정책연구용역사업 최종결과보고서

편집순서 1 : 겉표지

(뒷면) (측면) (앞면)

주 의
(주 의 내 용 기 재)

(흔글 14 point 고딕체)

HIV 노출 전 예방요법 국내 실행방안 연구

2017

질병관리본부

발 간 등 록 번 호
11-1352159-00844-01

정책연구용역사업
최종결과보고서

HIV 노출 전 예방요법 (PrEP, Pre-Exposure Prophylaxis) 국내 실행방안 연구

The straegy for implementing HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Korea

주관연구기관 : 연세대학교 산학협력단

질병관리본부

※ 주의 내용

주 의

1. 이 보고서는 질병관리본부에서 시행한 정책연구용역사업의 최종결과 보고서입니다.

2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 질병관리본부에서 시행한 정책연구용역사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.

3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니 됩니다.

편집순서 2 : 제출문

정책연구용역사업 최종결과보고서

연구사업명	HIV 노출 전 예방요법(PrEP, Pre-Exposure Prophylaxis) 국내 실행방안 연구			
발주부서	에이즈·결핵관리과		**과제담당관**	김성남
주관연구기관	**기관명**	**소 재 지**		**대 표**
	연세대학교 산학협력단	**서울특별시 서대문구 연세로 50**		**최문근**
책임연구원	**성 명**	**소속 및 부서**		**직위/전공**
	최준용	**연세대학교 의과대학**		**교수/감염내과**
총 연구기간	2017.1.13 - 2017.7.12		**총 연구비**	50,000 천원
당해연도 연구기간	2017.1.13 - 2017.7.12		**당해연도 연 구 비**	50,000 천원
보안 여부	보안( ), 일반(V)		**결과 공개 여부**	가(V), 부( )
연구참여자	총13명 [책임연구원 1명, 연구원 7명, 연구보조원 4명,보조원 1명]			
세부사업 여부	해당( ), 해당없음(V) (해당사항 √표기)		**세부사업 수**	총 개

2017년도 정책연구용역사업의 최종결과보고서를 붙임과 같이 제출합니다.

붙임1. 최종결과보고서 제본(발주부서에서 요구한 부수: 붙임1 엑셀파일)
2. CD 2매(1장의 CD에 HWP, PDF파일, 결과평가의견반영대비표 모두 포함)

★ 편집순서1:겉표지에 '발간등록번호(붙임1)' 반드시 기재(!!)

2017 년 7 월 12일

책임연구원 최준용 (인 또는 서명)

주관연구기관장 최문근 (직인)

질병관리본부장 귀하

목 차

Ⅰ. 연구결과 요약문

(한글)

(영문)

Ⅱ. 정책연구용역사업 연구결과

제1장 최종 목표

제2장 국내외 기술 현황

제3장 최종 정책연구용역사업 내용 및 방법

제4장 최종 정책연구용역사업 결과

제5장 연구결과 고찰 및 결론

제6장 연구성과 및 활용계획

제7장 정책연구용역사업 진행과정에서 수집한 해외과학기술정보

제8장 기타 중요변경사항

제9장 연구비 사용 내역

제10장 참고문헌

제11장 첨부서류

Ⅲ. 세부사업이 있는 경우, 상기(Ⅱ) 목차에 따라 세부사업별로 작성

※ 작성방법

○ 세부정책연구용역사업이 없는 경우 : II번 양식만을 작성

○ 세부정책연구용역사업이 있는 경우

- II번 작성양식을 책임연구원이 작성(총괄 취합한 내용)
- 책임연구원의 세부연구용역사업은 제1세부 연구사업으로 작성

보고서 요약문

연구사업명	HIV 노출 전 예방요법(PrEP, Pre-Exposure Prophylaxis) 국내 실행방안 연구		
색인어	HIV, 노출 전 예방요법, 에이즈, 항레트로바이러스제		
주관연구기관	연세대학교 산학협력단	**책임연구원**	최준용
연구기간	2017.1.13 ~ 2017.7.12		

HIV 노출 전 예방 요법 (Pre-exposure prophylaxis, PrEP)은 HIV에 감염되지 않은 고위험군이 tenofovir/emtricitabine과 같은 항바이러스제를 복용하여, HIV 감염을 예방하는 방법으로, 해외에서 진행된 많은 연구를 통해서 HIV 감염을 예방하기 위한 효과적인 방법으로 알려져 있다. 본 연구에서는 국내 PrEP 실행방안을 제시하고자, 국내 PrEP 가이드라인을 개발하였고, 수학적 모델링을 통한 국내 PrEP 도입의 비용 효과 분석 모델을 제안하였으며, 국내 고위험군에서 PrE에 대한 인식도를 조사하고, 해외의 사례 및 현황에 대해 조사를 하였다. 이러한 결과를 통해, 국내에 PrEP을 도입하기 방안을 제시하고자 하였다. 국내 PrEP 가이드라인을 개발하기 위해 개발그룹을 구성하여, 핵심 질문을 설정하고, 근거 논문에 대한 체계적 검토를 시행하여, 국내 가이드라인을 제시하였다. 가이드라인에 대해 관련 단체와 공청회를 진행하고 확정하였다. PrEP에 대한 인식도 조사 결과 국내 PrEP의 주된 대상인 동성애 남성군 (MSM), 의료인, 일반인에서 인식도에 큰 차이가 있었다. MSM의 약 반수에서 PrEP을 알고 있는 것은 이에 대한 위험군의 관심도를 보여 준다. PrEP에의 의지는 긍정적 답변이 57.1%였고 모르겠다는 답변이 또한 많은 부분을 차지하였는데 이는 판단할 지식이 부족해서인 것으로 생각된다. 신환자의 감소를 위한 정책에서 PrEP이 환자의 적극적 치료가 이루어지고 있는 국내에서 진단 접근성의 향상과 더불어 도입할 충분한 가치가 있는 정책이라고 생각되며 인식이 넓어지고 요구가 많아지며 그 필요성에 대한 공감이 증가하고 있다고 생각된다. Nichols와 Juusola가 제시한 모형을 기반으로 on-demand PrEP compartment를 포함한 PrEP dynamic deterministic model을 제안하였다. 모수 추정을 위한 parameter를 결정하였고, PrEP 권고기준에 따른 의사결정모형을 구축하고, 비용 추정 방법을 제시하였다. 해외 각 나라에서 PrEP이 시행되는 현황을 파악하였고, 국내 PrEP 도입 방안을 제시하였다. 국내에서 PrEP의 주요 대상은 MSM이며, 초기 단계에서는 PrEP에 대해 잘 알고 있는 감염내과의사 등의 전문가를 통해 처방되는 것이 바람직하다. 단, 병원 접근이 어려운 청소년 등의 특정 군을 위한 특수 클리닉의 운영도 필요하다. 사생활 보호를 위한 익명 진료 등의 도입도 필요하다. PrEP의 적용의 가장 큰 어려움은 건강보험 적용의 어려움이다. 이에 대한 사회적 합의가 필요하다. 특허권 유지 기간이 만료되면 tenofovir/emtricitabine의 genetic drug을 제조하여 약가 비용을 낮추는 것도 비용을 낮추는 도입 가능한 방법이다. 질병관리본부에서 약제를 구매하여 공급하는 방안도 가능하다. PrEP 처방을 위해서는 정기적인 HIV 진단 검사와 약제 부작용 모니터링, 초기 감염 진단 등이 가능한 시스템이어야 한다. PrEP이 고위험군에게 잘 전달되기 위해서는 동성애에 대한 낙인과 편견을 극복하기 위한 사회적 노력이 지속되어야 한다. 의사 및 간호사에 대해 PrEP의 개념, 효과, 부작용 등에 대한 교육이 필요하다. 특히 처방권을 가진 의사들에게 PrEP의 효과 및 권장하는 가이드라인을 교육하는 것이 중요하다. PrEP의 도입으로 고위험 성행위가 증가하지 않도록 지속적인 상담이 같이 제공되어야 한다. PrEP은 국내 HIV 감염의 예방을 위하여 도입이 필요한 정책이며, 향후 본 연구 결과를 기반으로 PrEP의 비용 효과를 규명하고, 국내에 PrEP을 실행하여야 하며, 국내에서 PrEP의 도입의 현실성과 effectiveness를 평가하기 위한 implementation study를 진행하여야 한다.

Summary

Title of Project	The straegy for implementing HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Korea		
Key Words	HIV, Pre-Exposure Prophylaxis, PrEP, AIDS, prophylaxis, Antiretrovirals		
Institute	University Industry Foundation Yonsei University Health System	Project Leader	Jun Yong Choi
Project Period	2017.1.13 ~ 2017.7.12		

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is a method of preventing HIV infection by taking antiviral drugs such as tenofovir/emtricitabine in people at high risk of HIV infection. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is known to be an effective method of HIV prevention. In this study, we developed the domestic PrEP guidelines, proposed the cost-effectiveness analysis model of domestic PrEP introduction through mathematical modeling, examined the perception of PrEP in domestic high risk group, and further more we surveyed the current situation. Through these results, we suggested to introduce PrEP in Korea.

In order to develop the domestic PrEP guidelines, a development group was set up, key questions were developed, systematic reviews of the papers were conducted, and domestic guidelines were presented. We conducted and confirmed public hearings with related organizations. As a result of the perceptions of PrEP, there was a big difference in perception among homosexual men (MSM), medical practitioners, and general people, which are the main subjects of PrEP in Korea. Knowing PrEP in about half of the MSMs shows the interest of the risk group. The positive response to PrEP was 57.1%, and the answer that I did not know also accounted for a large part, which we think is due to lack of knowledge to judge. In the policy for the reduction of new patients, HIV PrEP is an effective precautionary policy and there is ample evidence to apply it. In the policy for the reduction of new patients, PrEP is considered to be a valuable policy to be introduced along with improvement of diagnostic access in Korea where active treatment to patients is being performed. Based on the model presented by Nichols and Juusola, we have proposed a PrEP dynamic deterministic model including an on-demand PrEP compartment. We set parameters for parameter estimation, constructed a decision model based on PrEP recommendation criteria, and proposed a cost estimation method. We have identified the current status of PrEP implementation in overseas countries, and suggested the introduction of domestic PrEP. In Korea, the main target of PrEP is MSM, and it is preferable to prescribe it through specialists such as infectious medicine physicians who are familiar with PrEP at an early stage. However, it is also necessary to operate special clinics for specific groups such as adolescents with difficult access to hospitals. It is also necessary to introduce anonymous medical care to protect privacy. The biggest difficulty of applying PrEP is the difficulty of applying health insurance. There is a need for social consensus on this. It is also possible to lower the cost of drugs by producing genetic drugs of tenofovir / emtricitabine, whose patent retention period has expired. It is also possible to purchase and supply medicines from the CDC. PrEP prescription should be a system that can regularly diagnose HIV, monitor side effects, and diagnose early infection. In order for PrEP to be well communicated to high-risk populations, social efforts to overcome stigma and prejudice against homosexuality must continue. It is necessary to educate doctors and nurses about the concept, effect, and side effects of PrEP. It is especially important to educate prescribing physicians about the effectiveness of PrEP and recommended guidelines. Continuous counseling should be provided so that high-risk sexual activity does not increase with the introduction of PrEP. PrEP is a policy that needs to be introduced to prevent HIV infection in Korea. Based on the results of this study, it is necessary to identify the cost effectiveness of PrEP, to implement PrEP in Korea, and to evaluate the practicality and effectiveness of PrEP introduction in Korea. Furthermore Implementation studies should be conducted to evaluate the practicality and effectiveness of the introduction of PrEP in Korea.

정책연구용역사업 연구결과

제1장 최종 목표

1.1 목표

가. 연구의 목적 및 필요성

○ HIV 감염 역학의 국내외 현황과 전망

- HIV 감염은 1981년에 최초 진단된 이후 지금까지 약 7000만명 이상을 감염시켰고, 현재 전 세계적으로 약 3670만명이 HIV 감염자로 살아가고 있음.
- 세계적으로 2015년 한해동안 약 210만명의 신규 감염자가 발생하였고, 110만명의 환자가 에이즈로 인해 사망하였음.
- 1987년 zidovudine이 최초의 에이즈 치료제로 승인된 이후에 지금까지 HIV 감염의 치료제인 항레트로바이러스제가 20여 가지 이상 개발되었음.
- 과거에는 HIV 감염은 사망률이 매우 높은 예후가 나쁜 질병이었으나, 항레트로바이러스 치료로 인해 HIV 감염자의 생존율이 현저히 개선되었고, 현재는 HIV 감염자가 효과적인 항레트로바이러스 치료를 유지한다면, 30년 이상 건강하게 살아갈 수 있음.
- 2015년 말 기준으로 국내에서 진단된 HIV 감염자수는 총 13906명임.
- 2015년 한해동안 1152명의 HIV 감염자가 신규 진단되었으며, 전세계적으로 신규 감염자의 수는 감소하고 있지만, 국내 신규 감염자의 수는 해마다 여전히 증가하고 있음 (그림 1)

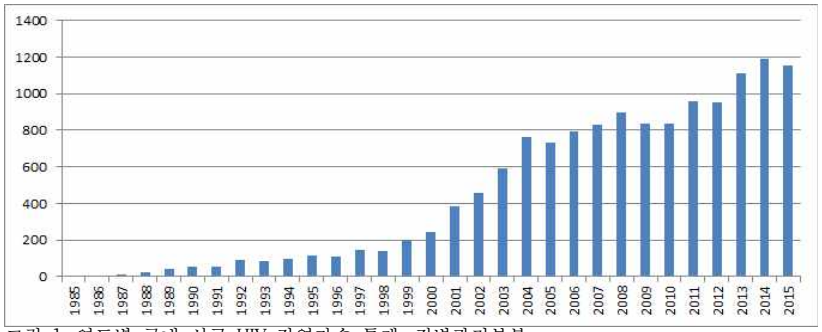


그림 1. 연도별 국내 신규 HIV 감염자수 통계, 질병관리본부

- 본 연구자가 국내 HIV 감염의 역학에 대해 모델링을 통해 예측한 바에 의하면 국내 신규 HIV감염자수는 현재 수준의 예방 관리 정책을 유지한다면 수년 동안 기하급수적으로 늘어날 가능성이 있음 (그림 2, PLoS One 2014;9(3):e90080).

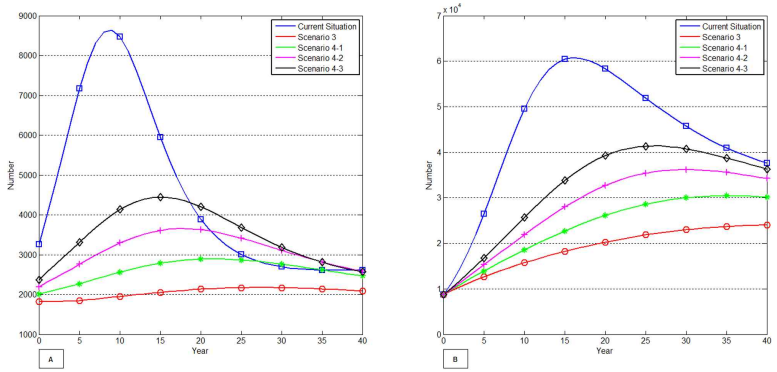


그림 2. 수학 역학 모델을 통해 예측한 국내 동성애 남성군에서 HIV 감염의 신규 발생수(A)와 유병 환자수(B)의 향후 예측 추세 (파란색 선이 현재의 예방 정책을 유지하였을 경우, 다른 색은 각각 다른 예방 정책을 추가하였을 경우)

- 수학 역학 모델에서 국내 HIV 감염의 발생율을 가장 효과적으로 낮출 수 있는 방법은 조기 진단과 HIV 노출 전 예방요법 (PrEP, Pre-exposure prophylaxis)의 도입으로 제시되었음.

- 국내 HIV 감염자가 지속적으로 증가하고 있는 상황에서 PrEP과 같은 효과적인 HIV 예방법을 국내에 도입하기 위한 구체적인 실행방안이 마련될 필요가 있음.

나. 국내외 연구동향(연구배경)

○ 항레트로바이러스제를 이용한 예방 방법에 대한 연구

-HIV 감염의 예방법으로 콘돔 사용을 비롯한 전통적인 방법이 강조되어 왔으나, 최근 여러 연구를 통해 다음과 같이 항레트로바이러스제를 이용한 예방법의 효능이 입증되었음.

1) 조기 치료

2011년에 발표된 HPTN052 연구에서는 HIV 감염자에게 조기에 항레트로바이러스 치료를 시행한 것이 HIV 전파를 막는데 도움이 되는지를 HIV 감염자/비감염자 커플을 통해 평가하였음. 1793 쌍의 HIV 감염자/비감염자 커플을 연구에 등록하여, 즉시 치료를 시작한 군과 CD4+ T세포수가 250 미만으로 감소할 때까지 기다렸다가 치료를 시작하는 군으로 나누어서, 감염자로부터 비감염자에게 HIV 가 전파되는지 여부를 전향적으로 평가하였는데, 높은 CD4+ T세포수에 조기 치료를 시작한 군이 낮은 CD4+ T세포수까지 기다렸다가 치료를 시작한 지연 치료군에 비해서 비감염자에게 HIV를 전파시킬 위험이 95% 낮은 것으로 나타났음. HPTN052 연구는 HIV 감염자를 조기에 치료하는 것이 환자 개인에게 이득이 될 뿐 아니라, 공중보건학적으로 HIV 감염의 전파를 예방하는 것에도 매우 효과적인 방법임을 입증하였고, 이를 근거로 모든 HIV 감염자는 CD4+ T세포수와 관계없이 일찍 치료를 시작해야 한다는 지침이 마련되었음.

2) 노출 전 예방요법 (Pre-exposure prophylaxis, PrEP)

HIV에 감염되지 않은 고위험군에게 HIV 감염을 예방할 목적으로 항레트로바이러스제를 사용하는 것을 노출 전 예방요법 (Pre-exposure prophylaxis, PrEP)이라고 하는데, HIV 감염자와 비감염자가 성접촉을 했을 때, HIV 감염자로부터 전달된 수많은 바이러스 중에서 소수의 바이러스가 감염을 유발하는데, 항레트로바이러스제가 전파의 원인이 되는 바이러스(founder virus)의 증식을 억제하고, 면역에 의해 전달된 바이러스를 사멸시켜서, 감염의 전파가 일어나지 안도록 하는 것임. 동물 실험을 통해 그 효과가 증명되었고, 고위험군을 대상으로 한 PrEP 의 예방 효과가 여러 임상 연구에서 입증되었음.

