

知情同意书·知情告知页

尊敬的患者:

我们邀请您参加国家十二五科技重大专项课题病毒性肝炎临床治疗方案的研究专题(2013ZX10002004、2013ZX10002005)的研究,该研究是针对慢性乙型肝炎(HBV)感染患者的前瞻性、随机、开放、对照、多中心大样本队列研究。本研究方案已经得到课题牵头单位首都医科大学附属北京友谊医院和北京大学第一医院伦理委员会审核同意开展临床研究,研究中心还包括全国范围内的其他 17 家单位:北京大学人民医院、北京大学、上海交通大学医学院附属仁济医院、复旦大学附属中山医院、上海交通大学附属第一人民医院、上海公共卫生临床中心、南方医科大学南方医院、浙江大学医学院附属邵逸夫医院、首都医科大学附属北京地坛医院、中国人民解放军第 302 医院、浙江大学、中山大学、重庆医科大学附属第二医院、中国人民解放军第三军医大学、四川大学、上海交通大学医学院附属瑞金医院、南京医科大学第一附属医院。

在您决定是否参加这项研究之前,请尽可能仔细阅读以下内容。它可以帮助您了解该项研究的目的、研究内容、研究流程,参加研究后可能给您带来的益处和风险。如果您愿意,您也可以和您的亲属、朋友一起讨论,或者请医生给予解释,帮助您做出决定。

一、 研究背景和研究目的

乙型肝炎病毒感染是严重危害我国人民健康的一种重大传染病。慢性 HBV 感染者经过数年甚至数十年的进展可逐渐发展为肝纤维化肝硬化。乙型肝炎纤维化是慢乙肝逐渐进展至肝硬化的重要阶段,如不能及时的治疗,则多数患者将进展到肝硬化,进而导致慢性肝功能衰竭、门静脉高压等。相反,积极有效的干预则有望延缓、阻止甚至逆转肝纤维化的进展,延长患者生存期,提高患者的生活质量。

在肝纤维化肝硬化的诊断方面,目前的判断标准是肝脏穿刺活检、病理组织学检查,但存在有创、标本误差、判读误差等局限性,而国外已有无创诊断模型不但有自身的局限、也不适合我国国情。因此,亟待研发适合我国国情、HBV 相关肝纤维化/肝硬化无创诊断标准和模型。

在乙肝的治疗方面,目前国际公认有效的治疗方案是抗病毒治疗,抗病毒药物主要包括干扰素类和核苷(酸)类似物两大类。国内外研究表明抗病毒治疗不仅可以改善乙

型肝炎和肝硬化预后,而且可以减少卫生经济负担。而对肝纤维化肝硬化患者,免疫调节治疗及中医药能否获得更好的疗效还需要大样本、随机、对照的临床研究来验证。

因此,本课题旨在建立肝纤维化肝硬化的无创诊断模型,并比较抗病毒治疗及抗病毒联合抗纤维化和免疫调节治疗或联合中药方剂治疗对肝纤维化肝硬化的疗效差别。从而达到优化慢性乙型肝炎肝纤维化/肝硬化的治疗方案,提高临床疗效。

本研究设计为前瞻性、随机、开放、对照、多中心大样本队列研究。建立 2000 例慢性 HBV 感染者队列,其中肝穿提示为 S0/S1 的 500 例患者继续门诊诊治,结束本研究观察;肝穿提示 S2 及以上的 900 例慢乙肝代偿期肝硬化且病毒水平达到需治疗的患者,将按 1:1:1 的比例随机给予恩替卡韦抗病毒治疗、恩替卡韦联合干扰素或胸腺肽免疫调节治疗、恩替卡韦联合安络化纤丸的中药抗肝纤维化治疗;另 600 例非肝穿而临床诊断为代偿期乙肝肝硬化且病毒水平达到需治疗的患者,将按 1:1 的比例随机给予恩替卡韦抗病毒治疗、恩替卡韦联合胸腺肽免疫调节治疗;所有治疗组患者需定期随访。治疗中每 3 个月检测血常规、生化(肝功能、肾功能、血脂)、HBVDNA,每半年另加测凝血功能、甲胎蛋白、腹部超声和肝脏弹性和生活质量量表测试,每年加测一次乙肝五项和胃镜/或 CT 或 MRI 等影像学检查(选做)。肝穿并接受治疗的患者需在治疗 1 年半时进行第二次肝穿评价病理上肝纤维肝硬化逆转率。所有治疗患者至 2 年时观察评价肝硬化失代偿并发症的发生率和生存率。

