用丁丙诺啡/纳洛酮对速发戒断症状的影响

2011 年 7 月 11 日

主要研究者：符俐萍

碱泉一街 138 号，

中国 新疆 乌鲁木齐市，邮编 830002

电话：2665552

简介

您作为由美国国立卫生院发起的 HPTN 058 研究的参加者，被邀请参加一项研究，以助于我们更好的了解，由于您被关押，突然停用赛宝松后是否有任何的速发戒断反应。

本研究由国家性病艾滋病预防控制中心和新疆 CDC 发起。在本现场负责该研究的是符俐萍主任。

在你决定是否参加该研究之前，我们希望你能了解本研究。该知情同意书会给您关于本研究的更多细节。另外，该研究的工作人员会与您一起讨论该知情同意书和研究要求。您可以问任何问题。在已充分地向您解释本研究后，您可决定是否想参加。这个过程称为知情同意。若您决定参加本研究，您将被要求签署该知情同意书或按指纹。我们会提供给您一份知情同意书的副本。

作为一名研究参加者，您的权利有哪些？

- 您参加该项研究是完全自愿的。
- 您可以决定不参加该研究或在任意时间退出，不会失去您的医疗保健或其他服务的利益。无论您决定如何，我们会对您一视同仁。您参加的 HPTN 058 的主要研究将不会受到任何影响。
- 若您决定不参加该研究，您仍可参加后续的其他研究，若有其他研究并且您符合条件。若您拒绝参加该研究，我们将尊重您的权力并且不会再次问询。

我们将向您提供来自本研究或其他研究的有可能影响您的健康、福利或参加本研究意愿的新信息。

为什么开展此项研究？

该研究的目的是描述，由于被关押而突然停用赛宝松导致的您所经历的任何戒断反应。本研究不同于 HPTN 058 主研究，不提供药物和咨询干预。我们只需要您完成一个简短的表格，即问您关于任何潜在的关于赛宝松使用的戒断反应的经历，以及任何先前您使用美沙酮或海洛因的戒断反应。本研究仅在乌鲁木齐市开展。

我们希望有 30-40 名被关押过的 HPTN 058 长期治疗组的人员参加本次研究。

若您同意参加本研究，将会发生什么？

该访问会花 1-2 小时时间，若您愿意的话，今天即可开始。我们将记录关于您的纳入日期，民族，出生日期和来自于主研究的用药剂量史。我们会问您关于您在关押期间的健康情况和在您被关押之前的毒品使用情况。若您不愿提供该信息，您不能参加本研究。在本研究中，不要求您提供尿样和血样。在本研究中您的回答将与 HPTN 058 主研究中的信息进行比对。

必要时，我们会据研究中的结果联系您。

若您合格，您需要在研究中多长时间？

该附加研究只有一次随访，您可以于今天完成。您需要完成一个关于在被关押时可能有的任何戒断症状以及在您被关押前的任何毒品使用情况的调查问卷。

该研究有哪些危险性/不适？

当您在研究期间，我们会尽最大努力保护您的隐私和秘密。然而，若人们知道您来这参加研究，可能您会遇到麻烦。人们可能认为您感染了 HIV 或因性行为或毒品使用而有感染 HIV 的风险。若人们认为您感染了 HIV，您找工作或继续一份工作可能有麻烦。一些人可能不公正地对待您，包括您的家人和所在社区居民。

妊娠有风险吗？

由于这是一个观察性质的研究，妊娠无任何风险。在研究中不会提供药物或咨询，也不会采集您的标本（血样或尿样）。

参加该研究会有潜在的利益吗？

您参加该研究无直接的利益。

除了本研究，您还有其他的选择吗？

您不必勉强同意参加本研究。若现在或未来有任何适合你的其他研究，工作人员会与您讨论。

关于保密性？

我们会尽最大努力去保护您的个人信息的保密性到法律允许的程度，但我们不能承诺绝对的保密。在您的记录中，将使用代码而不是您的姓名。该代码与用于主研究 HPTN 058 的代码是一致的。仅研究人员知道该代码。若没有您的书面许可，研究人员无权透露任何有关您的信息。然而，当地的卫生局、研究资助方（美国国立卫生院）、美国食品药品监督管理局、生产研究药物的公司（Reckitt Benckiser），伦理委员会和他们授权的代表会被允许检查您的研究相关记录。