경구 PrEP의 효능을 입증한 대표적인 연구가 2010년에 발표된 iPrEx 연구임. iPrEx 연구는 미국, 브라질, 남아프리카, 태국 등의 여러나라에서 2499명의 HIV에 감염되지 않은 동성애 남성을 등록하여 하루 한번 tenofovir/emtricitabine 복합제 1알을 경구 복용하는 방법이 HIV 감염의 획득을 예방할 수 있는지 전향적으로 평가하였음. 등록된 대상의 80%가 최근 6개월 이내에 HIV 감염자나 HIV 감염상태를 모르는 파트너와 항문 성교를 한 적이 있다고 답하였음. 대상자를 1:1로 무작위 배정하였고, 시험군에는 tenofovir/emtricitabine을 복용시키고 대조군에는 위약을 투약하였음. 총 3324 인년을 추적관찰 하였는데, 시험군에는 36명의 HIV 감염자가 새로 발생하였고, 대조군에는 64명의 감염자가 발생하여서, tenofovir/emtricitabine이 44%의 감염 예방 효과를 나타냈음. iPrEx 연구는 PrEP이 효과적인 HIV 감염의 예방 전략임을 입증한 최초의 연구임.

경구용 PrEP 뿐 아니라, 질 또는 항문에 젤 형태의 항레트로바이러스제를 바르는 microbicide 도 여러 기초 및 임상 연구를 통해 개발되었음. 콘돔의 사용이 HIV 감염 예방의 효과적인 방법으로 알려져 있으나 현실적으로 HIV 감염의 위험에 노출되어 있는 많은 여성들에게 콘돔의 사용이 어려운 경우가 많음. 이러한 상황에서 여성에게 적용하기 위한 효과적인 HIV 감염 예방법으로 개발된 것이 microbicide임. CAPRISA004 임상시험은 1% tenofovir vaginal gel의 HIV 감염 예방 효과를 평가하기 위한 임상시험이었는데, 남아프리카에서 889명의 여성을 등록하여 1% tenofovir gel을 사용한 군과 위약 젤을 사용한 군으로 무작위 배정하였음. 시험군에서는 680.6 인년의 추적 기간 동안 38명의 HIV 감염이 발생하였고, 대조군에서는 660.7 인년의 추적기간 동안 60명의 HIV 감염이 발생하였음. 1% tenofovir vaginal gel의 사용이 HIV 감염 발생율을 39% 감소시키는 것으로 나타났음.

하지만, 남아프리카, 우간다, 짐바브웨에서 5029명의 여성을 등록하여 진행된 VOICE 연구에서는 PrEP의 사용이 HIV 감염의 전파를 예방하는 효과를 나타내지 않았음. 시험군은 경구 tenofovir, 경구 tenofovir/emtricitabine, 1% tenofovir vaginal gel 중 하나를 사용하였고, 경구 위약이나 위약 vaginal gel을 사용하는 대조군과 HIV 감염의 발생율을 비교하였음. 경구제나 vaginal gel 모두 HIV 감염의 위험을 유의하게 줄이지 않았음. 그런데, 시험군의 25-30%에서만 혈액에서 tenofovir 가 검출되었고, 시험군 대상자들의 이행도(adherence)가 매우 낮았기 때문에, PrEP의 예방 효과가 없었던 것으로 보임. CAPRISA004 연구에서도 microbicide를 사용하는 이행도가 높을수록 예방 효과가 더 커졌고, 생식기 내 약물의 농도가 잘 유지되어야 HIV 예방 효과를 나타내었는데, PrEP이 예방 효과를 나타내려면, 이행도의 수준을 높게 유지하는 것이 필수적인 것으로 보임.

이러한 예방적 화학요법은 사람들에게 감염에 안전하다는 인식을 갖게 하여 콘돔 사용율이 감소하는 등, 불안전한 성행위가 증가할 수 있음. 예방요법이 100% 전파차단의 효과를 갖는 것이 아니므로, 불안전한 성행위의 증가를 고려하면 전체적으로는 HIV 전파를 늘릴 수 있음. 따라서 이에 대한 지속적인 교육과 공중보건학적 관심을 필요로 함. 또한 예방요법은 항레트로바이러스제 내성을 증가시킬 수 있음. 특히 투약이 불규칙적으로 행해지는 경우 그 위험성은 더욱 증가할 것임. 하지만, PrEP에 대한 임상 시험 연구들에서는 PrEP의 사용이 PrEP의 사용이 고위험 성행위를 증가시키거나 내성 바이러스를 증가시키지 않았음. 하지만, 이런 결과는 임상 시험 조건에서 얻어진 것이고, 실제 사회에서 PrEP이 널리 사용되었을 때, 어떤 영향을 나타낼지는 지속적인 모니터링이 필요함. 또한, PrEP을 제공할 때는 반드시 HIV 전파의 위험을 줄이기 위한 상담, 이행도의 중요성에 대한 교육, 약제 부작용에 대한 모니터링 등도 정기적으로 같이 제공하여야 함.

○ PrEP 실행 방안에 대한 국내외 현황

-미국 FDA에서는 PrEP을 위한 tenofovir/emtricitabine의 사용을 2012년에 승인한 바 있으며, CDC에서는 PrEP을 실행하기 위한 가이드라인을 2014년에 제정한 바 있음.

-또한, 대만 등 다른 나라에서도 그 나라의 현실에 맞는 PrEP 가이드라인을 제정한 바 있음.
-하지만, 국내에는 PrEP을 도입하기 위한 가이드라인이나 구체적인 실행 방안이 마련되지 않았음.
-PrEP의 국내 도입을 위해서는 그 비용 대비 효과에 대한 분석이 선행되어야 하는데, 이에 대한 연구가 이루어진 바 없음.

다. 연구목표와 내용

○ 연구목표
국내 현황에 맞는 HIV 노출 전 예방요법 (PrEP, Pre-exposure prophylaxis) 실행 방안 개발
○ 연구내용
1) 국내 PrEP 가이드라인 개발
2) 국내 PrEP 도입의 비용 효과 분석 모델 제안
3) 국내 고위험군의 PrEP 인식도 조사
4) 국내 PrEP 도입 실행 방안 제시

1.2 목표달성도 및 관련분야에 대한 기여도

본 연구를 통해 국내 현황에 맞는 HIV 노출전 예방요법 실행 방안을 개발하고자 하였고, 계획한 연구 내용을 아래와 같이 수행하였음.
본 연구 결과를 통해 국내 HIV 감염의 예방 전략으로 PrEP이 도입되는 실질적인 정책이 실행되고, 관련된 후속 연구가 수행될 수 있을 것임.

국내 PrEP 가이드라인 개발	개발 위원회를 구성하여 지침 개발 방법론에 따라 근거 논문의 체계적 검토를 통해 국내 HIV 노출전 예방요법 지침을 개발하였음.
국내 PrEP 도입의 비용 효과 분석 모델 제안	비용 효과 분석을 위한 dynamic compartment model을 제안하였고, 이 모델에 필요한 모수를 선정하고 정의하였음. 또한 비용 분석을 위한 PrEP 권고기준에 따른 의사결정모형을 구축하고, 비용 추정 방법을 제시하였음.
국내 고위험군의 PrEP 인식도 조사	PrEP의 주된 대상인 MSM 및 의료인, 일반인에 대한 설문조사를 시행하여, PrEP에 대한 인식도, 도입 필요성에 대한 의견, 장애 요인 등을 조사하였음.
국내 PrEP 도입 실행 방안 제시	해외 PrEP 도입 사례를 분석하고, 장애 요인을 분석하고, 국내에 적용할 정책 방향을 제시하였음.

제2장 국내외 기술 현황

가. PrEP 실행 국내외 현황

-미국 FDA에서는 PrEP을 위한 tenofovir/emtricitabine의 사용을 2012년에 승인한 바 있으며, CDC에서는 PrEP을 실행하기 위한 가이드라인을 2014년에 제정한 바 있음.
-또한, 대만 등 다른 나라에서도 그 나라의 현실에 맞는 PrEP 가이드라인을 제정한 바 있음.
-하지만, 국내에는 PrEP을 도입하기 위한 가이드라인이나 구체적인 실행 방안이 마련되지 않았음.
-PrEP의 국내 도입을 위해서는 그 비용 대비 효과에 대한 분석이 선행되어야 하는데, 이에 대한 연구가 이루어진 바 없음.

나. PrEP이 적용되고 있는 해외 국가 현황

현재까지 TDF/FTC 매일 복용이 PrEP 목적으로 승인된 국가는 미국, 영국, 프랑스, 노르웨이, 호주, 캐나다, 케냐, 남아프리카공화국, 타이완이 있다. 다음은 PrEP 가이드라인이 확립되어 적용되고 있는 미국, 호주의 실제 적용사례에 대한 설명이다.

① 미국
2012년 FDA 에서 PrEP 목적으로 매일 투약 경구 TDF/FTC (Truvada) 승인하였고, 2014.5.14 미국 CDC에서는 HIV 감염의 고위험군을 대상으로 PrEP 사용에 대한 guideline 을 제시하였다. PrEP의 적용 대상자는 다음 4가지 (HIV-negative men who have sex with men (MSM); Transgender women who have sex with men (TGW); Serodiscordant heterosexual men and women; Intravenous drug user(IVDU)) 경우로 정의하고 있다. 처방은 primary care clinicians, infectious disease specialist 등의 health care provider를 통해서만 가능하다. Truvada의 경우 1인당 1년 투약 비용이 8,000USD에서 14,000USD 정도이며, Medicare, Medicaid, Private insurance, Gilead에서 제공하는 medication assistance program을 통해서 부담이 되고 있다. 그러나, 보험이 없거나 상기 보험에 가입이 되어 있어도 PrEP을 보장해주지 않는 보험에 가입되어 있는 환자들의 경우 자비로 비용을 부담해야 하는 문제점이 있다.

② 호주

미국과 마찬가지로 PrEP의 대상자는 HIV 감염의 고위험군으로 정하고 있다. 약은 호주 의사면허가 있는 의사에 의해서만 처방이 가능하며, Australia’s Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)에 아직 Truvada가 허가 되지 않았기 때문에 1인당 1년 투약 비용은 13,500USD 이다. 호주 역시 비용문제 때문에 대부분의 환자들이 외국에서 generic 약제를 수입하여 복용하고 있고, 이 경우 1인당 1년 투약 비용은 1,300USD로 책정이 된다.

제3장 최종 연구내용 및 방법

가. 국내 HIV 노출 전 예방요법 가이드라인 개발

-지침 개발은 1) 개발그룹 구성, 2) 지침의 범위설정 3) 핵심질문 도출, 4) 문헌검색 및 선택, 5) 비판적 평가, 6) 근거의 종합, 7)근거 문(evidence statement) 작성 및 합의, 8) 권장사항 도출과 등급화의 8단계로 진행함.

-문헌 평가 요소: Study question, Search strategy, Inclusion and exclusion criteria, Interventions, Outcomes, Data extraction, Study quality and validity, Data synthesis and analysis, Results, Discussion, Funding or sponsorship, Study population, Randomization, Blinding, Statistical analysis 등의 요소에 대하여 체계적 평가를 함.

- 도출된 의학적 질문에 대한 근거의 질 평가

핵심 질문에 대한 기존의 근거 현황을 파악하기 위해서 국내외 peer reviewed journal에 발표된 감염 관련 논문들을 대상으로 첫째, 사람(human)이 연구 대상이며, 둘째, 전향적 연구(prospective study), 셋째, 실험군 (treatment)과 대조군 (control)이 있으며, 넷째, 개입(intervention)이 시행된 논문을 우선적으로 추출함.

전향적 임상 연구 논문 중에서 저자가 논문에 ‘무작위임상시험(randomized clinical trial)’이라고 직접 기술한 경우와 연구 방법에 ’무작위‘ 또는 ’random’이라는 용어를 사용한 경우에 대하여 연구자들이 다중평가를 통해 무작위할당의 방법들을 사용한 경우라고 판단한 논문을 무작위임상시험으로 분류함.

- 지침 개발의 범위

본 진료지침에서는 2016년 11월 현재 국내 실정을 고려하여 노출전 예방요법의 대상, 추천 약제,투여 방법, 시작 전 검사, 추적 관찰 검사, 예방법에 대한 교육 등에 대한 기본적인 원칙을 제시하고자 하였음. 추후 국내 실정의 변화에 따라 주기적으로 본 지침에 대한 수정이 이루어질 것임.

- 임상진료지침 개발위원회 구성

대한에이즈학회에서 국내 노출전 예방요법 지침을 개발하기 위한 지침 개발위원회를 구성하였음.

표. 가이드라인 개발 과정

단계	내용	참여 내용
1단계: 개발그룹 구성 및 기반마련	- 진료 지침의 주제에 맞는 임상의사, 방법론전문가, 경제성분석전문가, 진단검사의학전문가등을 포함한 다학제적 개발그룹 구성 - 표준진료지침 개발의 기반 마련	- 개발그룹 구성원으로 참여 - 1세부 용역사업으로 홈페이지 구축 및 기반마련 - 그룹의 유지 및 운영
2단계: 지침 범위 설정	- 외국의 임상진료지침, 국내외 문헌, 국내 임상의의 항생제 처방경향에 대한 문제점에 대한 의견수렴을 통해서 지침의 범위를 설정	- 지침의 범위설정 - 의견수렴
3단계: 핵심질문 도출	- 지침의 범위에 따라 핵심질문을 도출함.	- 핵심 질문 도출 - 핵심 질문에 대한 자문 및 의견 수렴
4단계: 문헌검색 및 선택	- 핵심질문에 맞는 검색전략 수립 - Database 및 수동검색 시행 - 논문 제목 및 초록 기준으로 평가할 문헌 선택	- 문헌 검색
5단계: 문헌에 대한 비판적 평가	- 최소 2인이 선택된 문헌을 비판적 평가함 - 문헌에 대한 비판적 평가를 수행한 결과를 논의하여 이견이 있는 부분을 조정함	- 문헌 평가
6단계: 근거의 종합	- 문헌에서 근거를 종합하고 이 결과를 Evidence Table로 작성 - 각 핵심질문에 대한 전체 근거 수준을 결정함	- 근거 표 작성 및 수준결정 - 일부 문제에 대한 비용-효과 분석 계획 수립
7단계: 근거문 작성 및 합의	- 근거를 종합하여 근거문을 작성 - 이에 대해서 근거의 양, 질, 일관성과 일반화 가능성 및 적용성을 평가함.	- 근거의 종합 및 합의
8단계: 권장사항 도출과 등급화	- 권장사항을 도출 - 등급화	- 권장사항 도출 및 등급화

- 문헌검색방법

본 임상진료지침 제정을 위한 체계적인 문헌검색 기간은 1995년 1월부터 2016년 11월까지로 설정하였음. 국외에서 출판된 문헌 검색은 PubMed(www.pubmed.gov)를 이용하였고, 국내 문헌 검색은 KoreaMed(http://www.koreamed.org)와 한국학술정보(http://kiss.kstudy.com)를 사용하였음. 또한, 사람면역결핍바이러스/에이즈와 관련된 주요 학술 행사(International AIDS Society Conference, International AIDS Conference, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 등)의 초록집도 함께 검색하였음.

- 핵심질문(Key Question) 설정 및 합의 도출 과정

핵심질문은 관련 문헌, 국외 진료지침, 현재 국내에서 이용 가능한 검사 및 항레트로바이러스 치료 약제 등을 검토한 후에 실제 국내 상황들을 고려하여 선정하였음. 또한 지침 개발위원회에서 여러 차례의 회의를 시행하여 각 분야별 지침의 핵심질문을 최종적으로 선정하였음.

- 권고의 강도 및 근거 수준(표 4)

본 권고안에서 사용된 권장 강도와 근거 수준은 미국 DHHS (Department of Health and Human Services)의 최근 지침에서 사용하는 방법을 받아들여 권장 강도는 A, B, C 3가지로 분류하고, 근거 등급은 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ로 표시하였음.

1) 권고의 강도

① A ~ 권장할 만한 충분한 근거가 있다.

② B ~ 충분한 근거가 있는 것은 아니지만 고려할 정도의 근거는 있다.

③ C ~ 권장하기에 근거가 불충분하다.

2) 근거 수준

① Ⅰ ~ 하나 이상의 무작위 대조연구의 근거가 있음

② Ⅱ ~ 무작위 연구는 아니지만 잘 고안된 임상연구를 통한 근거가 있음

③ Ⅲ ~ 임상 경험이나 위원회 보고서를 기초로 한 권위자들의 견해

표. Strength of Recommendation and Quality of Evidence for Recommendation

Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation
A: Strong recommendation for the statement B: Moderate recommendation for the statement C: Optional recommendation for the statement	Ⅰ: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints Ⅱ: One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes Ⅲ: Expert opinion

- 외부 전문가 평가

지침 개발위원회의 내부 회의를 통하여 마련된 지침안을 관련 단체와의 공청회를 통하여 평가의견을 수렴하였고, 논의된 내용을 추가적인 지침 개발위원회의 내부 회의를 통하여 수정, 보완하였음.

- 용어 및 약어

본 지침에서는 의학용어집 제 5판(대한의사협회 발행, 2008년 11월 개정)을 기준으로 관련된 학술 용어들을 한글로 표기하였고, 한글로의 의미 전달이 명확하지 않을 경우 한글로 표시한 후 괄호 내에 영문 표기를 병기하였음. 고유명사, 약품명, 단위 등과 같이 한글로 표시할 수 없는 용어들은 영문으로 표기하였음.

나. 국내 현황에서 HIV 노출 전 예방요법의 비용 효과 분석 모델 제안

- PrEP 비용-효과 분석 문헌 검토

· 일반인구 집단 대상 PrEP 비용-효과 분석

· 고위험군 대상 PrEP 비용-효과 분석

- 비용-효과 분석을 위한 parameter 구축

· 국내 수집 가능한 자료원 검토 및 확보

· 모델 구축을 위한 parameter 수집 및 가능성 탐색

- 수집 가능한 parameter 기반 PrEP 비용-효과 분석을 위한 통계 모형 구축

· 감염/임상/수학 전문가 회의를 통해 분석 모형 검토

· 국내 실정에 적합한 비용-효과 분석 모형 제안

- PrEP 비용-효과 분석을 위한 compartment model 제안

· 감염/임상/수학 전문가 회의를 통해 분석을 위한 compartment 구축

다. 국내 고위험군에서 HIV 노출 전 예방요법에 대한 인식도 조사

- PrEP는 위험군에서 HIV 감염을 예방할 수 있는 근거를 충분히 가진 방법으로 미국 CDC에서도 근거중심 가이드라인을 2014년 발표하여 권유하고 있다. 그러나 PrEP에 대한 인식과 필요성, 하려는 의지 등에 대한 자료가 국내에서는 없다.

- PrEP에 대한 인식, 필요성 및 적용에의 의지를 알 수 있고 정책적 결정에 도움이 되는 기초자료를 만든다.

- HIV 위험군에 대한 Pilot 설문 조사를 진행한 바 있으며 이를 확장하여 1) 동성애군 (HIV 환자 및 비 HIV 환자)에서 그 수를 늘여 시행한다. 2) 의사와 간호사 직종의 인식과 필요, 할 의지 등에 대해 동일한 항목을 포함하여 설문을 한다. 단 PrEP을 시행할 의지에 대한 조사를 한다. 3) 일반인을 대상으로 PrEP에 대한 인식과 필요성을 질문이 가능한 동일한 항목으로 설문 조사한다.
- PrEP에 대한 걸림돌(barrier)에 대해서는 동성애군과 의료인만 시행하고 일반인은 시행하지 않는다.
- 설문 결과에 대한 기술적 분석을 시행한다. 동일한 질문에 대해 동성애군 (HIV 환자 및 비 HIV 환자)과 의료인, 일반인의 인식 차이, 필요성 차이, 적용에 대한 의지에 대해 차이를 분석한다.