本研究预计 2015 年 12 月结束。

二、如果您符合以下条件,请考虑参加这项研究

- 年龄在 18 至 60 岁间(包括 18 岁和 60 岁,签署知情同意书时);
- 性别不限;
- 慢性 HBV 感染并同意行治疗前后肝穿的患者或非肝穿确诊代偿期乙肝肝硬化患者;
- 非肝硬化 HBeAg 阳性者 HBVDNA $>2\times 10^4$ IU/ml 或 HBeAg 阴性者 $>2\times 10^3$ IU/ml,而肝硬化 HBeAg 阳性者 HBVDNA $>2\times 10^3$ IU/ml 或 HBeAg 阴性者 $>2\times 10^2$ IU/ml;
- 可定期回访;
- 签署知情同意书。

三、如果您有下列情况,请不要考虑参加这项研究:

- 有肝硬化失代偿表现:包括存在腹水、肝性脑病、消化道出血、肝肾综合征、自发性细菌性腹膜炎等肝硬化并发症或原发性肝癌;

- 对恩替卡韦、干扰素、胸腺肽、安络化纤丸及其药物成分过敏者, 及研究者判断不适合应用干扰素等本研究相关用药的患者;
- 合并 HCV、HIV 感染者, 合并酒精性肝病、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病、药物性肝病、重度脂肪肝等其他慢性肝病;
- 筛选时实验室检查提示 AFP (甲胎蛋白) 大于 100 ng/ml 且影像学提示肝脏恶性占位可能者; 或 AFP 持续 3 个月大于 100 ng/ml;
- 肌酐高于正常值上限 1.5 倍者;
- 合并其他恶性肿瘤患者 (不包括已治愈者);
- 合并心、肺、肾、脑、血液等重要脏器严重疾病伴功能不全患者;
- 合并严重神经及精神疾病的患者 (如癫痫、抑郁症、躁狂症、精神分裂症等);
- 控制不稳定的糖尿病、高血压病、甲状腺疾病等;
- 孕妇及哺乳期妇女;
- 研究者认为不适合参加本研究的患者;

三、如果参加研究将需要做什么?

1. 如果您自愿参加本研究, 首先请签署书面知情同意书。
2. 在签署知情同意书之后, 研究者将按方案完善筛选期的检查, 包括血液化验和腹部超声、肝穿检查等。根据肝穿结果, 告知您进入单次观察组或长期随访组。单次观察组患者继续门诊诊治完成本研究; 长期随访组患者根据肝穿结果按 1:1:1 的比例随机接受恩替卡韦 (0.5 mg, 每日 1 次口服) 抗病毒治疗、或恩替卡韦联合免疫调节剂 (干扰素 180 ug 每周 1 次皮下注射, 或胸腺肽 1.6 ug 每周 2 次皮下注射) 治疗、或恩替卡韦联合中药 (安络化纤丸 6g, 每日 2 次口服) 抗肝纤维化治疗。非肝穿患者按 1:1 的比例随机接受恩替卡韦 (0.5 mg, 每日 1 次口服) 抗病毒治疗或恩替卡韦联合免疫调节剂 (胸腺肽 1.6 ug 每周 2 次皮下注射) 治疗。