有关您的费用或报酬问题？

该访问不会付给您费用。该研究不会提供在研究过程中发现的任何情况的治疗。若有研究相关的并发症或损伤，本机构、生产研究药物的公司（Reckitt Benckiser）或美国国立卫生院无计划付给您费用。

我们会支付给您时间和交通补助费每次 20 元人民币。

若您在研究中受伤会如何处理？

在这样的一次性的调查中，预期不会发生损伤。在该研究中，若由于回答问题而受伤，将给您提供及时救治。您需要为此治疗付费。在附加研究中，若我们发现任何疾病或损伤，我们会告诉您社区中可利用的相关医疗保健或其他服务。若发生了研究相关的并发症或损伤，无计划付给您费用。签署该知情同意书，您不会丧失任何您的合法权益。

若关于此研究您有任何问题或疑问，您需要联系谁？

- **符俐萍**
中国 新疆 乌鲁木齐市，碱泉一街 138 号，邮编 830002
电话号码：2665552

作为一名研究参加者，关于您的权力问题，请联系：

- **刘彪，新疆伦理委员会主席**
北京南路 48 号
电话号码：0991-3850327

知情同意声明

我已阅读此知情同意书（或有人已阅读并解释给我）。我理解了知情同意书中所描述的该研究的目的、流程、风险和利益。我自愿同意参加该研究。

参加者姓名 (打印)

参加者签名或指印和日期

对于工作人员：我已对该志愿者解释了本研究的目的，已回答了他/她的所有的问题。据我所知，他/她了解了本研究的目的、程序、风险和利益。

参加知情同意讨论的研究工作人员姓名
(打印)

研究人员签名和日期

对于不识字的参加者的证人：我声明我已阅读了这份签署的知情同意书中囊括的信息，并解释给了这位参加者。他/她看来理解了本研究的目的、程序、风险和利益，并自愿参加该研究。

仅对按拇指指印的参加者：我证明参加者声明他/她的名字是_____，在_____天他/她完全自愿在这份知情同意书上按拇指指纹。

证明者姓名 (打印)

证明者签名和日期

II. 方案团队名单

Ray Chen, MD, MPH

NIH医疗官员

Unit 7300 Box 0076

DPO AP 96521-0076

电话：86-10-6318 7701 x807

传真：301-451-5492

rchen@niaid.nih.gov

邵一鸣，MD

性病艾滋病预防控制中心，中国疾病预防控制中心

昌平区昌百路 155 号

中国 北京，邮编：102206

电话：86-10-58900981

传真：86-10-58900980

yshao@bbn.cn

~~National Center for AIDS Prevention and Control~~——性病艾滋病预防控制中心

~~27 Nanwei Road Xuanwu District~~——~~宣武区南纬路 27 号~~

~~Beijing 100050 CHINA~~——~~中国北京，邮编：100050~~

~~Phone: 86-10-63166184~~——~~电话：86-10-63166184~~

~~Fax: 86-10-63154638~~——~~传真：86-10-63154638~~

III. 随访阶段的澄清

方案大纲

研究持续时间：根据参加者何时纳入，中国的参加者将随访至少大约 104 周，泰国的参加者最多约为 156 周。将于研究初始和每隔 26 周进行行为和血清学评估。

2.3 研究设计

根据参加者何时纳入，中国的参加者将随访至少大约 104 周，泰国的参加者最多约为 156 周。

根据参加者何时纳入，中国的参加者在纳入后将随访至少大约 104 周，泰国的参加者最多约为 156 周。

2.3.1 安全性与可行性研究阶段

根据参加者何时纳入，那些入组更早的会比后期入组的参加者随访的时间更长，所有中国的参加者将随访至少大约 104 周，泰国的参加者最多约为 156 周。

3.5 Participant Retention 参加者保持

一旦参加者纳入研究，研究现场将尽最大努力去使他/她完成所有研究阶段的访问（为期 104 周到 156 周，随访时间长短取决于他/她的入组时间），使失访引起的偏倚最小化。