라. 국내 HIV 노출 전 예방요법의 적용 방안 제시

- 해외 PrEP 도입 사례 조사
- 국내 PrEP 도입의 장애 요인 조사
- 관련 단체 및 전문가 회의를 통해 국내 PrEP 도입을 위한 정책 토의
- 국내 PrEP 도입 정책 방향 제안

제4장 최종 연구결과

가. 국내 HIV 노출 전 예방요법 가이드라인 개발

I. 배경 및 방법

1. 배경 및 목적

전세계적으로 매년 약 2백 7십만명이 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus; HIV)에 감염되고 있으며, HIV 감염의 주요 경로는 성접촉이다[1]. 질병관리본부의 보고자료에 따르면 국내에서 매년 1000명 이상이 새로운 HIV 감염자로 진단되는데, 국내에서도 성접촉이 가장 흔한 감염 경로이다.
2010년 대규모 임상시험을 통해 항레트로바이러스제가 고위험 남성간 성행위자(men who have sex with men, MSM)에서 HIV 감염률을 44% 수준으로 효과적으로 감소시킨다는 것이 증명되었다 [2]. 2010년 이후, HIV 노출 전 예방요법(preexposure prophylaxis; PrEP)이 HIV 감염 예방에 효과가 있다는 것이 여러 대상 그룹에서 입증되었다[3-5].
2012년 7월, 미국 식품의약국(Food and Drug Association, FDA)이 tenofovir+emtricitabine(TDF/FTC)을 HIV 노출 전 예방요법을 위한 약제로 정식 승인하여 TDF/FTC가 최초로 승인된 노출 전 예방요법 약제가 되었다. 2011년 미국질병통제예방센터(The Centers for Disease Control and Prevention in Untied States)는 가장 먼저 남성간 성행위자를 위해 노출 전 예방요법의 잠정사용에 관한 가이드라인을 제정했다[6]. 그 후 2012년에는 성행위가 활발한 이성커플 성인, 2013년에는 약물주사자를 위한 노출 전 예방법의 잠정사용에 관한 가이드라인을 발표했으며, 2014년 정식으로 노출 전 예방법에 관한 임상사용 가이드라인을 발표했다[7-8]. WHO는 2015년 노출 전 예방법을 전세계 에이즈 예방과 치료를 위한 중요 조치 중 하나로 제안하고 각국의 감염상황에 따라 가이드라인을 제정해 에이즈 감염발생률이 연간 3%이상인 국가를 대상으로 노출 전 예방법을 사용할 것을 제안했다[9].
대한에이즈학회에서는 국내 HIV 노출 전 예방요법의 가이드라인을 제정하였다. 이 가이드라인은 HIV 감염 예방을 위해서 노출 전 예방요법을 고려하는 감염내과 의사 등의 전문가가 사용할 수 있도록 제정하였다.

2. 범위

본 진료지침에서는 2016년 11월 현재 국내 실정을 고려하여 노출전 예방요법의 대상, 추천 약제, 투여 방법, 시작 전 검사, 추적 관찰 검사, 예방법에 대한 교육 등에 대한 기본적인

원칙을 제시하였다. 추후 국내 실정의 변화에 따라 주기적으로 본 지침에 대한 수정이 이루어질 것이다.

3. 임상진료지침 개발위원회 구성

2016년 11월 대한에이즈학회에서 국내 HIV 노출전 예방요법 지침을 개발하기 위한 지침 개발위원회를 구성하였다.

4. 문헌검색방법

본 임상진료지침 제정을 위한 체계적인 문헌검색 기간은 1995년 1월부터 2016년 11월까지로 설정하였다. 국외에서 출판된 문헌 검색은 PubMed(www.pubmed.gov)를 이용하였으며, 국내 문헌 검색은 KoreaMed(http://www.koreamed.org)와 한국학술정보(http://kiss.kstudy.com)를 사용하였다. 또한, 사람면역결핍바이러스/에이즈와 관련된 주요 학술 행사(International AIDS Society Conference, International AIDS Conference, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 등)의 초록집도 함께 검색하였다. 문헌 검색에 사용한 검색어는 pre-exposure prophylaxis, preexposure prophylaxis, PrEP, HIV, Truvada, tenofovir 였다. 체계적 문헌 검토와 전세계 가이드라인도 검토하였고, 모든 참고 문헌도 조사하였다. 본 임상진료지침 권고안에서는 총 52개의 참고문헌을 인용하였다.

5. 핵심질문(Key Question) 설정 및 합의 도출 과정

국내 HIV 노출 전 예방요법 지침을 마련하기 위해 노출전 예방요법의 대상, 추천 약제, 투여 방법, 시작 전 검사, 추적 관찰 검사, 예방법에 대한 교육으로 분야를 나누었다. 핵심질문은 관련 문헌, 국외 진료지침, 현재 국내에서 이용 가능한 검사 및 항레트로바이러스 치료 약제 등을 검토한 후에 실제 국내 상황들을 고려하여 선정하였다. 또한 지침 개발위원회에서 회의를 통해 지침의 핵심질문을 최종적으로 선정하였다.

6. 권고의 강도 및 근거 수준(Table 1)

본 권고안에서 사용된 권장 강도와 근거 수준은 표 1과 같이 권장 강도는 A, B, C 3가지로 분류하였고, 근거 등급은 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ로 표시하였다.

1) 권고의 강도

① A ~ 권장할 만한 충분한 근거가 있다.

② B ~ 충분한 근거가 있는 것은 아니지만 고려할 정도의 근거는 있다.

③ C ~ 권장하기에 근거가 불충분하다.

2) 근거 수준

① Ⅰ ~ 하나 이상의 무작위 대조연구의 근거가 있음

② Ⅱ ~ 무작위 연구는 아니지만 잘 고안된 임상연구를 통한 근거가 있음

③ Ⅲ ~ 임상 경험이나 위원회 보고서를 기초로 한 권위자들의 견해

Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation
A: Strong recommendation for the statement B: Moderate recommendation for the statement C: Optional recommendation for the statement	Ⅰ: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints Ⅱ: One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes Ⅲ: Expert opinion

7. 외부 전문가 평가

지침 개발위원회의 내부 회의를 통하여 마련된 지침안을 대한에이즈학회 학술대회 및 공청회를 통해 발표하여 전문가 및 관련 단체의 평가의견을 수렴하였고, 논의된 내용을 추가적인 지침 개발위원회의 내부 회의를 통하여 수정, 보완하였다.

8. 용어 및 약어 정리

본 지침에서는 의학용어집 제 5판(대한의사협회 발행, 2008년 11월 개정)을 기준으로 관련된 학술 용어들을 한글로 표기하였으며, 한글로의 의미 전달이 명확하지 않을 경우 한글로 표시한 후 괄호 내에 영문 표기를 병기하였다. 고유명사, 약품명, 단위 등과 같이 한글로 표시할 수 없는 용어들은 영문으로 표기하였다.

본 임상진료지침 권고안에서 사용된 약어들은 다음과 같다.

HIV, human immunodeficiency virus; PrEP, preexposure prophylaxis; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; FTC, emtricitabine; MSM, men who have sex with men; IDU, injection drug users; eCrCl, estimated creatinine clearance; PI, protease inhibitor; DRV/r, darunavir/ritonavir; DTG, dolutegravir;

GFR, glomerular filtration rate

Ⅱ. 권고안

1. 핵심 질문 요약

- PrEP은 어떤 사람들에게 권고할 수 있는가?
- PrEP을 위해 추천되는 약제는?
- PrEP 약제의 용량과 용법, 투여 기간, 방법은?
- PrEP 시작 전 시행해야 할 평가와 검사는 무엇인가?
- PrEP 복용 도중 시행해야 할 검사의 종류와 시행 주기는?
- PrEP 대상자에게 HIV 예방을 위해 교육해야 할 사항은?

2. 핵심 질문 별 권고지침

1) PrEP는 어떤 사람들에게 권고할 수 있는가?

1. 성적으로 활동적인 MSM에게 PrEP을 권고한다(AI).
2. HIV 혈청학적 불일치 이성애자 커플(Serodiscordant couple)에게 PrEP을 권고한다(AII).
3. 주사 마약 사용자 (Intravenous drug user, IDU)에서 PrEP은 HIV 감염의 위험을 막는 예방 방법 중 하나다(CI).

(1) MSM

2010년 iPrEx 연구는 최초의 PrEP의 효능 연구로서 남아메리카, 태국, 미국에서 HIV에 감염되지 않은 2,499명의 MSM 또는 남성과 성관계를 하는 여성 트렌스젠더를 대상으로 시행한 무작위 이중맹검 대조연구였다[2]. TDF/FTC 매일 복용군은 위약대조군에 비해 100인년 (person-year) 당 HIV 감염발병률이 44% 감소(95% CI: 15-63)하였다. 예방효능을 위한 number need to treat (NNT)는 45명(95% CI: 32-131)이었다. 실험약을 꾸준하게 (≥50%, ≥90%) 복용한 군의 경우 HIV 감염 발생률의 감소는 각각 50%, 73%였다. 2013년 US MSM 안전성 연구는 미국에서 HIV에 감염되지 않은 400명의 MSM을 대상으로 시행한 무작위 이중맹검 대조연구였다[10]. 이 연구는 주로 약물의 이상반응 여부를 평가하였고 보고된 이상반응의 빈도는 의미있게 차이가 나지 않았고 97%는 가볍거나 중등도 중증이었다. TDF 복용군의 요통이 의미있게 높았으나 골절이 관찰되지는 않았고 grade 3 이상의 크레아티닌 상승도 없었으며 grade 1, 2의 상승 또한 TDF 복용과 관련이 있지는 않았다. 따라서TDF를 이용한 PrEP은 안전성 측면에서 문제가 되지 않았다. 2015년 IPERGAY 연구는 프랑스에서 HIV에 감염되지 않은 고위험 MSM 400명을 대상으로 on demand PrEP의 효능을 증명한 무작위 이중맹검 대조연구였다[11]. TDF/FTC를 매일 복용하는 방법 대신, 성관계 전후로 선택적으로 TDF/FTC를 복용(on demand)하는 방법을 사용한 경우에도 대조군에 비해서 100인년 당 HIV 감염발병률이86% 감소(95% CI: 40-98)하였다. 2016년 PROUD 연구는 영국에서 HIV에 감염되지 않은 고위험 MSM 544명을 대상으로 시행한 무작위 open label 대조연구였다[12]. 즉시 TDF/FTC를 매일 복용한 군은 12개월 후 지연시켜서 복용을 한 대조군에 비해서 100명/년 당 HIV 감염발병률이 86% 감소(95% CI: 64-96)하였다. 국내 MSM의 HIV 감염 역학에 대한 수학적 모델을 개발하여 예측한 연구에서, PrEP은 조기 진단과 더불어 국내 MSM에서 HIV 감염의 유병율과 발생율을 낮출 수 있는 효과적인 예방법이었다[13]. 결론적으로 국내에서 PrEP은 복약 순응도 (adherence) 가 있을 것으로 기대되고 HIV 감염 획득의 위험이 있는 성적으로 활동적인 MSM에게 추천한다(AI).

(2) 혈청학적 불일치 커플

HIV 혈청학적 불일치 이성애자 커플에서 감염되지 않은 배우자에게 HIV 전파를 막는 방법으로는 콘돔 사용, 고위험 성접촉 피하기, 감염인 배우자의 항바이러스제의 치료와 함께 비감염인 배우자의 PrEP도 있다. 2014년 수학적 모델링 연구에 따르면 혈청학적 불일치 커플의 남성 감염인로부터 여성 비감염인 배우자가 1년 내 HIV에 감염 될 위험은 상시적으로 콘돔을 사용 한 경우 1%, PrEP를 하는 경우 2%, 콘돔과 PrEP를 같이 한 경우 0.3%, 항바이러스제를 사용한 경우 0.2%, 항바이러스제의 사용과 PrEP를 같이 한 경우 0.1%, 항바이러스제의 사용과 콘돔 사용과 PrEP를 모두 같이 한 경우 0.05%였다[14]. HIV 여성 감염인으로부터 남성 비감염인 배우자가 1년 내 HIV에 감염 될 위험은 콘돔을 사용 한 경우 1%, 포경 수술을 한 경우 3%, PrEP를 한 경우 2%, 콘돔과 PrEP를 같이 한 경우 0.3%, 항바이러스제의 사용과 PrEP를 같이 한 경우 0.1%, 항바이러스제의 사용과 콘돔 사용과 PrEP를 모두 같이 한 경우 0.01%였다[14]. 2012년 Partner PrEP 연구는 케냐와 우간다에서 한명이 HIV 감염인인 이성애자 4,747 커플 중 감염되지 않은 파트너를 대상으로 한 무작위 이중맹검 대조연구였다[3]. TDF/FTC 또는 TDF 매일 복용군은 위약대조군에 비해 100인년 당 HIV 감염 발생률이 각각 75% (TDF/FTC군), 67% (TDF군) 감소하였다. 이 연구에서는 시험약 복용에 대한 복약순응도가98%로 매우 높았던 것이 특징이고, 양군 간에 발생률의 차이가 나는 것이 명확했기 때문에 연구가 조기에 중단되었다. 2012년 TDF2 연구는 보츠와나에서 HIV에 감염되지 않은 남성과 여성 1,219명을 대상으로 한 무작위 이중맹검 대조연구였다[15]. 다만 엄격한 의미의 혈청학적 불일치 커플을 대상으로 한 연구는 아니었다. TDF/FTC 매일 복용군은 위약대조군에 비해 100인년 당 HIV 감염 발생률이 62.2% (95% CI: 21.5-83.4) 감소하였다. 시험군은 오심, 구토, 어지러움증은 더 호소하였지만 중대이상반응의 빈도는 차이가 나지 않았다. 2012년 FEM-PrEP 연구는 케냐,

남아프리카공화국, 탄자니아에서 HIV에 감염되지 않은 이성애자 여성 2,120명을 대상으로 한 무작위 이중맹검 대조연구였다[16]. 이 연구도 역시 엄격한 의미의 혈청학적 불일치 커플을 대상으로 한 연구는 아니었다. TDF/FTC 매일 복용군은 위약대조군에 비해 100인년당 HIV 감염 발생률이 6% 만 감소(p= 0.81)하여 의미가 있는 예방효능을 증명하지 못하였다. 이 연구에 참여한 사람 중 시험군의 약물 복약 순응도는 40% 미안이었던 것이 부정적인 연구결과와 관련이 있었을 것이라고 추정한다. 2015년 VOICE 연구는 남아프리카공화국, 우간다, 짐바브웨에서 HIV에 감염되지 않은 여성 5,029명을 대상으로 한 무작위 이중맹검 대조연구였다[17]. 역시 엄격한 의미의 혈청학적 불일치 커플을 대상으로 한 연구는 아니었다. TDF 경구약 또는 질용젤을 사용한 시험군은 위약대조군에 비해 감염발병률이 의미있게 차이나지 않아서 예방효능을 증명하지 못하였다. 시험약을 83~88%가 복용, 사용을 하였다고 답변 하였지만 혈중 tenofovir의 농도가 유효하게 측정된 사람은 25~30%정도 밖에 되지 않았기 때문에 이 연구도 역시 시험군의 약물 복약, 사용 순응도가 문제였다고 추정한다. 결론적으로 TDF/FTC 매일 복용하는 경구 PrEP는 HIV 감염 획득의 위험이 있는 HIV 혈청학적 불일치 이성애자 커플에게 추천된다(AII). HIV 감염 획득의 위험이 있는 성적으로 활동적인 이성애자 남성 또는 여성에 대한 PrEP은 HIV의 유병률이 높은 지역에서 효능이 알려진 바 있지만, 우리나라의 유병률이 여전히 낮고 주요 전파 경로가 MSM으로 추정된다는 점을 고려할 때, HIV 감염자를 파트너로 두지 않은 직업여성 등의 고위험 이성애자에서 아직까지는 PrEP을 권고하지 않는다.

바이러스 전파 없이 임신을 희망하는 혈청학적 불일치 이성애자 커플은 정자 세척과 인공수정, 감염인 배우자의 항바이러스제 치료와 비감염인 여성 배우자의 PrEP을 할 수 있다. 감염된 배우자가 항바이러스 치료를 성공적으로 유지하는 888 쌍의 혈청학적 불일치 커플을 1238 커플년 동안 관찰한 연구에서, 어떠한 계통 발생학적으로(phylogenetically) 증명된 HIV 전파도 일어나지 않았고, 이 연구는 항바이러스 치료로 바이러스가 억제된 상태에서는 성관계를 통한 전파의 위험이 거의 없다는 사실을 증명하였다[18]. 영국에서 남성 감염인과 여성 비감염인 사이에 아이를 희망하는 혈청학적 불일치 커플을 대상으로 PrEP의 안정성을 평가한 소규모 연구가 있었다[19]. 배란일을 예측하여 성교 날짜를 정하고 TDF 또는 TDF/FTC를 성교 24-36시간 전에 시작하여 최대 3일간 복용하도록 하였다. 13 커플이 PrEP을 1주기 이상 완료하였고 11건의 임신이 있었다. 이 중 7명이 출생하였고 1명이 임신 중이며, 4명이 사산하였다. 모든 남성 감염인의 정액 내 HIV 바이러스는 감지되지 않았다. 약제의 이상반응은 없었고 비감염인 배우자로의 전파도 없었다. 비감염인 산모의 PrEP이 태아에 안전한지, 임신에 영향은 없는지에 대한 근거는 많지 않다. 다만 TDF는 HIV 여성 감염인의 치료제로 오랫동안 사용해왔고 임신 1사분기에 노출시 태아의 기형 발생률은 2.3% (31/1370)로 임신시 가능한 약제로 인정되어왔다[20]. 아프리카에서 시행한 연구에서 TDF와 FTC/TDF의 노출 전 예방 요법이 위약과 비교하여 임신률이나 선천성 기형이나 사산을 증가시키지 않았다[21]. PrEP은 임신을 희망하는 혈청학적 불일치 커플에서 비감염 배우자를 보호하는 하나의 수단이 될 수 있다. 그러나 구체적으로 언제부터 시행해야 하는가, 장기간 사용이 산모와 태아와 수유를 받는 아기에게 안전한가 등의 질문에 대한 근거는 부족하다.