治疗组的患者需进行定期随访, 每 3 个月检测血常规、生化 (肝功能、肾功能、血脂)、HBVDNA, 每半年另加测凝血功能、甲胎蛋白、腹部超声和肝脏弹性和生活质量量表测试, 每年加测一次乙肝五项和胃镜/或 CT 或 MRI 等影像学检查 (选做)。肝穿并接受治疗的患者在治疗 1 年半时进行第二次肝穿评价病理上肝纤维肝硬化逆转率。

3. 您参加本研究之后, 您的随访非常重要, 您必须按医生和您约定的随访时间每 3 个月完成回访和取药等。(随访阶段, 医生可能通过电话、信件等方式了解您的情况)。

4. 如果在研究期间您出现任何不适, 或病情发生新的变化, 或任何意外情况, 不管是否与研究有关, 均应及时通知您的医生, 并及时到医疗机构就诊。

四、参加本研究的获益

1. 您参加本研究后, 将按方案为您免费提供治疗药物 2 年, 包括抗病毒药物恩替卡韦, 免疫调节剂(干扰素或胸腺肽)或抗肝纤维化中药(安络化纤丸)中的一种。

2. 您参加本研究后, 将按方案为您免费提供筛选期和之后每半年一次的 HBVDNA (进口试剂, 不在医保报销范围内) 检测, 所得检查结果会及时反馈给您, 并有针对性地给予具体的诊疗指导。

3. 您参加本研究后, 即进入我们的长期随访队列, 可得到规范的系统的诊断治疗指导建议, 并保持与医生的定期联系, 这有助于您的病情跟踪监测, 早期发现肝硬化相关并发症并及时恰当的干预, 对于提高生活质量和改善长期预后有所帮助。

五、参加本研究可能的风险和不适

1. 在检查方面, 主要需进行静脉采血、影像学 and 肝脏穿刺检查。

患者每半年需采静脉血约 30ml 送中心实验室进行 HBVDNA、肝纤维化的血清标志物检测等, 静脉采血时可能会引起穿刺局部疼痛、出血、瘀斑 (1%), 极少情况下可出现晕厥或局部感染 (0.07%), 采血员会谨慎操作尽量避免这些不适。

影像学检查包括腹部超声 (必做) 和腹部 CT/MRI (选做), 其中仅腹部 CT 检查的患者在检查时会有少量的放射线接触, 但每年一次的放射线接触量在医学上是安全的, 不会对您的身体造成明显损伤。

肝脏穿刺检查为有创检查, 但属临床常规操作, 一般不会发生严重不良反应, 可能出现的风险和并发症包括穿刺部位轻度疼痛及右肩背不适 (30%)、极少数 (<0.1%) 患者出现出血、感染、胆汁性腹膜炎、气胸、血气胸、邻近脏器损伤、麻醉意外等。研究者一定会谨慎操作, 尽量避免您出现任何不适。

2. 在治疗方面, 本研究方案所采用的治疗药物均为临床已上市的药物, 药物相关不良反应同说明书。基本诊疗随访过程与处理同临床诊疗常规, 目前尚无已知的额外风险。

但仍需特别告知的是, 应用于干扰素治疗的患者可能会出现以下的不良反应: (1) 流感样症状: 如发热、头痛、肌肉酸痛、疲劳感等; (2) 一过性骨髓抑制: 主要有外周血白细胞 (中性粒细胞) 及血小板数量减少; (3) 皮肤可出现皮炎/皮疹、瘙痒、脱发等;

(4) 精神情绪异常: 可表现为抑郁、焦虑/易怒、失眠等; (5) 其他少见的不良反应: 甲状腺疾病 (甲状腺功能减退或亢进)、糖尿病、银屑病、白斑、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮样综合征、肾脏损害、心血管并发症 (心律失常、缺血性心脏病和心肌病等)、视网膜病变、听力下降和间质性肺炎等。