附录 I-A：项目实施程序和评估时间表（正式研究）

根据参加者何时纳入，中国的参加者将随访至少大约 24 个月，泰国的参加者最多大约 36 个月。

附录 III-C：主研究阶段筛查对象知情同意书样本

若您合格，参加研究的时间有多长？

您将在该研究中（**根据现场而定：中国现场约 2 年，泰国现场约 3 年**）~~2-3 年~~，据您开始的时间而定。

附录 III-D：主研究阶段入组知情同意书样本

治疗访问：

该研究的治疗部分将持续一年时间。治疗结束后 ~~1-2 年~~需要继续检测 HIV（**根据现场而定：中国现场约 1 年，泰国现场约 2 年**）。您参加该研究的时间共计为 2（中国）-3（泰国）年。

随访：

所有参加者每 6 个月接受一次 HIV 检测及访谈。在 ~~2-3 年内~~将会有（**根据现场而定：中国现场约 4 次随访，泰国现场约 6 次随访**）。~~4-6 次随访~~，具体随访次数取决于您进入研究的时间。

IV. 方案 2.0 版本的 1 号澄清备忘录信息

4.3.3 治疗剂量和服用

替代治疗组

现场门诊根据上述 COWS 评分用 2-3 天时间进行精细的剂量调整。治疗第 1 天，参加者舌下含服 4 mg 的 BUP/NX（相当于丁丙诺啡的剂量），绝大多数参加者第 1 天服药总剂量为 8 mg。第 2 天的总剂量可以调整到 16 mg，第 3 天的总剂量可以调整到 32 mg，直到确定每周 3 次服药剂量。导入期策略主要基于以下三个因素：1)距上次使用阿片类制剂的时间；2)阿片类制剂类型（长效或短效）；3)生理依赖水平。因此，应针对个体情况调整剂量。

随机分到替代治疗组的研究对象每天要来门诊直视服药直到剂量稳定（约三周）。可给参加者双倍剂量或一次的带药回家服用剂量，如果发药人员缺勤。导入结束进入稳定期后，可要求参加者每周三次回门诊服药。例如，日剂量为 16-24mg/天或**更高剂量的**参加者，每周三次用药剂量和时间为 32/32/48mg（即：周一/周三/周五）。这也是每周三次给药的最大剂量。个别案例，每天服用剂量超过 24mg/天的人（即 26、28、30 或者 32 mg/天），~~对于一些参加者，~~

32/32/48mg 每周三次的用药方案可能不会满足其需求。对于这些参加者，以及每天用药剂量为 24mg 或低于 24mg，但一周 3 次的 32/32/48mg 用药方案不能满足其需求，建议 52 周内，每天来门诊服药，门诊休息日时，则带药回家服用（即，周一/周二/周三/周四/周五/周六每天服用 32mg，周日在家服用 32mg）。在维持治疗阶段，参加者可每周 4 到 7 次来门诊服药以获得最佳治疗效果。一次给予的最高剂量（即，覆盖 > 1 天）是 48mg。每天用药的参加者亦可以选择隔天在家服药，这样与那些每周在门诊服药 3 次的参加者访问计划一致，由现场研究人员做出选择。