(3) IDU

전세계적으로 HIV 감염인 중 약 10%가 약물 남용자이며, 이 중 30%가 아프리카 이외의 지역이다[22]. 태국, 방콕에서 2,413명의 약물 남용자를 대상으로 무작위 이중 맹검 연구를 통해 매일 TDF 300mg을 매일 경구 복용한 그룹의 안정성과 효능을 연구하였다[23]. 추적기간은 9,665인년이었으며, TDF 복용한 1,204명 중 17명(100명/년 당 0.35건)이, 위약을 복용한 1,209명에서는 33명(100명/년 당 0.68건)의 HIV 감염이 확인되었고 (95% CI, 9.6-72.2; p=0.01), TDF를 복용한 그룹이 HIV 발생을 48.9% 감소시켰다. TDF를 복용한 군이 첫 2개월 이내에 오심을 더 호소하였으나 그 이후에는 위약을 복용한 군과 차이가 없었다 (p=0.35). 사망률이나 신기능 이상도 두 군간에 차이가 없었다. HIV에 감염된 대상자 중 TDF와 관련된 내성변이는 발견되지 않았다. 하지만 이 연구에서 HIV 감염이 성접촉에 의한 것인지 주사 바늘 공유로 인한 전파인지 구분할 수 없었다. 우리나라 약물 남용자의 HIV 양성률은 제한된 규모의 연구에서 185명 중 0%였다[24]. 1985-2015년까지의 우리나라에서 진단된 HIV 감염인 10,502명의 자료에 따르면 주사 사용으로 인한 HIV 감염은 8명으로 빈도가 매우 낮기 때문에 과연 우리나라 약물 남용자의 PrEP이 효과적인지 불분명하며, 우리나라 역학을 고려한 모델링이 필요하다. IDU에서 PrEP은 HIV 감염의 위험을 막는 예방 방법 중 하나다(CI).

2) PrEP을 위해 추천되는 약제는?

1. PrEP에는 TDF 300 mg/FTC 200 mg 복합제를 사용한다(AI).
2. TDF 단독 요법은 혈청학적 불일치 이성애자 커플과 IDU에서 TDF/FTC의 대체약으로 고려될 수 있다(CI).

현재까지 HIV 감염 고위험군에서 안전성과 효과가 검증되어 미국 식품의약품안전청에서 PrEP 목적으로 사용이 허가된 것은 TDF/FTC 복합제 매일 하루 1정 복용법이 유일하다.

2499명의 남성 동성 성접촉자를 대상으로 한 iPrEx 연구에서 1224명의 TDF/FTC 복용군에서는 36건의 감염이 발생하고 1217명의 위약군에서는 64명의 감염이 발생해 TDF/FTC 복용군의 상대적 감염위험은 0.56 이었다. (95% CI 0.37-0.85)[2].

혈청학적 불일치 이성애자 커플을 대상으로 한 연구인 Partners PrEP 연구는 1583명의

TDF/FTC 복용군과 1589명의 TDF 단독 복용군을 1586명의 위약군과 비교한 연구이다[3]. 이중 위약군과 비교한 TDF/FTC 복용군의 상대위험은 0.25 (95% CI 0.13-0.45), TDF 단독 복용군은 0.33 (95% CI 0.19-0.56) 이었다. TDF2 연구는 1219명의 혈청학적 불일치 이성애자를 대상으로 하였으며 601 명의 TDF 단독 복용군에서는 9건의 감염이, 599명의 위약군에서는 24건의 감염이 발생하여 TDF 단독 복용군의 상대위험은 0.38 (95% CI 0.17-0.79) 이었다[15]. 2411명의 IDU를 대상으로 한 BTS 연구에서 1204명의 TDF 복용군에서는 17건의 감염이, 1207명의 위약군에서는 33건의 감염이 발생하여 TDF 복용군의 상대위험은 0.51 (p=0.01) 이었다[4].

TDF 단독요법은 IDU 및 성적으로 활발한 혈청학적 불일치 이성애자 커플에서 대체약제로 고려될 수 있으나 MSM에서는 그 효과가 입증되지 않았다. IDU를 대상으로 TDF/FTC을 활용한 PrEP의 유용성을 확인한 연구는 없으나 현재까지의 연구결과 및 국내에서 TDF 단독제형이 HIV 치료제로 승인 받지 않은 점 등을 고려할 때 국내 IDU를 대상으로 PrEP을 시행할 경우 TDF단독요법이 TDF/FTC보다 우월하다고 판단할 근거는 없다.

새로운 형태의 tenofovir제제인 tenofovir alafenamide (TAF)는 골감소나 신독성이 TDF보다 적고 바이러스 억제효과가 우수하지만 PrEP과 관련한 근거가 부족하다. 원숭이를 대상으로 한 연구에서는 예방효과가 확인된 바 있었지만[27], 사람을 대상으로 한 연구에서 TAF는 TDF에 비해 점막내 tenofovir 농도가 낮은 것으로 나타났다[28].

3) PrEP 약제의 용량과 용법, 투여 기간, 방법은?

1.PrEP를 위해서는 TDF 300mg + FTC 200mg 복합제제(TDF/FTC)를 매일 하루 1번 투여한다(AI).
2.고위험 MSM에서 TDF/FTC를 성관계 전 24시간 이내 2알 복용하고, 첫번째 복용 24시간 이후, 48시간 이후에 각각 1알씩 추가로 복용하는 on demand PrEP을 고려할 수 있다 (BI).

HIV에 감염되지 않은 MSM 또는 여성트렌스젠더 1,603명을 대상으로 한 코호트 연구에서 PrEP 목적으로 TDF/FTC를 1주일에 4회 이상 복용한 경우 100인년 당 HIV 추가 감염인은 0명이었다 [29]. 이러한 효과는 San Francisco Kaiser Permanente Health Care System에 대한 관찰 연구에서도 확인되었는데, 2012년 7월부터 2015년 2월까지 관찰한 결과, 이 기간 동안 PrEP를 받은 군에서 성병이 증가하고 콘돔 사용이 감소했음에도 불구하고 이들 사이에서 새로 확인된 HIV 감염은 없었다[30]. 남성 동성애자 544명을 대상으로 PrEP 목적으로 즉시 TDF/FTC를 매일 투여한 군과 1년 후에 TDF/FTC를 시작한 군을 비교한 연구에서 즉시 투여한 군에서 HIV 감염은 86% 가량 적었다[12]. Partners PrEP Study는 혈청학적 불일치 이성애자 커플을 대상으로 한 연구이다[3]. 연구자들은 4,747명에게 위약, TDF 단독 제제, TDF/FTC 복합제제를 매일 투여하고 36개월간 관찰한 결과 위약 투여군에 비해 TDF 단독 투여군의 HIV 감염은 67% 정도 줄었고, TDF/FTC 투여군에서는 75% 정도 줄었다. HIV 혈청학적 불일치 이성애자 커플을 대상으로 한 또 다른 연구인 TDF2 Study에서 1,219명을 대상으로 1,563 인년을 관찰한 결과, 위약군에 비해 TDF/FTC를 매일 투여한 군에서 62.2% 정도의 HIV 예방 효과가 있었다[15].

MSM 또는 여성트렌스젠더를 대상으로 주당 4회 이하의 TDF/FTC 투여 [29], 또는 성관계 전후 on-demand TDF/FTC 투여로도 HIV 감염을 예방하는데 효과가 있었다는 연구가 있다 [11]. 그러나, 여성의 질에서 충분한 예방적 약물 농도를 얻기 위해서는 1주일에 6회 이상의 투여가 필요하다는 약동학적 연구가 있다 [31].

위의 결과들을 종합적으로 감안하면 아직까지는 효과적인 PrEP를 위해서는 1일 1회 TDF/FTC 투여를 추천하는 것이 안전하다. 예방적 TDF/FTC 투여 중에는 부작용 및 약제 내성 등이 문제될 수 있으므로, 이를 예방하고 관리하기 위해서는 반드시 전문가가 처방해야 한다 [3, 12, 15, 29, 32].

나노입자를 이용한 지속형 주사제가 PrEP 용도로 연구되고 있는데, 순응도 저하, 내성, PrEP 도중에 감염이 발생하는 경우 (break through infection) 등이 문제될 수 있다 [33].

4) PrEP 시작 전 시행해야 할 평가와 검사는 무엇인가?

1. HIV Ag/anti HIV Ab combo assay를 시행한다 (AIII). 처방 전 최소 1주안의 결과를 확인한다 (AIII). 구강 검체를 이용한 신속검사나 신뢰하기 어려운 결과지는 받아들이지 않는다 (BIII).
2. TDF/FTC를 사용하는 경우 신기능검사 (estimated creatinine clearance: eCrCl)를 한다 (AIII). 신장 기능이 (eCrCl) ≥60 ml/min인 경우 TDF/FTC으로 PrEP을 할 수 있다(AIII). TDF/FTC를 eCrCl이 <60 ml/min 경우 사용하지 않는다(AIII).
3. HBV (HBsAg, HBsAb) 및 HCV (HCV Ab)에 대한 검사를 한다(AIII). B형 간염 항체가 없는 모든 대상자 특히 MSM은 B형간염 예방접종을 한다(AIII).
4. 대상자의 급성 바이러스 감염의 증상과 징후를 찾아내려는 문진과 신체진찰을 한다 (AIII).
5. HIV 항체 검사에 불확정 (intermediate) 결과의 경우 급성 바이러스 감염의 증상과 징후를 찾아내려는 노력 뿐 아니라 PrEP의 시행을 보류하고 HIV 항체검사를 추적하고 필요 시 확진 검사를 한다(AIII).

(1) HIV 항체 검사

PrEP 시작 전 시행해야 할 검사는 우선 방문한 PrEP을 원하는 당사자가 HIV 감염인이 아닌 것을 객관적으로 확인하는 것이다. 그러므로 문서화된 HIV 항체검사 결과 보고서를 확보하거나 그렇지 않으면 HIV Ag/anti HIV Ab combo assay를 하여야 한다[34]. 환자의 안전을 위해 매 3개월마다 새로운 처방 전 HIV 항체 검사결과를 확보하여야 한다. HIV 확인 검사를 PrEP 시작 전과 시작 후에 반복해야 한다는 점을 처방 받은 이에게 설명하여 이해를 얻어야 한다[34]. PrEP을 하지 않는 경우에도 MSM과 같은 HIV 감염 고위험군인 경우 최소 1년에 1회의 HIV 항체 검사를 하기를 권하고 추가적인 위험이 있는 경우 3-6개월마다 검사를 권한다[34-35]. HIV 검사 음성 결과를 받아 들이는 기간은 PrEP 처방전 최소 1주안의 결과이다[34]. HIV 검사 결과의 허용되는 종류는 혈액을 사용한 효소면역검사이며 구강검체를 이용한 신속검사는 민감도가 혈액에 비해 낮아 PrEP을 위한 검사 음성 확인으로는 받아들이지는 않는다[34]. 환자가 구두로 이야기하는 결과나 신뢰하기 어려운 결과지는 받아들이지 않는다[34]. 항체가 양성인 경우 HIV 감염인지를 확인하기 위한 확진 검사를 반드시 하여야 한다 [34].

급성 HIV 감염기에 HIV 항체 음성 시기가 가능하므로 의사는 HIV 음성 결과를 가진 대상자의 경우에도 급성 바이러스 감염의 증상과 징후를 찾아내려는 문진과 신체진찰을 하여야 한다[34]. HIV 항체 검사에 불확정 (intermediate) 결과가 나온 경우 급성 바이러스 감염의 증상과 징후를 찾아내려는 노력을 하여야 하며, PrEP의 시행을 보류하고 혈액을 통한 HIV 항체검사를 추적하고 필요 시 확진 검사를 하여야 한다.

(2) 신기능 검사

HIV 항체검사에 더하여 TDF/FTC을 PrEP로 사용하는 경우 신기능 검사(estimated creatinine clearance: eCrCl)를 하고 문서로 남겨야 한다. 이는 TDF를 사용하는 경우 신기능 장애가 발생할 수 있고 드물지만 급성 신부전을 발생시킬 수 있기 때문이다 [34]. 신장 기능이 eCrCl of ≥60 ml/min인 경우 TDF/FTC으로 PrEP를 할 수 있다. eCrCl of <60 ml/min 경우 TDF/FTC을 사용하지 않는다[34].

(3) 간염 검사

HBV 및 HCV에 대한 검사는 반드시 하여야 한다 [34]. B형 간염 항체가 없는 모든 대상자 특히 MSM은 B형간염 예방접종을 하여야 한다 [34].

5) PrEP 복용 도중 시행해야 할 검사의 종류와 시행 주기는?

1. PrEP을 받고 있는 환자에 대해서 약제 복용 1개월째, 이후에는 적어도 3개월 간격으로 약제 부작용, 순응도, HIV 감염 위험행위 등에 대한 평가를 주기적으로 시행해야 한다(AⅢ).
2. PrEP을 받고 있는 환자에 대해서 적어도 3개월 간격으로 급성 감염 증상의 유무를 평가해서 급성 감염의 증상이 없다면 HIV 선별검사(항원-항체 검사)를 반복 시행해야 하며, 급성 HIV 감염이 의심되면 HIV RNA 검사(RT-PCR)를 추가로 시행해야 한다(AⅢ).
3. HIV 선별검사에서 양성을 보이면, 확진 검사(western blot)와 HIV RNA 검사(RT-PCR)를 시행해야 하며, 확진이 되면 약제내성검사를 시행해야 한다(AⅢ).
4. 급성 HIV 감염이 의심되면 PrEP을 중단하고, 검사결과가 나오기 전까지는 TDF/FTC + boosted PI (DRV/r) 또는 TDF/FTC + DTG 병합요법을 처방해야 한다(AⅢ).
5. PrEP을 받고 있는 가임기 여성에 대해서 적어도 3개월 간격으로 임신반응검사를 반복해서 시행해야 한다(AⅢ).
6. PrEP을 받고 있는 환자에 대해서 적어도 3개월 간격으로 크레아티닌 청소율을 계산해서 신기능을 평가해야 한다(AⅢ).
7. PrEP를 받고 있는 환자가 성접촉이 빈번하다면 적어도 6개월 간격으로 성매개감염에 대한 검진을 시행해야 한다(BⅡ).
8. PrEP을 받고 있는 모든 환자에게 골밀도 검사를 권하지 않으며, 병적 골절의 병력이 있는 환자 또는 다른 골다공증의 고위험군에 대해서 선택적으로 검사를 고려해야 한다(BⅠ).
9. PrEP을 받고 있는 환자의 HIV 노출 위험도, 순응도 등을 고려해서 적어도 12개월 간격으로 PrEP 지속 여부에 대한 재고가 필요하다(BⅢ).

PrEP을 받는 환자의 9-14%는 소화기 부작용을 호소하지만 대개 저절로 호전되는 경우가 많으며, 일부는 신기능 악화를 경험할 수 있다[2, 11]. 진료 의사는 PrEP을 처음 시작하는 환자에 대해서 약제 복용 1개월째에 HIV 감염상태, 약제 부작용, 순응도, HIV 감염 위험행위 등에 대해서 초기 평가를 하고, 이후에는 적어도 3개월 간격으로 반복 조사를 시행해야 한다(AⅢ)(Table 2). 약제와 관련된 부작용 평가를 위해서 일반혈액검사, 간기능을 포함한 일반화학검사, 공복혈당과 공복지질검사 등을 시행해야 한다. 또한, 3개월 간격의 방문마다 급성감염 증상의 유무를 평가해서 급성감염이 의심되는 증상이 없다면 HIV 선별검사(항원-항체 검사)를 반복 시행해야 하며, 급성 HIV 감염이 의심되면 HIV RNA 검사(RT-PCR)를 추가로 시행해야 한다(AⅢ). PrEP을 받는 도중에 급성 HIV 감염이 의심된다면, 확진 검사(western blot)와 HIV RNA 검사(RT-PCR)를 시행해야 하며, 급성 감염이 진단되면 약제내성검사를 시행해야 한다(AⅢ). 급성 HIV 감염이 의심되는 환자에서

두 가지 약제(TDF/FTC) 예방요법을 지속하면 내성유도를 조장할 수 있기 때문에 PrEP을 중단하고, 검사결과가 나오기 전까지는 TDF/FTC + boosted PI (DRV/r) 또는 TDF/FTC + DTG 병합요법을 처방해야 한다(AⅢ). PrEP을 받던 MSM에서 여러 계열의 항바이러스제에 내성을 보이는 바이러스의 전파 내성이 보고된 바 있다[36]. 가임기 여성에 대해서는 적어도 3개월 간격으로 임신 여부를 반복해서 확인해야 한다(AⅢ).

여러 연구에서 tenofovir 기반 PrEP의 신기능 저하에 미치는 영향을 평가하였다. iPrEx OLE study에서는 1225명의 환자를 대상으로 TDF/FTC의 축적 농도와 신기능 저하의 연관성을 평가하였으며, PrEP 시작 후 18개월에 걸쳐서 점진적인 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)의 감소를 보였으며, 모발의 tenofovir 농도에 비례해서 유의하게 GFR이 감소하였다(P=0.008)[37]. Liu 등이 557명의 환자를 대상으로 시행한 US PrEP Demonstration project에서는 PrEP을 시작한 첫 12주 동안 평균 2.8%의 GFR 감소를 보였으나(p<0.005) 이후 48주까지 GFR의 유의한 감소 없이 안정적으로 유지되었다(p=0.91)[37]. 두 연구에서 공통적으로 PrEP 시작 전 90 mL/min 미만의 GFR과 45세 이상의 연령이 유의하게 신기능 저하와 연관성이 있었다. 따라서, PrEP를 받고 있는 환자에 대해서 적어도 6개월 간격으로 크레아티닌 청소율을 계산해서 신기능을 평가해야 한다(AⅢ). 특히, 50세 이상의 연령, 당뇨, 고혈압 등 다른 신기능 저하의 요인을 갖고 있는 환자는 더 자주 신기능 변화를 평가해야 하는데, 크레아티닌 청소율, 단백뇨 등을 함께 검사해야 한다[37]. 혈청 크레아티닌의 증가가 있어도 크레아티닌 청소율이 60 mL/min 이상으로 유지되는 경우는 PrEP을 중단할 필요 없으나 점진적인 감소를 보이는 경우 다른 악화 요인 등에 대해서 신장내과 전문의의 자문을 받아야 한다. 그리고, 성접촉이 빈번한 환자는 적어도 6개월 간격으로 매독, 임질, 클라미디아 등 성매개감염에 대한 검진을 시행해야 한다(BⅡ). 매독에 대해서는 혈청학적 검사를 시행하고, 임질, 클라미디아 등에 대한 핵산증폭검사(PCR)를 시행해야 한다[37].

Tenofovir를 포함한 항바이러스제로 치료를 받는 HIV 감염인에서 3-4%의 골밀도 감소가 발생한다고 알려져 있지만 적은 수의 항바이러스제 (TDF/FTC)로 PrEP을 받는 비감염인에서도 비슷한 수준의 골밀도 감소가 발생하는지는 불분명하다[38-39]. 실제로, iPrEx trial과 CDC PrEP safety trial에서 PrEP 시작 후 초기 몇 개월 동안 1% 이내의 골밀도 감소가 발생했지만 더 이상의 감소 없이 안정화되거나 정상 수준으로 회복이 되었으며, 1-2년의 관찰 기간 동안 골절의 발생 빈도는 증가하지 않았다[40-41]. 따라서, PrEP을 받고 있는 모든 환자에 대해서 골밀도 검사를 권하지 않으며, 병적 골절의 병력이 있는 환자 또는 다른 골다공증의 고위험군에 대해서 선택적으로 검사를 고려해야 한다(BⅠ). 성공적인 PrEP을 위해서는 높은 수준의 순응도 유지가 매우 중요하며, 약제 순응도를 평가하기 위해서 치료약물농도 감시(therapeutic drug monitoring, TDM)를 시행할 수 있다(CⅢ). 그러나. TDM 결과는 약제 복용 후 혈액 채취 시점을 고려해야 하고, HIV 전파를 억제하는 TDF/FTC의 기준 농도가 확립되어 있지 않기 때문에 임상적 유용성은 제한적이다[42]. PrEP 이외에 다른 전파 예방법 병행에 대한 고려가 필요하며, PrEP를 받고 있는 환자의 HIV 노출 위험도, 순응도 등을 고려해서 적어도 12개월 간격으로 PrEP 지속 여부에 대한 재고가 필요하다(BⅢ).