当出现上述干扰素相关副作用时, 医师将按照诊疗指南给予相应处理。

3. 在随访方面, 您需要知晓的是, 尽管加入本研究以后在乙肝方面您将接受目前临床上认为有效的优化方案治疗, 且认为通过有效治疗可改善病情, 延缓肝纤维化肝硬化的进展, 但在随访期间仍可能有部分患者出现肝硬化失代偿并发症或原发性肝癌等终点事件, 这与您本身的肝硬化病情进展有关, 并非治疗导致。而您的规律回访有助于早期发现这些病情进展, 从而采取及时有效的治疗措施, 以改善长期预后。

4. 因研究经费所限, 我们目前仅能为您免费提供 2 年的治疗药物。需特别提出的是您应用的恩替卡韦具有明确的抗乙肝病毒复制作用, 在临床上需长期用药以持续控制病毒复制, 需达到国内外乙肝治疗指南的停药标准才能考虑安全停药。因此 2 年后是否可以停药须遵循医嘱, 如未达到停药标准还请您自行购药、继续治疗。另外, 在治疗过程中有 <2% 的患者发生耐药, 一旦耐药则需退出研究、调整治疗。

六、有关费用

本研究为患者免费提供治疗药物 2 年、基线及每半年一次的进口 HBVDNA 检测。

本研究对患者无交通费和误餐补贴等。

本研究无需患者向研究者另交纳任何费用。

七、个人信息是保密的吗?

您的医疗记录 (研究病历、化验单等) 将完整地保存在您所就诊的医院。医生会将化验检查结果记录在您的病历上。研究者、伦理委员会和卫生和计划生育委员会及国家科技部等管理部门将被允许查阅您的医疗记录。任何有关本项研究结果的公开报告将不会披露您的个人身份。我们将在法律允许的范围内, 尽一切努力保护您个人医疗资料的隐私。

八、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题, 并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息，可能影响您继续参加研究的意愿时，您的医生将会及时通知您。

九、可以自愿选择参加研究和中途退出研究

是否参加研究完全取决于您的意愿。您可以拒绝参加此项研究，或在研究过程中的任何时间退出本研究，这都不会影响您和医生间的关系，都不会影响对您的医疗或有其他方面利益的损失。出于对您的最大利益考虑，医生或研究者可能会在研究过程中随时中止您继续参加本研究。如果您因为任何原因从研究中退出，您可能被询问有关您使用药物的情况。如果医生认为需要，您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

十、现在该做什么？

是否参加本研究由您自己（和您的家人）决定。

在您做出参加研究的决定前，请尽可能向您的医生询问有关问题。

感谢您阅读以上材料。如果您决定参加本研究，请告诉您的医生，他/她会为您安排一切有关研究的事务。请您保留这份资料。

知情同意书.同意签字页

临床研究课题名称: 国家十二五重大专项课题病毒性肝炎临床治疗方案的研究专题

课题承担单位: 北京大学第一医院

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍, 而且就此项研究与医生讨论并提出问题。我提出的所有问题都得到了满意的答复。

我知道参加本研究可能产生的风险和受益。我知晓参加研究是自愿的, 我确认已有充足时间对此进行考虑, 而且明白:

- 我可以随时向医生咨询更多的信息。
- 我可以随时退出本研究, 而不会受到歧视或报复, 医疗待遇与权益不会受到影响。
- 我的信息是被保密的。
- 如果我中途退出研究, 将我的病情变化告诉医生, 完成相应的体格检查和理化检查, 这将对整个研究十分有利。
- 如果因病情变化我需要采取任何其他的药物治疗, 我会在事先征求医生的意见, 或在事后如实告诉医生。
- 我同意药品监督管理部门、伦理委员会、申办者代表、国家卫生和计划生育委员会及国家科技部等管理部门查阅我的研究资料。
- 我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后, 我决定同意参加本项研究, 并保证尽量遵从医嘱。

患者签名: [Signature] 2014年 2月 3日 联系电话: [Signature]

代理人签字: _____ 年 ____月 ____日 联系电话: _____

我确认已向患者解释了本研究的详细情况, 包括其权力义务以及可能的受益和风险, 并给其一份签署过的知情同意书副本。

医生签名: [Signature] 2014年 2月 3日 联系电话: 010-88216771