V. 次要目标的澄清

方案大纲

次要目标：

1. 通过自我报告毒品注射及尿检毒品的阳性率，明确是否长期治疗组比短期治疗组降低了 HIV 感染风险。
2. 通过自我报告共用针头、与他人一起注射、针头的重复使用、性伴的数量和无保护的性行为情况，明确是否长期治疗组比短期治疗组降低了之前 HIV 高危行为的频率（注射相关的和性行为）。
3. 明确是否长期治疗组比短期治疗组有更少的被关押和更高的就业率。
4. 明确是否长期治疗组比短期治疗组提高了 52 周内任何一种药物治疗计划的随访率。
5. 明确是否长期治疗组比短期治疗组在以下生物学终点方面有更少的感染发生率，包括乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、死亡（包括了所有原因导致的和局限于药物相关的死亡）。在纳入时对肝炎终点高危人群进行分层分析。
6. 明确是否长期治疗组比短期治疗组影响了肝毒性事件（3 级或 3 级以上的 ALT 或胆红素增高）的发生率。

分析将包括可获得的泰国 130 周和 156 周的数据。

次要目标：

- ~~1. 与短期戒毒组相比，了解替代治疗组是否降低了平均 HIV 发病率和死亡；是否降低了第 52 周和第 156 周 HIV 发病率和死亡。~~

- ~~2. 与短期戒毒组相比，了解替代治疗组是否减少了平均 HIV 发病率和死亡；以及第 52 周、104 周和第 156 周 HIV 发病率。~~
- ~~3. 比较两组的平均死亡率；和第 52、104、156 周的死亡率。~~
- ~~4. 比较两组参加者自我报告注射频率、毒品和性相关的 HIV 危险行为。~~
- ~~5. 比较两组自我报告和尿检使用毒品的频率。~~

2.2 次要目标

1. 通过自我报告毒品注射及尿检毒品的阳性率，明确是否长期治疗组比短期治疗组降低了 HIV 感染风险。
2. 通过自我报告共用针头、与他人一起注射、针头的重复使用、性伴的数量和无保护的性行为情况，明确是否长期治疗组比短期治疗组降低了之前 HIV 高危行为的频率（注射相关的和性行为）。
3. 明确是否长期治疗组比短期治疗组有更少的被关押和更高的就业率。
4. 明确是否长期治疗组比短期治疗组提高了 52 周内任何一种药物治疗计划的随访率。
5. 明确是否长期治疗组比短期治疗组在以下生物学终点方面有更少的感染发生率，包括乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、死亡（包括了所有原因导致的和局限于药物相关的死亡）。在纳入时对肝炎终点高危人群进行分层分析。
6. 明确是否长期治疗组比短期治疗组影响了肝毒性事件（3 级或 3 级以上的 ALT 或胆红素增高）的发生率。

分析将包括可获得的泰国 130 周和 156 周的数据。

次要目标：

- ~~1. 与短期戒毒组相比，了解替代治疗组是否降低了平均 HIV 发病率和死亡；是否降低了第 52 周和第 156 周 HIV 发病率和死亡。~~
- ~~2. 与短期戒毒组相比，了解替代治疗组是否减少了平均 HIV 发病率和死亡；以及第 52 周、104 周和第 156 周 HIV 发病率。~~
- ~~3. 比较两组的平均死亡率；和第 52、104、156 周的死亡率。~~
- ~~4. 比较两组参加者自我报告注射频率、毒品和性相关的 HIV 危险行为。~~
- ~~5. 比较两组自我报告和尿检使用毒品的频率。~~

7.2.2 次要终点

与次要研究目标一致，需要评估下述终点事件：

- 每6个月约定访问时研究对象感染 HIV-1
- 死亡
- 自我报告和尿检显示持续使用阿片类制剂
- 自我报告静脉吸毒的频率
- 自我报告用先前使用过的注射针具进行静脉吸毒频率（如针头、针筒、器皿、棉球、洗针具水）
- 自我报告无保护的性行为或有偿换取毒品的性行为频率

7.7.2 其他分析

1. 通过自我报告毒品注射及尿检毒品的阳性率，明确是否长期治疗组比短期治疗组降低了 HIV 感染风险。

终点：

- 自我报告持续注射阿片类药物
- 尿检结果阿片类药物阳性

通过采用广义估计方程式技术和 logistic 回归方法对自我报告注射阿片类药物的重复测量和尿检阿片类药物阳性的重复评估结果的分析，以评价两组间的差异。

2. 通过自我报告共用针头、与他人一起注射、针头的重复使用、性伴的数量和无保护的性行为情况，明确是否长期治疗组比短期治疗组降低了之前 HIV 高危行为的频率（注射相关的和性行为）。