표. PrEP 도중 시행해야할 검사 및 평가

Intervals	Assessment
3 months	Side effects, adherence, HIV acquisition risk behaviors HIV screening testing (HIV Ag/anti HIV Ab combo assay) Pregnancy testing
6 months	Estimated creatinine Clearance Testing for sexually transmitted diseases (syphilis, gonorrhea, chlamydia etc)
Optional	Bone mineral density Therapeutic drug monitoring

6) PrEP 대상자에게 HIV 예방을 위해 교육해야 할 사항은?

1. PrEP 대상자에게 복약 순응도의 중요성에 대해 교육해야 한다 (AⅢ).
2. PrEP 대상자에게 HIV 감염 위험을 감소시키기 위한 행동 방식에 대해 교육해야 한다 (AⅢ).

(1) 복약 순응도의 중요성

PrEP에 대한 임상 시험에서 복약 순응도는 PrEP의 예방 효능을 결정하는 가장 중요한 요인이었다. 또한, PrEP에 의해 내성 바이러스에 의한 감염 위험이 커질 수 있다는 우려가 있는데, 높은 순응도를 유지하는 것이 내성 바이러스 감염의 위험을 낮추는 방법이다.

Tenofovir 를 직접 관찰하며 복용시킨 후 약물 농도를 측정한 STRAND 연구에서 세포 내 약물 농도 측정 결과를 iPrEx 연구의 예방 효능 자료와 함께 분석한 바에 의하면, 1주일에 7회 모두 약을 복용하였을 때 PrEP의 예방 효능은 99% 였고, 4회 복용 시 96%, 2회 복용 시 76%의 효능을 나타낼 것으로 예측되었다[43]. 68명의 젊은 MSM을 대상으로 행동 중재만 적용한 군, 행동 중재를 PrEP과 같이 적용한 군, 행동 중재를 적용하면서 위약을 복용한 군으로 나누어 분석한 연구에서, PrEP을 적용한 대상의 약물 농도를 측정하였을 때, PrEP 적용 4주째에 63.2%에서, 24주째에는 20%에서만 혈중 tenofovir가 검출되었는데, 이는 PrEP의 복약 순응도가 생각보다 매우 낮아질 수 있다는 것을 시사한다[44]. 또한 케냐의 MSM과 직업여성을 대상으로 매일 TDF/FTC를 복용하는 PrEP (daily PrEP), 월요일부터

금요일까지 복용하는 PrEP (fixed-interval PrEP), 성관계 후 복용하는 PrEP (coitally-timed PrEP) 방법의 순응도를 비교한 연구에서, daily PrEP의 순응도는 83%로 fixed interval PrEP의 55%나 coitally-timed PrEP의 26% 순응도에 비해 다소 높았다[45]. 이러한 연구들은 PrEP 대상자에게 순응도의 중요성에 대한 교육을 반드시 해야 한다는 점을 시사한다.

PrEP 복약 순응도를 높이기 위해서는 대상자에게 PrEP의 대상, 이점, 복용법 등에 대한 정확한 지식을 교육해야 하고, 부작용의 종류와 대처 방법에 대해 알려줘야 하고, 순응도를 유지하는데 도움이 되는 기기나 장치 (예) pill box 등)를 제공해 주어야 하고, 매일 하는 일상적인 일정과 PrEP 복용을 연계하여 순응도를 높일 수 있도록 해야 하고, 순응도를 높이기 위해 가족이나 동료들의 도움을 받도록 하고, 순응도를 저해시킬 수 있는 정신과적 문제 (예) 우울증, 약물 중독 등)와 다른 조건들을 평가해야 한다[46].

환자, 가족, 동료, 의사, 간호사, 약사 등이 대상자의 순응도를 높이기 위해 공동의 노력을 해야 한다[47].

2) 위험 행동 감소 교육

HIV 감염의 위험을 낮추기 위해서 위험한 성행위, 마약 주사기 사용 등의 위험 행동을 하지 않는 것이 중요하고, PrEP 대상자에게는 이에 대한 교육이 같이 제공되어야 한다. PrEP을 제공할 때, 우려되는 것들 중 하나가, PrEP으로 인해 위험 행동이 증가할 가능성이 있다는 것이다[48]. PrEP을 유지하는 동안 HIV 감염의 위험이 충분히 감소했다고 믿을 수 있고, 이러한 믿음은 콘돔 사용률이 저하되는 등 위험 행동의 증가를 초래할 수 있다. 따라서, PrEP에 대한 임상 시험들에서 위험 행동을 낮추기 위한 교육과 상담이 대상자에게 같이 제공되었고, PrEP 적용으로 인해 위험 행동이 늘어나지는 않았다[2]. 하지만, 임상 시험이 아닌 현실에서 PrEP이 위험 행동에 미칠 영향은 아직 불확실하다. 사회마다 역학적 상황이 다를 수 있겠는데, 국내 자료를 바탕으로 수학적 모델을 통해 예측한 바에 의하면, 국내에서 PrEP을 MSM을 대상으로 도입하는 것이, 위험 행동의 증가 가능성을 고려하더라도 HIV 발생율을 낮추는데 도움이 될 것으로 보인다[13].

성병 클리닉에서 진료실에 들어오기 전 대기 공간에서 환자에게 짧은 비디오를 통한 예방 교육을 실시하는 것이 성병 발생율을 낮추었다는 보고가 있다[49]. 또한, 대상자에 맞는 개별적인 목표를 설정하고 개인에게 맞는 위험 행동 감소 교육을 실시하는 것이 HIV 전파를 예방하는데 효과적이다[50-52]. 미국의 5개 성병 클리닉에서 5758명을 대상으로 진행된 무작위 대조군 연구에서 20분 정도의 개별 상담과 개별 맞춤 위험 행동 감소 중재가 성병의 발생율을 유의하게 낮추었다[52]. PrEP을 적용하는 경우, 외래에 정기적으로 방문해야 하기 때문에, 방문 일정과 가능한 상담 시간에 맞게 교육 상담 프로그램을 마련해야 한다.

또한, PrEP을 지속하여도 HIV 감염이 발생할 수 있기 때문에, HIV 감염 시 나타날 수 있는 증상 등에 대해 숙지하고 그러한 증상이 생겼을 때는 반드시 의사의 진료를 받도록 교육해야 한다.

Ⅲ. 맺음말

1. 본 임상진료지침의 제한점 및 향후 추가되어야 할 내용

본 임상진료지침의 권고 근거가 되는 대부분의 임상 연구들은 국외에서 수행된 것으로서 국내 충분한 연구 결과가 없는 상황에서 국외의 연구 결과들을 토대로 마련되었으므로, 이를 임상에서 적용할 때 이러한 사항이 충분히 고려되어야 한다. 따라서, 국내의 적절한 지침 개정을 위하여서는 향후 국내 대상자들에 대한 연구를 통한 국내 자료의 축적이 반드시 필요하다.

2. COI (Conflict of Interest)

본 임상진료지침 개발에 참여한 제정위원회는 본 사업을 위한 순수 학술연구비 외에 정부기관, 제약회사, 병원단체 및 이익단체로부터 어떠한 영향도 받지 않았음을 밝혀둔다.

3. 지침 개정에 대한 계획

본 지침은 향후 국내외 주요 최근 연구 결과들을 반영하여 국내 실정에 적합한 지침이 되도록 주기적으로 개정할 예정이다.

<u>나. 국내 현황에서 HIV 노출 전 예방요법의 비용 효과 분석 모델 제안</u>

1) 국내・외 연구현황

- PrEP의 비용-효과분석에 대한 연구는 2010년부터 활발히 이루어지고 있으며, 감염병역학의 특성상 비용-효과 분석은 대부분 수학적 모형을 통한 simulation study를 통해 이루어지고 있다. 특히, 사용되는 모형의 경우 결정론적 모형(deterministic compartment model)이 대부분임.

- 대부분 PrEP의 경우, 비용-효과성이 있다는 연구가 대부분이며, 사용된 compartment의 경우, 공통된 틀은 유사하나 논문간 특정 compartment의 포함에 대한 차이가 존재하고 있음. 이는 국가 혹은 보험의 특성을 반영한 차이로 보임.

표. PrEP 비용-효과 분석 관련 주요 논문

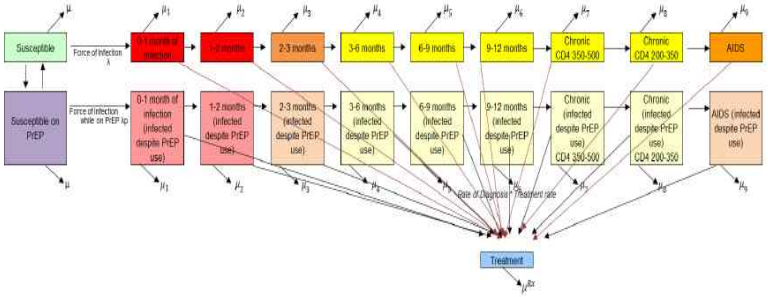
출판연도	저자	제목	저널/권호
2016	Nichols, B. E., et al.	Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study	Lancet Infect Dis 16(12): 1423-1429.
2016	Price, J. T., et al.	Cost-Effectiveness of Pre-exposure HIV Prophylaxis During Pregnancy and Breastfeeding in Sub-Saharan Africa.	J Acquir Immune Defic Syndr 72 Suppl 2: S145-153.
2016	Bernard CL, et al.	Cost-Effectiveness of HIV Preexposure Prophylaxis for People Who Inject Drugs in the United States	Ann Intern Med. 2016;165(1):10-19.
2015	Jewell, B. L., et al.	Estimating the cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis to reduce HIV-1 and HSV-2 incidence in HIV-serodiscordant couples in South Africa.	PLoS One 10(1): e0115511.
2015	Ouellet, E., et al.	Cost effectiveness of 'on demand' HIV pre-exposure prophylaxis for non-injection drug-using men who have sex with men in Canada.	Can J Infect Dis Med Microbiol 26(1): 23-29.
2015	Ying, R., et al.	Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis targeted to high-risk serodiscordant couples as a bridge to sustained ART use in Kampala, Uganda.	J Int AIDS Soc 18(4 Suppl 3): 20013.
2014	Alistar, S. S., et al.	Comparative effectiveness and cost-effectiveness of antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in South Africa	BMC Med 12: 46.
2014	Alistar, S. S., et al.	Effectiveness and cost effectiveness of oral pre-exposure prophylaxis in a portfolio of prevention programs for injection drug users in mixed HIV epidemics.	PLoS One 9(1): e86584.
2014	Chen, A. and D. W. Dowdy.	Clinical effectiveness and cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: risk calculators for real-world decision-making.	PLoS One 9(10): e108742.
2014	Hankins, C. A.	Untangling the cost-effectiveness knot: who is oral antiretroviral HIV pre-exposure prophylaxis really for?"	Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 14(2): 167-170.
2013	Gomez, G. B., et al.	The cost and impact of scaling up pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a systematic review of cost-effectiveness modelling studies.	PLoS Med 10(3): e1001401.
2013	Hellinger, F.	Assessing the cost effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in the US.	Pharmacoeconomics 31(12): 1091-1104.
2013	Nichols, B. E., et al.	Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis (PrEP) in preventing HIV-1 infections in rural Zambia: a modeling study.	PLoS One 8(3): e59549.
2012	Juusola JL, et al.	The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men	Ann Intern Med 156(8):541-50
2012	Schackman, B. R. and A. A. Eggman.	Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV: a review.	Curr Opin HIV AIDS 7(6): 587-592.
2012	Walensky, R. P., et al.	The cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV infection in South African women.	Clin Infect Dis 54(10): 1504-1513.
2011	Keller, S. B. and D. M. Smith.	The price of tenofovir-emtricitabine undermines the cost-effectiveness and advancement of pre-exposure prophylaxis.	AIDS 25(18): 2308-2310
2011	Koppenhaver, R. T., et al.	The cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men in the United States: an epidemic model.	J Acquir Immune Defic Syndr 58(2): e51-52.
2010	Pretorius, C., et al.	Evaluating the cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis (PrEP) and its impact on HIV-1 transmission in South Africa.	PLoS One 5(11): e13646

가) Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Nethelands: a mathematical modeling study[1)]

- 수학적 모형(결정론적 모형)을 활용하여 MSM을 대상으로 PrEP에 대한 비용-효과 분석 결과에 따르면, 80% 효과가 있다고 가정할 경우에는 현재 가격에서 70%로 가격이 조정될 경우 비용-효과적이며, on-deman PrEP의 경우 30-40%로 조정될 경우 비용-효과적인 것으로 분석됨.

- 결정론적 모형에서 사용된 compartment의 경우, 아래와 같음. 다소 간단한 compartment로 민감집단(MSM)과 PrEP MSM으로 구획을 나누고, F/U에 따른 compartment의 변화를 표현하고 있음.

1) Nichols BE, Boucher CA, van der Valk M, Rijnders BJ, van de Vijver DA. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis. 2016;16(12):1423-9.



- 본 연구에서는 비용-효과 분석을 위해 질보정수명(QALYs)을 활용하였음. 시뮬레이션에 사용된 모수는 아래와 같음.

	Estimate or range*	Reference
Model parameters		
Disease stages duration		Lodi et al[37]
Month 1	1 month	
Month 2	1 month	
Month 3	1 month	
Months 3–6	3 months	
Months 6–9	3 months	
Months 9–12	3 months	
CD4 cell count >350–500 cells per µL	2·9–3·1 years	
CD4 cell count 200–350 cells per µL	3·6–3·9 years	
CD4 cell count <200 cells per µL	13–25 months	
Infectivity; per partnership transmissibility per year		Sood et al,[32] model calibration
Acute stage	0·024–0·59	
Acute to chronic stage (months 3–6)	0·023–0·59	
Chronic stage (month 6 through CD4 cell count <200 cells per µL)	0·023–0·22	
AIDS stage	0·006–0·27	
On treatment	80–96% reduction in transmissibility compared with chronic stage	Cohen et al,[14] Muessig et al,[6] Donnell et al[26]
Proportion of people in sexual risk groups		Model calibration
Highest	5–15%	
Second	30–50%	
Third	10–35%	
Lowest	4–46%	
Number of partners per year in each sexual risk group		Model calibration
Highest	18–123	
Second	5–18	
Third	0·5–5	
Lowest	0·04–0·5	
Mortality rates per year		Nakagawa et al,[27] WHO[28]
Population	0·0155	
Chronic HIV stage	0·114	
AIDS stage	0·648	
On treatment	0·0184	
Primary cost parameters (costs listed are in 2015 euros)		
ART costs		
Yearly cost of ART and patient monitoring†	€12 468–13 505	Local data
One time additional costs during first year on treatment‡	€1130–3539	Local data
Yearly cost of PrEP§	€7400	Local data
Yearly cost of on-demand PrEP§	€3850	Local data
Outpatient visit at clinic or primary care	€31	Local data
Outpatient visit at HIV specialist	€143	Local data

ART=antiretroviral therapy. PrEP=pre-exposure prophylaxis. *All ranges are uniformly distributed. †Averaged across regimens by percentages of patients on different regimens; includes costs of ART, clinic visits, biannual viral load, and yearly CD4 cell count. ‡More patient monitoring is used during the first year on ART. §Including cost of PrEP, patient monitoring, 3 monthly HIV testing, and 6 monthly testing for sexually transmitted infections.

Table: **Key model parameters and costs**

나) The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men[2)]

- Dynamic compartment model을 활용, MSM을 대상으로 PrEP에 대한 비용-효과를 분석하였음. 일반 MSM군과 high risk MSM군의 Mixing pattern에 대한 연구가 부족하여 각각 시뮬레이션을 하였음. High-risk MSM을 대상으로 한 PrEP에서 비용-효과성이 높은 것으로 분석됨.

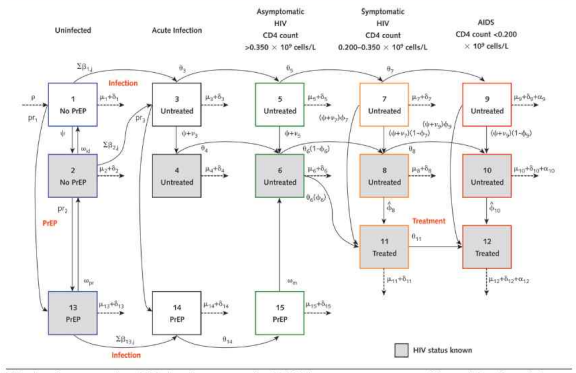
Table 2. **Benefits and Costs of PrEP Strategies Over 20 Years in the General MSM Population**

Strategy	HIV Infection*		HIV Prevalence at 20 Years, %	Total Cost of PrEP, *billion* $†‡	Total Cost, *billion* $†	Total QALYs†	Incremental Cost, *billion* $†§	Incremental QALYs†§	ICER, $/*QALY*	
	New Cases, *n*	Prevented Cases, *n* (%)							Relative to No PrEP	Relative to the Next Lower Level of PrEP
100% start PrEP	242 627	249 156 (51)	6.4	495	1366	117 488 043	480	2 217 732	216 480	253 645
50% start PrEP	348 492	143 291 (29)	7.9	247	1124	116 533 983	238	1 263 673	188 421	201 012
20% start PrEP	429 025	62 759 (13)	9.0	98	980	115 820 477	95	550 166	172 091	172 091
Status quo (no PrEP)	491 784	–	9.9	–	886	115 270 310	–	–	–	–

ICER = incremental cost-effectiveness ratio; PrEP = preexposure chemoprophylaxis; QALY = quality-adjusted life-year.
* Undiscounted totals. Discounting infections at 3% annually reduces the number of infections averted for each strategy by approximately 22%.
† Costs and QALYs are net present values (3% annual discount rate) over 20 y.
‡ Includes the costs of antiretroviral drugs for PrEP, monitoring tests and physician visits, and initiating and discontinuing therapy.
§ Incremental costs and QALYs are relative to the status quo.

- 본 연구에서 사용된 compartment는 아래와 같음.

Appendix Figure 1. **Model schematic.**

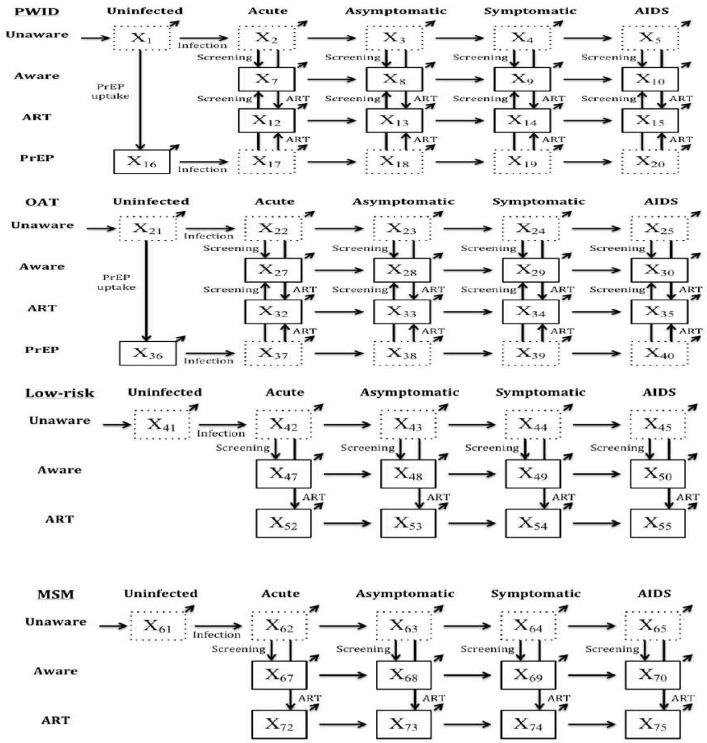


This schematic presents our deterministic dynamic compartmental model. Each box represents a compartment of the population of men who have sex with men, identified by HIV infection status; screening status; PrEP status; and, if infected, HIV disease stage and treatment status. The number within each square denotes the index number of that compartment. The arrows depict population movement from 1 compartment to another and into or out of the population, with the associated variables representing the rates of change. **Appendix Table 1** describes the variables. PrEP = preexposure chemoprophylaxis.

2) Juusola JL, Brandeau ML, Owens DK, Bendavid E. The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men. Ann Intern Med. 2012;156(8):541-50.

다) Cost-Effectiveness of HIV Preexposure Prophylaxis for People Who Inject Drugs in the United States[3)]

- 본 연구에서는 약물사용 위험집단을 대상으로 PrEP의 비용-효과 분석을 수행했으며, dynamic deterministic model (62개의 active compartment)을 활용 분석하였음. 그러나, 본 연구에서는 PWID, OAT, Low risk, MSM을 각각 compartment로 구축하였고, 각 group간 dynamic은 고려하지 못한 제한점이 있음.



3) Bernard CL, Brandeau ML, Humphreys K, Bendavid E, Holodniy M, Weyant C, et al. Cost-Effectiveness of HIV Preexposure Prophylaxis for People Who Inject Drugs in the United States. Ann Intern Med. 2016

2) PrEP 비용-효과 분석을 위한 수학적 모델 구축 방안 수립

가) 수학적 모형 구축을 위한 연구진 회의(2017.3월 23일, 2017년 5월 29일)

- Dynamic deterministic model 구축
· 기존 문헌에서 제외된 on-demand PrEP의 포함 여부
· 비용 분석을 위한 PrEP 및 치료에 대한 의사결정 과정 확인
· 비용-효과 분석을 위한 parameter 구축

- PrEP의 비용-효과 분석의 경우, 대부분의 외국 연구에 의하면 daily PrEP 위주로 구축되어 있으나, 실제 임상에서는 daily PrEP에서 on-demand PrEP로의 전환이 다수 발생할 것으로 예측됨. 특히 비용 문제가 on-demand PrEP의 주요 결정 요인으로 작용할 가능성이 많음.

- 최근의 연구에 의하면 일부 제한적인 상황이지만 on-demand PrEP가 고위험 MSM에서 HIV 감염을 효과적으로 예방(86% risk reduction)한다는 연구결과가 보고되었음.[4)(4)]

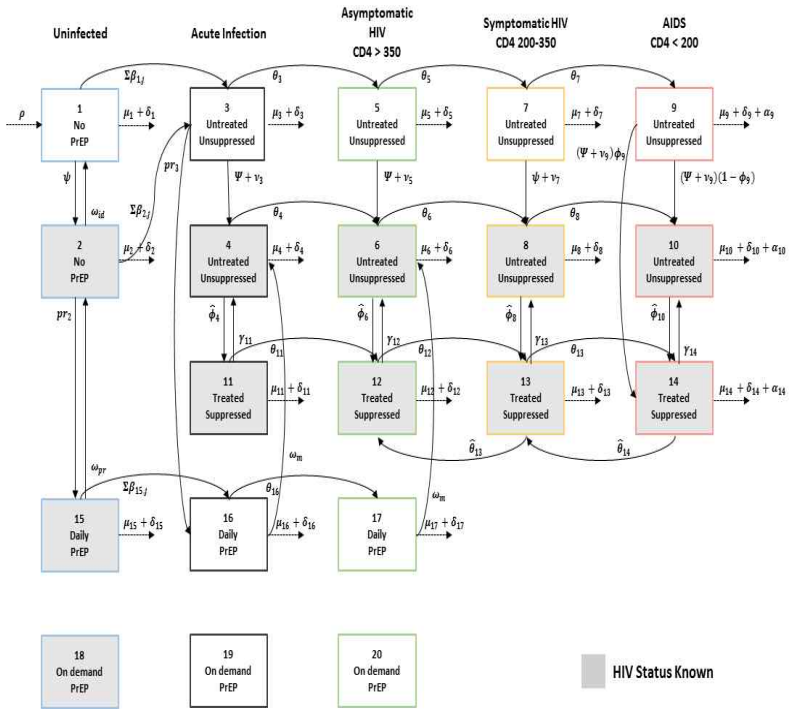
- on-demand PrEP에 대한 RCT 연구 및 계량적 예방 효과의 제시됨에 따라 PrEP의 권고 및 보건정책(지원대책, 약가결정 등)의 변화를 초래할 가능성이 높음. PrEP 수학적 모델은 daily 및 on-demand PrEP의 risk reduction 수치를 활용하여 우리나라에 맞는 정책 대안을 제시할 필요가 있음.

- 향후 구축할 PrEP 수학적 모형은, 다음의 사항을 반드시 포함하여야 함.
· Uuninfected, acute infection, asymptomatic, symptomatic, AIDS compartment
· No-PrEP, Daily PrEP, on-demand PrEP compartment
· 향후 high risk MSM, low risk MSM, Bisexual men & women간 mixing pattern에 대한 parameter or mixing pattern연구에 따라 compartment 포함을 고려

4) Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2015;373(23):2237-46.

나) 본 연구에서 결정한 PrEP 비용-효과 수학적 모형(안)

- 자문 및 전문가 회의에서 기존 비용-효과 분석 수학적 모형에 대해 검토하였음.
- 본 연구에서는 Nichols와 Juusola가 제시한 모형을 기반으로 on-demand PrEP compartmen 를 포함한 아래의 PrEP dynamic deterministic model을 제안하고자 함.[5)6)]



< PrEP dynamic compartment model (안) >

5) Nichols BE, Boucher CA, van der Valk M, Rijnders BJ, van de Vijver DA. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis. 2016;16(12):1423-9.

6) Juusola JL, Brandeau ML, Owens DK, Bendavid E. The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men. Ann Intern Med. 2012;156(8):541-50.

- 제시된 PrEP dynamic deterministic model에 필요한 모수 및 정의

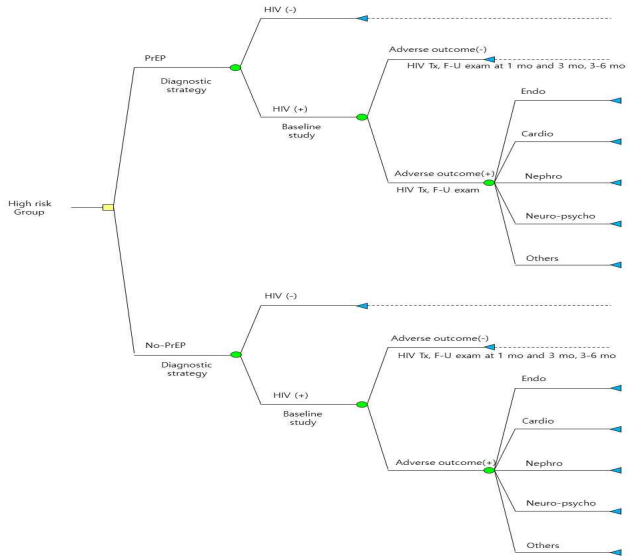
※ 모수의 value와 range 값 추정이 필요함.

Parameters	Description
Demographic Parameters	
$\sum_i X_i(t=0)$	Initial total MSM population age 13-64
	Initial HIV prevalence in MSM
ρ	Entry rate of individuals into the model at age 13
μ_i	Maturation rate out of compartment at age 65
δ_i	Non-AIDS death rate for compartment
r	Annual discount rate
Average disease duration (year)	
$1/\theta_{3,4,16}$	Acute HIV
$1/\theta_{11}$	Acute HIV - Treated with ART
$1/\theta_{5,6}$	Asymptomatic HIV
$1/\theta_{12}$	Asymptomatic HIV - Treated with ART
$1/\theta_{7,8}$	Symptomatic HIV
$1/\theta_{13}$	Symptomatic HIV - Treated with ART
$1/\alpha_{9,10}$	AIDS
$1/\alpha_{14}$	AIDS - Treated with ART
Back Progression	
$1/\hat{\theta}_{13}$	Need to be described
$1/\hat{\theta}_{14}$	Need to be described
Sexual Behavior Parameters	
n_i	Annual number of male partners of individuals in compartment
u_i	Condom usage with male partners by individuals in compartment
κ	Condom effectiveness in reducing HIV transmission
Transmission Variables	
$\pi_{Acute\ HIV}$	Acute HIV
$\pi_{Asymptomatic\ HIV}$	Asymptomatic
$\pi_{Symptomatic\ HIV}$	Symptomatic
π_{AIDS}	AIDS
Treatment Parameters	
ϕ_9	Fraction of individuals in compartment 9 starting ART
$\hat{\phi}_4$	Rate of individuals in compartment 4 starting ART

$\hat{\phi}_6$	Rate of individuals in compartment 6 starting ART
$\hat{\phi}_8$	Rate of individuals in compartment 8 starting ART
$\hat{\phi}_{10}$	Rate of individuals in compartment 10 starting ART
ϵ_{tx}	ART efficacy in reducing sexual infectivity in infected individuals
γ_{11}	Need to be described
γ_{12}	Need to be described
γ_{13}	Need to be described
γ_{14}	Need to be described
Screening Parameters	
ψ	Probability of screening
ν_3	Annual probability of symptom-based case finding acute HIV
ν_5	Annual probability of symptom-based case finding asymptomatic HIV
ν_7	Annual probability of symptom-based case finding symptomatic HIV
ν_9	Annual probability of symptom-based case finding AIDS
$1/\omega_{id}$	Average duration of identification status for uninfected individuals
p_{id}	Reduction in sexual behavior due to screening and counseling
PrEP Parameters	
pr_i	Fraction of individual in compartment starting PrEP (= 2,3)
$1/\omega_{pr}$	Average duration on PrEP
$1/\omega_m$	Average time between PrEP monitoring visits
ϵ_{pr}	PrEP efficacy in reducing the probability of an uninfected individual acquiring HIV from homosexual contact with an infected individual
p_{pr}	Change in number of sexual partners due to PrEP
c_{pr}	Change in condom use due to PrEP
	Sensitivity of antibody test, post-seroconversion
	Specificity of antibody test, post-seroconversion
	Quality decrement for false-positive result

- PrEP 비용-효과 분석을 위한 모수의 정의

· PrEP 권고 기준에 따른 검진 및 치료 비용 추정을 위한 의사결정 모형



< PrEP cost 추정을 위한 의사결정모형 (안) >

※ PrEP군에서 HIV(-)의 경우, PrEP 권고 기준(안)에 따른 F/U schedule을 따름.

· 질보정수명(QALYs) 추정을 위한 모수

Parameters	Description
Quality-of-life factors	Uninfected - No PrEP
	Uninfected - Receiving PrEP
	Acute HIV - Unidentified
	Acute HIV - Identified
	Acute HIV - Treated with ART
	Asymptomatic - Unidentified
	Asymptomatic - Identified
	Asymptomatic - Treated with ART
	Symptomatic - Unidentified
	Symptomatic - Identified
	Symptomatic - Treated with ART
	AIDS - Unidentified
	AIDS - Identified
	AIDS - Treated with ART
	Age-specific multiplier

· PrEP 권고 기준에 따른 비용 추정을 위한 모수

Parameters	Description
Annual HIV-related healthcare costs	Acute HIV
	Acute HIV – Treated with ART (exclude ART costs)
	Asymptomatic HIV – Untreated
	Asymptomatic HIV – Treated with ART (exclude ART costs)
	Symptomatic HIV – Untreated
	Symptomatic HIV – Treated with ART (exclude ART costs)
	AIDS – Untreated
	AIDS – Treated with ART (exclude ART costs)
	Annual non-HIV-related healthcare costs for uninfected and infected individuals
	Annual cost of ART
Cost of PrEP	TDF/FTC
	STI testing
	Blood urea nitrogen and serum creatinine testing
	Physician visit
Cost of HIV testing – Antibody test	Uninfected
	HIV – infected
Cost of counseling	Pre-test counseling
	Post-test counseling for HIV-negative persons
	Post-test linkage/counseling for HIV-positive persons
	Cost of HIV diagnosis

· Assumed utility weightings for QALYs[7)]

Status	Utility Weight, base case	Source	Utility weights evaluated for sensitivity analysis(median evaluated and range)	Source
Susceptible/On PrEP	1.0	-	0.95 (0.94-1.0)	-
CD4 cell count >350 cells/μl	0.94	1	0.87 (0.80-1.0)	2-3
CD4 cell count 200-350 cells/μl	0.94	1	0.79 (0.45-1.0)	2-3
Infected AIDS stage	0.7	1	0.73 (0.24-0.8)	1-4
Infected on treatment	0.94	1	0.83 (0.45-1.0)	1-4

*현재 우리나라에서 HIV 감염과 관련된 질보정수명 가중치는 연구된 바 없음.

*참고문헌

7) Nichols BE, Boucher CA, van der Valk M, Rijnders BJ, van de Vijver DA. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis. 2016;16(12):1423-9.

1. Tengs TO, Lin TH. A meta-analysis of utility estimates for HIV/AIDS. Med Decis Making 2002; 22(6): 475-81.

2. Honiden S, Sundaram V, Nease RF, et al. The effect of diagnosis with HIV infection on health-related quality of Life. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2006; 15(1): 69-82.

3. Sanders GD, Bayoumi AM, Sundaram V, et al. Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. N Engl J Med 2005; 352(6): 570-85.

4. Tsevat J, Sherman SN, McElwee JA, et al. The will to live among HIV-infected patients. Annals of internal medicine 1999; 131(3): 194-8.

3) PrEP 비용-효과 분석을 위한 수학적 모델 구축 제언

- 향후 구축할 PrEP 수학적 모델은 daily PrEP 와 on-demand PrEP 를 고려한 모형을 구축할 필요가 있음.
  - 모수 추정을 위해 HIV/AIDS 코호트 및 건강보험공단 청구자료 활용
- PrEP 권고기준에 따른 의사결정모형 구축 및 비용 추정
- 질보정수명(QALYs)의 경우, 우리나라에서 HIV 감염자를 대상으로 한 연구가 전무한 상황으로, 외국의 연구결과를 활용하여야 함. 향후 질보정수명 추정을 위한 연구가 필요함.

다. 국내 고위험군에서 HIV 노출 전 예방요법에 대한 인식도 조사

서론

HIV (human immunodeficiency virus) 감염에 대한 예방은 HIV 검사의 접근성의 확대, 행동 변화 (금욕, 콘돔, 배우자 줄이기), 감염 산모로부터 태어나는 아이 예방, 포경 수술, 노출 후 예방 (Post Exposure Prophylaxis: PEP), 노출 전 예방 (Pre Exposure Prophylaxis: PrEP), 교육, 매춘 관리, 감염자에 대한 법적 책임의 교육, 감염자에 대한 빠른 치료, 매독 등 성병의 발견과 치료 등이 행해지고 있다. 이 중 국제적을 WHO와 CDC에서는 적극적으로 추천하는 예방법이다 [1]. 국내는 HIV 감염자가 지속적으로 증가하고 있다 [2]. 국내 현실에서 새로운

환자의 발생을 예방할 수 있는 추가적 전략으로 관심이 가져지고 있다. 그러나 국내에서는 이에 대한 뚜렷한 지침이 아직 없고 의료보험에서의 적용 등이 어려운 상태이다. 국외의 경우 PrEP에 대한 인식도 조사가 몇 있으나 국내는 없다 [3-5]. 이에 현재 국내에서의 HIV 감염에 대한 PrEP의 인식도를 조사하고 추가적으로 걸림이 되는 요소 (Barriers)를 찾고 이에 대한 해결 방안을 조사하고자 하였다.

연구 방법

2016년 8월에서 11월까지 MSM을 포함한 위험군에 대해 온라인 커뮤니티를 통해 온라인 설문을 하였으며, 비교를 위해 의료진 및 일반인에게 오프라인 설문을 수행하였다. 이를 보완한 추가 분석 등을 2017년 1-4월에 분석되었다. 온라인 설문은 구글 설문지를 통하여 국내에 대표적인 동성애 커뮤키티 (러브포원) 한 곳을 통항 설문 및 이 커뮤니티 운영자의 SNS를 통하여 28문항 (부록)을 질문하였다. 온라인 질문지는 그림과 같은 형태이다 (도입부; 그림 1).

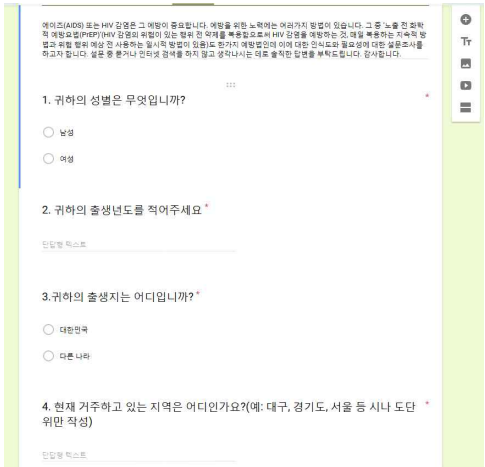


그림 1. HIV 노출 전 예방요법에 대한 온라인 설문 인터페이스

의료인용 문항은 22문항, 일반인용 설문은 20문항으로 위험군의 특성에 대한 질문을 제외한 응답자가 주체로 대답할 수 있는 같은 문항을 사용하여 비교 가능하게 하였다.

연구 결과

1) 설문 응답자

설문 답변자의 익명성이 정확한 응답을 위하여 중요한 주제였으며 위험군에서 대면답변은 없었다. 위험군에 대한 설문에서 온라인 설문 및 SNS를 통한 설문의 특성상 응답비율을 알기는 어려우며 응답자 중 같은 사람을 제외한 단일 응답자는 남성 동성애군에서 266명이었다. 의료인은 의사 및 간호사로 연구자의 근무하는 의료인으로 응답자는 107명이었으며 일반인은 126명 이었다 (그림 2). 의료인과 일반인도 온라인 설문이 가능하였지만 대부분 종이를 사용한 설문을 받았다.