终点：

- 自我报告注射频率
- 自我报告使用先前已用过的注射用具的注射频率（针头、针筒、器皿、棉球、洗针具水）。
- 自我报告无保护的性行为或有偿换取毒品的性行为频率

通过采用广义估计方程式技术和 logistic 回归方法对自我报告注射行为的重复测量和性行为的重复评估的二元结果的分析，以评价两组间的差异。频率的测量将使用混合模型来评价两组间平均频率的差异。

3. 明确是否长期治疗组比短期治疗组有更少的被关押和更高的就业率。

终点：

- 上一个月内工作天数的自我报告
- 关押、拘留和监禁的自我报告
- 研究现场确认的关押、拘留和监禁报告

将采用混合模型法对就业情况进行分析，并重复测量，以评估两组间每月工作天数的差异。对自我报告和现场确认的关押、拘留和监禁的分析将使用生存分析法去核实首次关押的时间，由现场进行分层。若观察到或报告了多次拘留，将使用重复事件法进行分析。

4. 明确是否长期治疗组比短期治疗组提高了 52 周内任何一种药物治疗计划的随访率。

终点：

- 纳入药物治疗计划的参加者在第 78 周和第 104 周访问时的自我报告。

通过采用广义估计方程式技术和 logistic 回归方法对药物治疗计划内随访的重复测量的二元结果分析，以评价两组间的差异。

5. 明确是否长期治疗组比短期治疗组在以下生物学终点方面有更少的感染发生，包括乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、死亡（包括所有原因导致的和局限于药物相关的死亡）。在纳入时对肝炎终点高危人群进行分层分析。

终点：

- 丙型肝炎新发感染
- 乙型肝炎新发感染
- HIV 的感染率
- 死亡

新发感染和死亡的分析将使用生存分析法去比较两组间的首次感染或死亡事件。分析将首先核查在不同基线人群内的事件（例如，那些入组时乙型肝炎阴性、HIV 阴性，或是那些乙型肝炎、丙型肝炎和 HIV 阴性的人）。

6. 明确是否长期治疗组比短期治疗组影响了肝毒性事件（3 级或 3 级以上的 ALT 或胆红素增高）的发生率。

终点：

- ALT 毒性级别
- 胆红素毒性级别

- ALT 实验室值
- 胆红素实验室值

通过采用广义估计方程式技术和 logistic 回归方法对 ALT 和/或胆红素 3 级或 3 级以上升高的二元结果的重复测量分析，以评价两组间的差异。每个 ALT 和胆红素平均实验室值的变化分析将使用混合模型去评估在研究过程中两组间的平均值差异。

1. 与戒毒治疗相比，替代治疗是否降低 HIV 平均发病率和死亡和 52 周、156 周的发病率和死亡。
2. 与戒毒治疗组比较，替代治疗是否降低 HIV 平均发病率，以及降低了 52、104 和 156 周的 HIV 发病率。
3. 计算和比较两组平均死亡率和 52、104 和 156 周的死亡率。

以上 3 个终点，两组平均率的比较采用对数秩和检验(log-rank test)，该方法可以利用研究积累的所有信息。特定时点发病率比较，采用 Kaplan-Meier 方法来估计 52 周、104 周和 156 周末感染者比例，并用 Greenwood's 公式计算变异性。

4. 比较两组参加者自我报告注射频率、与 HIV 危险相关的吸毒和性行为频率。

对于重复测量的行为，采用 GEE 法分析自我报告行为，以 2 个研究组行为频率的差异。

5. 通过尿检和自我报告，比较两组研究对象吸毒频率。

利用每个时点的横断面尿检数据，分析比较两组尿检结果。GEE 方法分析重复测量指标，将尿检结果和自我报告注射吸毒频率进行比较，评价自我报告数据的有效性。