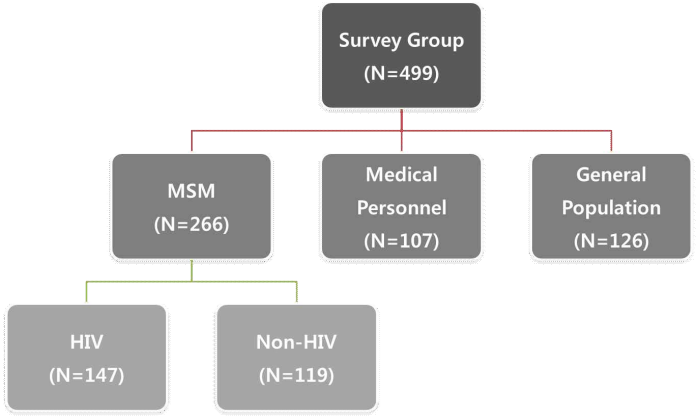


그림 2. HIV 노출 전 예방요법에 대한 설문 응답자의 구성

응답자의 나이 분포는 표 1과 같다.

표 1. HIV 노출 전 예방요법에 대한 설문 응답자의 나이 구성

나이	수	평균	중위수
전체	499	35.4±9.0	34
MSM 여부			
MSM	266	34.7±8.5	34
의료인	107	33.9±6.8	32
일반인	126	38.2±11.1	35.5
MSM HIV 여부			
Non-HIV MSMs	147	36.4±9.0	38
HIV MSMs	119	32.5±7.3	32

위험군은 답변자가 모두 남성동성애군 이었다 (그림 3). 의료인 및 일반인의 남녀비는 그림 3과 같다.

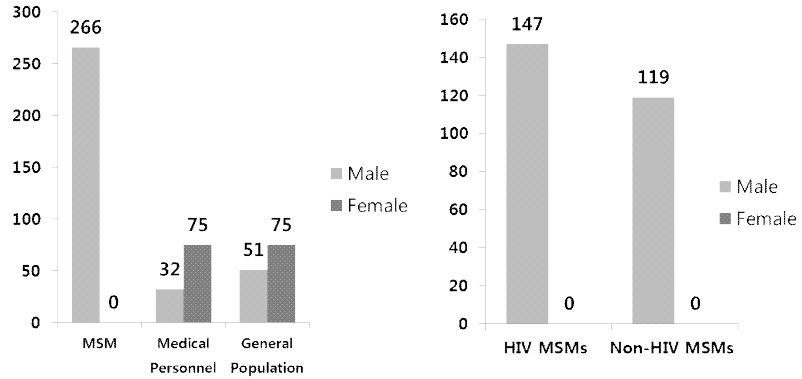


그림 3. HIV 노출 전 예방요법에 대한 설문에서의 성별분포

응답자의 교육 상황은 그림 4와 같다.

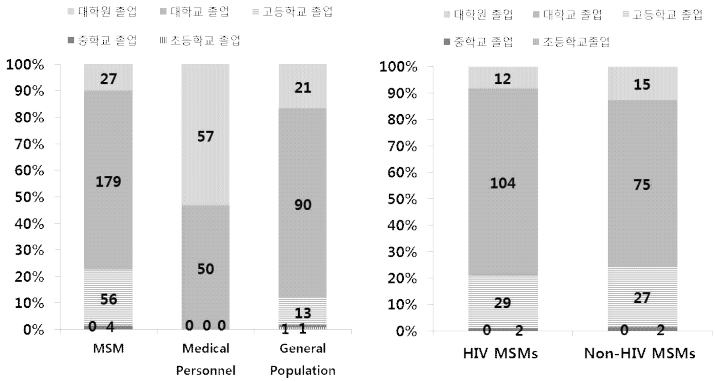


그림 4. HIV 노출 전 예방요법에 대한 설문에서의 교육상태

경제적 상황을 알라보고자 한 설문에 대한 응답은 본인을 포함한 가족공동체의 한달 수입을 기준으로 그림 5와 같다.

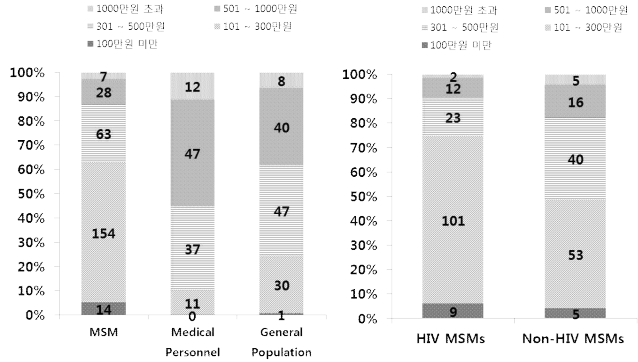


그림 5. HIV 노출 전 예방요법에 대한 설문에서의 경제적 상황 (가족의 한달 수입)

위험군과 의료인, 일반인에서의 HIV 검사의 빈도는 그림 6과 같다. HIV 감염이 아닌 MSM에서 1년내 HIV 검사 63.0%(75/119), 온라인에서의 설문에 답변한 군은 HIV에 대한 지식이 어느 정도 있는 그룹으로 보며 전체 MSM 주에서는 이 보다 낮을 것으로 생각된다.

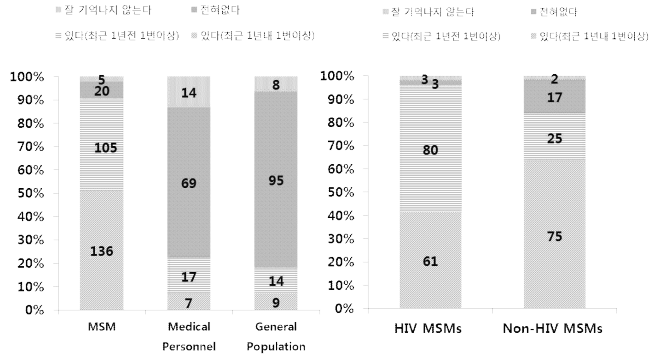


그림 6. HIV 노출 전 예방요법에 대한 설문에서의 HIV 검사에 대한 답변

PrEP에 대한 지식 및 수행 경험에 대한 답변은 그림 7과 같다. PrEP에 대한 인식도가 위험군인 MSM 군에서 매우 높았으나 경험은 매우 낮았다. 국내의 PrEP의 주된 대상 MSM 및 의료인, 일반인에 대한 설문조사는 인지도에 큰 차이가 있었다 ($p<0.001$).

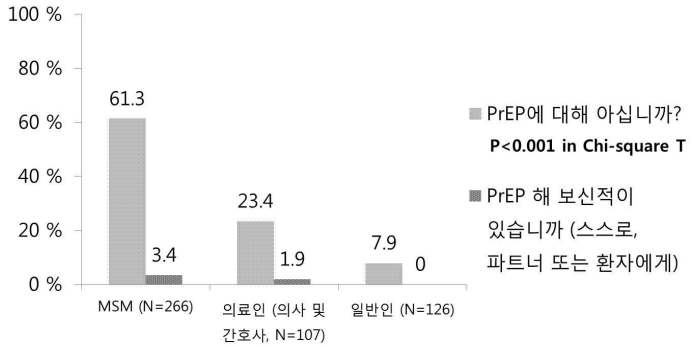


그림 7. HIV 노출 전 예방요법에 대한 설문에서의 PrEP에 대한 지식 및 수행 경험

PrEP의 필요성에 대한 질문에서는 MSM군에서 약 반 (46.9%)에서 필요하다고 답변하였다 (그림 8).

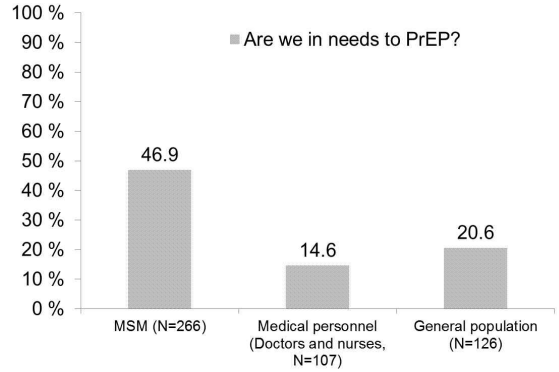


그림 8. HIV 노출 전 예방요법에 대한 설문에서의 PrEP의 필요성에 대한 응답

가장 중요한 위험군이 MSM에서 PrEP에의 수행 의지에 대한 질문에 대해 답가지 4가지에 대한 답의 분포는 보험이 된다면 PrEP를 하겠다는 답변이 가장 컸다 (43.2%)(그림 9)

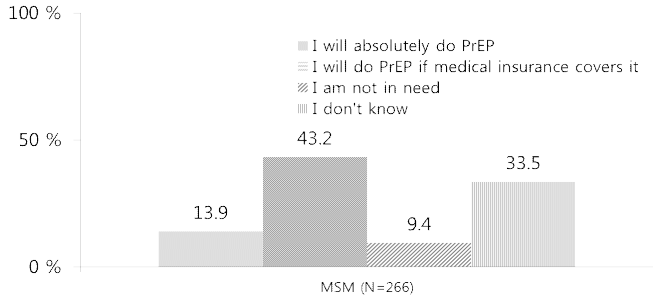


그림 9. MSM군에서 HIV 노출 전 예방요법에 대한 설문에서의 PrEP에의 수행 의지에 대한 응답

MSM군과 의료인에서 PrEP에 대한 장애물에 대한 질문에서 주어진 답가지에 대한 대답은 MSM 군에서는 보험이 가장 중요한 장애물이었고 의료인에서는 효과에 대한 지식이 아직 충분히 인식하고 있지 않은 것이 가장 중요하였다.

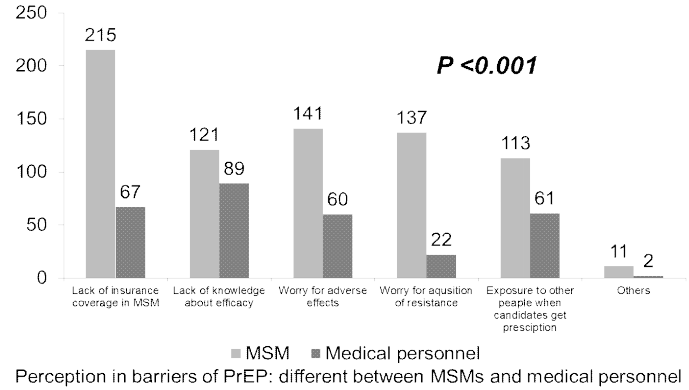


그림 10. MSM군과 의료인에서 HIV 노출 전 예방요법에 대한 설문에서의 PrEP의 장애물에 대한 응답

고찰

현재 설문 조사에서의 결과는 국내의 PrEP의 주된 대상 MSM 및 의료인, 일반인에 대한 설문조사는 인지도에 큰 차이가 있음을 보여준다($p<0.001$). 약 반수에서 PrEP을 알고 있는 것은 이에 대한 위험군의 관심도를 보여 준다. 또한 시간의 흐름과 함께 그 인지도는 증가할 것이다. 그럼에도 불구하고 위험군에서도 PrEP의 경험이 매우 낮다. 이는 지식의 부족뿐 아니라 충분한 PrEP을 시도할 여건이 되지 않기 때문일 것이다.
PrEP에의 의지는 긍정적 답변이 57.1%였고 모르겠다는 답변이 또한 많은 부분을 차지하였는데 이는 판단할 지식이 부족해서 인 것으로 생각된다. 이는 PrEP에 대한 교육 및 홍보의 필요성을 말해준다. PrEP에 대한 홍보는 포스터를 이용한 홍보뉴욕 시 등에서의 예 (그림 11)처럼 필요할 것이나 이에 대한 합의는 더 필요하다.

그림 11. PrEP에 대한 뉴욕시의 홍보 포스터
(http://www.thebody.com/content/75525/new-york-citys-new-hiv-awareness-campaign-shows-in.html)

PrEP의 적용의 가장 큰 어려움은 MSM에서 건강보험 적용의 어려움이다. PrEP이 HIV 예방에 좋은 전략으로 작용하는 지에 대한 가장 중요한 해결해야 할 점은 MSM 군에서의 보험 적용의 허용 및 명시화 일 것으로 생각된다.

의사 및 간호사는 PrEP 효과에 대한 이해 부족이 크므로 이를 교육하는 것이 필요하다. 특히 처방권을 가진 의사들에게 PrEP의 존재 자체와 그 효과 및 국제적으로 권장하는 가이드라인을 소개하고 이해를 얻는 것이 중요하다고 생각된다.
HIV의 예방을 위해서는 HIV 환자에 대한 치료에 더불어 PrEP을 같이 수해하는 것이 효과적이다고 보고된다 [6].

결론적으로 HIV PrEP은 효과적인 예방 정책이며 적용할 충분한 증거가 있다. 신환자의 감소를 위한 정책에서 PrEP이 환자의 적극적 치료가 이루어지고 있는 국내에서 진단 접근성의 향상과 더불어 도입할 충분한 가치가 있는 정책이라고 생각되며 인식이 넓어지고 요구가 많아지며 그 필요성에 대한 공감이 증가하고 있다고 생각된다.

참고문헌

1. Anonymous. Centers for Disease Control and Prevention Preexposure. Prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States-2014: a clinical practice guideline. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention 2014:67.
2. 질병관리본부. 2015 HIVAIDS 신고 현황(통계연보). 2016.
3. Holt M, Lea T, Kippax S, Kolstee J, Ellard J, Velecky M, Murphy D, de Wit J. Awareness and knowledge of HIV pre-exposure prophylaxis among Australian gay and bisexual men: results of a national, online survey. Sex Health 2016.
4. Kwakwa HA, Bessias S, Sturgis D, Mvula N, Wahome R, Coyle C, Flanigan TP. Attitudes Toward HIV Pre-Exposure Prophylaxis in a United States Urban Clinic Population. AIDS Behav 2016.
5. Wilson E, Chen YH, Pomart WA, Arayasirikul S. Awareness, Interest, and HIV Pre-Exposure Prophylaxis Candidacy Among Young Transwomen. AIDS Patient Care STDS 2016;30:147-50.
6. Abbas UL, Glaubius R, Mubayi A, Hood G, Mellors JW. Antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis: combined impact on HIV transmission and drug resistance in South Africa. J Infect Dis 2013;208:224-34.

부록

(1) 설문내용 (위험군용)

이 설문은 에이즈(HIV 감염)의 예방을 위해 진행하는 설문입니다.

에이즈(AIDS) 또는 HIV 감염은 그 예방이 중요합니다. 예방을 위한 노력에는 여러가지 방법이 있습니다. 그 중 '노출 전 화학적 예방요법(PrEP)'(HIV 감염의 위험이 있는 행위 전 약제를 복용함으로써 HIV 감염을 예방하는 것, 매일 복용하는 지속적 방법과 위험 행위 예상 전 사용하는 일시적 방법이 있음)도 한가지 예방법인데 이에 대한 인식도와 필요성에 대한 설문조사를 하고자 합니다. 설문 중 묻거나 인터넷 검색을 하지 않고 생각나시는 데로 솔직한 답변을 부탁드립니다. 감사합니다.

자료의 처리는 철저한 보안을 지키며, 자료가 분석 가능한 경우 공익적 목적으로만 자료를 사용할 것입니다. 설문 후 소정의 선물을 드리겠습니다.

1. 성별 ① 남 ② 여
2. 출생년도 (년)
3. 출생지 ① 대한민국 ② 다른 나라
4. 현재 사는 지역 ( ) (예, 대구, 경기도 등 시나 도단위만 기록)
5. 교육 상태 ① 무학 ② 초등학교 졸업 ③ 중학교 졸업 ④ 고등학교 졸업 ⑤ 대학교 졸업 ⑥ 대학원 졸업
6. 직업 상태 ① 무직 ② 아르바이트 또는 파트타임 ③ 주 40시간 이상 근무
7. 본인이 해당되는 부분을 선택해주세요.

① 의료인
② HIV 감염인
③ 향후 HIV 감염의 위험이 있다고 생각하는 사람에 해당 (남성 동성애, 주사용 마약 사용, 감염인의 파트너, 성매매 여성 등)
④ 의료인 아니며 HIV 감염인도 아니고 HIV 감염의 위험군이 아니라고 생각하는 사람

8. 본인이 해당되는 부분을 선택해주세요.

① 비의료인 ② 의사 ③ 간호사 ④ 한의사 ⑤ 치과의사

9. 본인을 포함한 같이 사는 가족이나 거주공동체의 한달 수입

① 100만원 미만 ② 101 ~ 300만원 ③ 301 ~ 500만원 ④ 501 ~ 1000만원 ⑤ 1000만원 초과

10. 귀하는 에이즈(AIDS: HIV 감염)에 대해 어떤 병인지 알고 있으신가요?

① 예 ② 아니오

11. 에이즈 검사를 지금까지 해보신 적이 있습니까?

① 있다, 최근 1년내 1번 이상 ② 있다, 최근 1년전에 1번 이상
③ 전혀 없다 ④ 잘 기억나지 않는다

12. 귀하께서는 성생활의 측면에서 파트너의 수는 최근 1년간 몇 명인가요?

① 0명 ② 1명 ③ 2~3명 ④ 3~5명 ⑤ 5~9명 ⑥10명 이상

13. 귀하의 성에 대한 주된 성향을 가장 근접한 한가지만 정확한 답변 부탁드립니다

① 동성애 ② 이성애 ③ 양성애 ④ 트렌스젠더

14. 최근 6개월 내 파트너와의 성관계는? (가장 근접한 것 한가지)

① 늘 만나는 상태에서의 규칙적인 성관계를 유지
② 기분전환으로 만나는 형태의 단회성 성관계
③ 파트너 없음

15. 성관계 시 콘돔의 사용 유무는? (최근 1년을 기억해 주세요)

① 관계 시 항상 콘돔사용 ② 불규칙적인 콘돔사용 ③ 콘돔사용은 하지 않음 ④ 파트너 없음

16. 주사용 마약을 1년 이내 사용한 적이 있으신가요?

① 예 ② 아니오

17. 귀하께서 '노출 전 화학적예방요법(PrEP)'에 알고 계셨나요? (2016년 7월 초를 기준으로 답변), (가장 중요한 질문입니다. 신중한 답변을 부탁드립니다.)

① 예 ② 아니오

18. '노출 전 화학적예방요법(PrEP)'을 해 보신 적이 있으신가요?

① 예 ② 아니오

19. '노출 후 화학적예방요법(PEP): 위험 행위 노출 후 약제를 복용함으로써 HIV 감염을 예방하는 것'을 해 보신 적이 있으신가요?

① 예 ② 아니오

20. 귀하께서는 '노출 전 화학적예방요법(PrEP)'을 위해 의사가 비감염인에게 HIV 감염예방을 위해 처방하는 것이 국내에서 필요하다고 생각하시는지요? (두번째로 중요한 질문입니다. 정확한 답변 부탁드립니다)

① 예 ② 아니오

21. 귀하께서는 '노출 전 화학적예방요법(PrEP)'을 위해 의사가 처방을 한다면 모든 의사가 처방하는 것이 필요하다고 생각하십니까? 아니면 HIV환자를 보는 전문가 의사만 처

방하는 것이 필요하다고 생각하십니까?

① 모든 의사 ② HIV 전문가 의사 ③ 잘 모르겠다

22. 국내에서 예방목적의 약제는 일반적으로 보험적용을 받지 못하는 상태입니다. 귀하께서는 '노출 전 화학적예방요법(PrEP)' 처방이 필요할 경우 의료보험적용을 받는 것이 필요하다고 생각하는지요?

① 예 ② 아니오

23. '노출 전 화학적예방요법(PrEP)'을 본인이나 파트너에게 앞으로 하실 의향이 있습니까? (세번째로 중요한 질문입니다. 정확한 답변 부탁드립니다)

① 꼭 하겠다 ② 보험이 된다면 하겠다 ③ 나는 필요 없다 ④ 모르겠다

24. 귀하께서는 HIV 치료 약제의 하나인 트루바다(Truvada)에 대해서 알고계신가요?

① 예 ② 아니오

25. 지식에 대한 질문: 우리나라에서 '노출 전 화학적예방요법(PrEP)'에 사용할 수 있는 약제는 트루바다 (Truvada)이다.

① 예(맞다) ② 아니오 (아니다) ③ 모르겠다

26. 지식에 대한 질문: HIV 환자가 '노출 전 화학적예방요법(PrEP)'의 약제를 먹는 것이 필요한가요?

① 예(맞다) ② 아니오 (아니다) ③ 모르겠다

27. '노출전 화학적예방요법(PrEP)'의 어려운 점(걸림돌: barriers)에 대한 것입니다.

① 동성파트너에게 의료보험이 되지 않는 점 (참조, 현재 배우자나 사실혼 관계의 이성은 보험 처방 가능)

② 효과에 대해 잘 모르는 것

③ 약제복용의 부작용이 우려되는 것

④ 약물의 내성 발현의 우려

⑤ 처방 받으러 가기 꺼려지는 점.

⑥ 기타

다섯가지 문항중 중요하게 생각되는 내용을 3가지를 골라 번호를 순서대로 적어주세요

( )

28. 앞의 문항에서 기타의 경우 기술하여 주세요 ( )

(2) 위험군 오프라인용

온라인용과 내용 같음

(3) 의료인 오프라인용

위험요소에 대한 질문 생략, 나머지는 위험군과 유사, PrEP 할 의사를 공급자 입장에서 질문

(4) 일반인 오프라인용

위험요소에 대한 질문 생략, 인식도 및 필요성 위주의 질문

라. 국내 HIV 노출 전 예방요법의 적용 방안 제시

(1) PrEP 적용 해외 현황과 문제점에 대한 조사

1) 해외에서 PrEP이 적용되고 있는 국가들

현재까지 TDF/FTC 매일 복용이 PrEP 목적으로 승인된 국가는 미국, 영국, 프랑스, 노르웨이, 호주, 캐나다, 케냐, 남아프리카공화국, 타이완이 있다. 다음은 PrEP 가이드라인이 확립되어 적용되고 있는 미국, 호주의 실제 적용사례에 대한 설명이다.

① 미국

2012년 FDA 에서 PrEP 목적으로 매일 투약 경구 TDF/FTC (Truvada) 승인하였고, 2014.5.14 미국 CDC에서는 HIV 감염의 고위험군을 대상으로 PrEP 사용에 대한 guideline 을 제시하였다. PrEP의 적용 대상자는 다음 4가지 (HIV-negative men who have sex with men (MSM); Transgender women who have sex with men (TGW); Serodiscordant heterosexual men and women; Intravenous drug user(IVDU)) 경우로 정의하고 있다. 처방은 primary care clinicians, infectious disease specialist 등의 health care provider를 통해서만 가능하다. Truvada의 경우 1인당 1년 투약 비용이 8,000USD에서 14,000USD 정도이며, Medicare, Medicaid, Private insurance, Gilead에서 제공하는 medication assistance program을 통해서 부담이 되고 있다. 그러나, 보험이 없거나 상기 보험에 가입이 되어 있어도 PrEP을 보장해주지 않는 보험에 가입되어 있는 환자들의 경우 자비로 비용을 부담해야 하는 문제점이 있다.

② 호주

미국과 마찬가지로 PrEP의 대상자는 HIV 감염의 고위험군으로 정하고 있다. 약은 호주 의사면허가 있는 의사에 의해서만 처방이 가능하며, Australia's Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)에 아직 Truvada가 허가 되지 않았기 때문에 1인당 1년 투약 비용은 13,500USD 이다. 호주 역시 비용문제 때문에 대부분의 환자들이 외국에서 generic 약제를 수입하여 복용하고 있고, 이 경우 1인당 1년 투약 비용은 1,300USD로 책정이 된다.

(2) 해외 국가들의 PrEP 연구 사례 (Implementation study)

① 우간다

Serodiscordant couple의 경우 고위험군에 속하며, 기존 연구들에서 serodiscordant couple에서PrEP이 HIV 예방에 효과적인 것으로 확인이 되었다. Serodiscordant couple의 경우 HIV 전파 확률은 HIV positive partner가 아직 virally suppressed되지 않는 ART초기나, 아직 ART를 시작하지 않은 시기에 가장 높다. 감염의 위험이 높은 이 특정 기간에 PrEP을 효과적으로 시행한다면 HIV 전파에 도움이 될 것으로 판단하여 연구를 진행하였고 serodiscordant couple을 대상으로 HIV positive partner가 anti-retroviral treatment (ART; TDF/FTC/EFV)를 최소 6개월 이상 복용한 시점까지 negative partner에서 TDF/FTC 투약과 함께 HIV prevention program (PrEP, 상담, 콘돔)을 제공하였다. 국가적 차원에서 TDF/FTC의 가격을 낮추고 (382USD 에서 75USD), Truvada의 처방 권한을 의사뿐 아니라 public clinic에 근무하는 간호사들에게도 주고, public clinic에 근무하는 공무원들의 월급을 조정하고, 12개월째에 HIV positive partner의 viral load를 monitor (ART 치료 효과 판정)하는 것과 HIV negative partner 의 HBV test를 하는 것으로 laboratory test를 줄였다. 위와 같이 HIV prevention package 를 시행하였을 때 한 커플당 드는 비용을 408USD에서 92USD로 감소하는 효과를 가져왔다. 이 연구의 핵심은 PrEP 서비스의 비용을 낮춤으로서 환자의 PrEP 순응도를 증가시키기 위함이었다.

② 남아프리카

남아프리카에서는 ART, PrEP, high-risk sexual activity 교육 (unprotected anal intercourse; UAI를 줄이는), HIV testing을 장려하는 캠페인 4가지로 구성된 HIV prevention package를 개발하여 실행 중이다. 이 package를 통해 UAI 15% 감소, 고위험군에서 50%가 PrEP을 투약하는 효과를 얻었다. 남아프리카의 경우 국가 재정에서 HIV/AIDS 치료에 전액을 부담하고 있다. PrEP을 포함한 prevention program 역시 국가 재정에서 부담 가능하지만, 일부 개인 지원금을 필요로 하는 실정이다.

③ 짐바브웨

짐바브웨에서는 National Female sex workers (FSW) Program (“Sister program”) 라 불리는 sex-worker friendly service가 있어 무료 HIV testing, 정부의료기관으로의 환자 의뢰, 피임약 및 콘돔 제공, 성병 검사, 교육 등의 서비스를 제공하는 기관이 있다. 짐바브웨에서는 이 sister program의 참여율을 높이기 위하여 여성들에게 자신의 친구와 함께 프로그램에 참여하도록 (budding) 유도하여 순응도를 향상시키고, 지속적으로 모임에 참석할 수 있도록 하고 있다. 짐바브웨에서는 PrEP program의 참여율을 높이기 위한 방안으로 기존의 이 sister program에 참여하고 있는 여성들을 대상으로 SAPPH-IRe project을 진행하였다. SAPPH-IRe는 sister program에서 기존에 제공하고 있는 서비스 이외에도 HIV negative인 여성에게는 PrEP 약제를 정부에서 제공 하는 것을 추가 하였다. Community mobilization을 증대화 시키기 위한 노력들을 주로 기울였는데, SMS 문자 발신 서비스를 통해 정기적으로 HIV testing을 받을 수 있도록 안내하였고, PrEP 처방을 위해 병원에 내원 해야 하는 시기를 안내하였다. SAPPH-Ire project을 통해 환자의 PrEP 참여율과 정기적인 병원 방문을 증가시키는 효과를 가져온 연구이다.

④ 브라질

현재 브라질에서는 MSM과 TGW을 대상으로 한 PrEP Brazil 연구를 진행 중이다. 리우데자네이루와 상파울로 두 지역의 비정부 단체와 AIDS programe partnership을 형성하여 연구를 진행 중이며, 이 연구의 핵심은 SMS 문자 발신 서비스를 통해 PrEP 처방 및 진료를 위해 병원에 내원 해야 하는 시기를 안내하는 것과, 텔레비젼이나 라디오 등의 social media를 통해서 PrEP의 필요성과 효과에 대해서 교육을 시행하는 것이다. 이러한 방법을 통해서 MSM과 Transgender women (TGW) 군에서 PrEP 복용을 50% 이상으로 높이고, PrEP 제공 서비스와 high-risk sexual behavior 에 대한 교육을 통해한 사람들의 인식이 향상되었다. 아직 연구 진행 중인 상태로 preliminary result만 발표가 되었는데, 브라질에서 MSM들을 대상으로 2011년에 조사를 하였을 때는 22% 정도만 PrEP 이 무엇인지 알고 있었는데 반해, 2015년 에는 60%까지 PrEP에 대한 인식이 향상되었을 뿐만 아니라 리우데자네이루와 상파울로에서 95% 정도의 MSM이 PrEP 투약에 참여하고 싶다고 밝혔다.

④ 대만, 일본의 PrEP 진행 현황

http://www.prepwatch.org/ 에 따르면 대만, 일본, 홍콩 등의 아시아 지역에서 아직까지 PrEP이 공식적으로 약제 적응증으로 포함되어 공식적으로 사용되는 곳은 없다. 하지만, WHO에서 PrEP의 도입을 적극적으로 권장하고 있으며, 각 나라에서 PrEP 도입을 위한 정책을 개발 중이다.

대만 에이즈학회에서는 2016년에 가이드라인을 개발하여 발표하였다.

이 지침에 따르면 PrEP의 대상을 다음과 같이 정하고 있다.

(1) 감염 위험이 높은 남성간 성행위자와 감염 위험도가 높은 성전환자 여성(1A, 권고수준: 강력, 근거수준: 높음)

(2) 이성애자 혈청불일치 커플 중 음성 배우자(1A, 권고수준: 강력, 근거수준: 높음)

(3) 약물주사자(2A, 권고수준: 약함, 근거수준: 높음)
(4) 고 위험 이성애자 남성과 여성(2B, 권고수준: 약함, 근거수준: 중간)

대만에서 1151명의 MSM을 대상으로 PrEP을 하고자하는 의지에 대해 조사한 연구 (AIDS Education and Prevention 2016;28:128-137)에 의하면 응답자의 56%가 PrEP을 하고 싶다는 의지를 표현하였지만, 23%에서만이 본인이 비용을 부담하겠다고 답하였다.
일본에서 현황을 조사한 연구 (AIDS Patient Care and STDs 2017;31:60-77)에 의하면 일본에서도 PrEP은 약제의 공식적 적응증에 포함되어 있지 않고, 보험 급여가 인정되지 않고 있다. Off label 사용이 일부 되고 있지만 소규모이다. PrEP 도입을 위한 정책 개발이 진행 중이다.

3) PrEP 실행 장애 요인과 고려할 점

① PrEP 대상자에 대한 Stigma
첫째, 약 처방 시에 의료진이나, 주변의 친구, 파트너로부터 PrEP 복용에 대한 오명을 얻을 수 있다고 느낀다. 특히 가족이나 친구를 만나기 위해 다른 지역으로 갔을 때 약을 처방 받기 위해 병원에 내원하는 과정에서 sexual identity를 노출시켜야 한다는 점에서 많은 사람들이 불편감을 느낀다.
둘째, Truvada가 알약이 크고, 특징적인 파란색을 띄고 있어서 약 복용 시 타인들로부터 HIV positive 라는 오명을 받기 쉽다는 것이다.
셋째, PrEP을 한 다는 것이 high-risk sexual activity risk를 가지는 군에서 시행되는 만큼, PrEP 시행자가 다양한 파트너와 문란한 성관계를 가질지도 모른다는 편견을 파트너에게 갖게 함으로서 파트너와의 관계에 문제가 생길 수 있다는 것이다.
즉, 정리하여 보면 약을 먹는 것을 타인에게 보이거나 자신의 sexual preference를 노출시키기를 사람들이 꺼려하고 있음을 알 수 있다.

② Compensation of Risk
Risk compensation이란 PrEP이나 다른 risk-reduction method를 사용함으로써 HIV 감염의 high risk 군이 condom사용와 함께 PrEP이 이루어져야 함에도 불구하고 unprotected sex와 같은 고위험 성행위 (risk practice)가 증가 할 것이라는 가정이다. 그러나 최근 진행된 몇 개의 RCT연구를 통해서 이러한 가정은 틀린 것으로 입증이 되었다. 첫째, 미국에서 MSM을 대상으로 진행된 tenofovir PrEP RCT 결과에 의하면 PrEP을 시작하고 나서 첫 9개월 동안 risk practice가 증가하지 않는 것으로 나타나서 HIV-uninfected MSM에서 risk compensation이 증가하지 않는 것으로 확인되었다. 둘째, 태국에서 PrEP 투약중인 IVDU환자들의 risk behavior 를 조사한 결과, 연구 시작 후 72개월까지 high risk practice 가 의미 있게 감소하는 것으로 확인되었다. 셋째, iPrEX OLE 연구에서 unprotected sex의 high risk practice 가 감소한 것으로 환자들이 보고하였고, 이는 매독의 발생률이 감소한 것으로 증명이 되었다. 따라서 PrEP 처방의사의 risk compensation에 대한 우려는 적절하지 않다는 것이 기존 연구에서 입증이 되었고, 이러한 이유로 고위험군 환자들에게 PrEP 처방이 되지 않는 일이 없어야겠다.

③ 비용을 누가 어떻게 부담할 것인가?
미국에서 US Prep Demo Project에 참여 했던 사람들 173 명을 대상으로 US PrEP Demo Project 종료 4-6개월 뒤 설문조사를 진행하였다. 설문조사 방식으로 진행된 이 연구의 목적은 US PrEP Demo Project 종료가 된 이후에 연구에 참여했던 대상자들의 자발적인 healthcare access와 PrEP 지속여부를 확인하기 위함이었다. 설문조사 방식으로 진행된 이 연구는 US PrEP Demo Project 종료가 된 이후에 연구에 참여했던 대상자들의 자발적인 healthcare access와 PrEP 지속여부를 확인하기 위함이었다. 이 연구에서는 US Prep Demo Project 연구 종료 이후에 약 60%의 사람들이 PrEP을 지속하지 않은 것으로 확인되었고, PrEP을 지속하는데 가장 큰 장벽으로 작용한 것이 PrEP 비용과 보험문제로 확인되었다 (52.3%). PrEP을 유지한 39.9%의 사람들 중 50.7%의 사람들에게는 PrEP 약제비용이 국가 보험, 개인 보험, 또는 제약회사 support의 방법을 통해 무상으로 제공되었던 것으로 확인되었다. 자비로 PrEP 약값을 부담한 나머지 49.3%의 사람들의 경우 한달 약값으로 77USD (SD 150.6USD; range 5-600 ISD)를 지불한 것으로 확인되었다. 또한 전체 대상자 173명 중에서 제약사에서 PrEP 비용의 일부 또는 전액을 부담해주는 patient assistance program/copay assistance 에 대해 알아보고자 한 사람들이 15% (n = 26/173) 이 있었고, 이 사람들 중 65.4%의 환자들이 성공적으로 patient assistance program에 가입이 되어 제약회사를 통해 PrEP 비용을 보조 받고 있는 것으로 확인 되었다.

④ 적합한 대상군 선정

CDC에서는 MSM risk index를 선정하여 점수가 10이상일 경우 HIV prevention program을 포함한 PrEP을 추천하고 있다. iPrEx 연구에서는 MSM, TGW에서 truvada를 매일 복용하는 군이 placebo군에 비해 100인년 (person-year) 당 HIV 감염발병률이 44% 감소(95% CI: 15-63) 감소하는 것을 확인하였다. 실험약을 꾸준하게 (≥50%, ≥90%) 복용한 군의 경우 HIV 감염 발생률의 감소는 각각 50%, 73%였다.

Partner PrEP 연구 (우간다, 케냐)의 경우 serodiscordant couple에서 TDF/FTC 또는 TDF 매일 복용군은 placebo 군에 비해 100인년당 HIV 감염 발생률이 각각 75% (TDF/FTC군), 67% (TDF군) 감소하였다. 또한 수학적 모델링 연구에 의하면 HIV-positive 여성으로부터 HIV-negative 남성인 배우자가 1년이내 HIV 에 감염될 위험은 PrEP만 한 경우 2%, 콘돔과 PrEP을 함께 한 경우 0.3%, ART와 PrEP을 함께 한 경우 0.1%, ART와 콘돔과 PrEP을 모두 한 경우 0.01%였다.

태국에서 IVDU을 대항으로 한 연구에서 매일 TDF를 복용한 군이 HIV 발생을 48.9% 감소하는 것으로 확인이 되었다. 즉 성적으로 활발한 MSM, serodiscordant couple, IVDU 에서 PrEP은 추천 하는 것이 좋겠다. 그러나 우리나라의 경우 약물 남용 및 주사사용으로 인한 HIV 감염은 빈도가 낮아 IVDU을 대상으로 한 PrEP이 효과적일지는 의문이다.

⑤ 적합한 Delivery 방식

영국에서 진행한 PROUD 연구에서는 sexual health clinic을 3개월에 한번 방문하여 PrEP을 처방 받는 방법을 사용하였다. Sex worker을 대항으로 한 남아프리카 연구에서는 treatment as prevention (TsaP)와 함께 PrEP package를 제공하는 방법을 사용하였다. 인도에서는 PrEP이 sex worker들이 흔하게 방문하는 heal service에서 효과적으로 이루어질지 평가하는 연구를 진행중에 있다. 짐바브웨에서는 sex worker 여성으로 대상으로 SAPPH-Ire 연구를 통해 sister program에서 기존에 제공하고 있는 서비스 이외에도 HIV negative인 여성에게는 PrEP 약제를 정부에서 제공 하는 것을 추가 하였다.

⑥ 정기적인 HIV testing, STD evaluation 방안

PrEP은 HIV-negative 인 사람들에게 주어지기 때문에, HIV에 감염되고 나서도 지속적으로 PrEP을 시행하지 않는 이상 약제 내성을 일으키지는 않는다. 따라서 효과적인 delivery system과 함께 조기에 HIV 감염을 진단할 수 있도록 병원에 정기적으로 내원하여 testing을 받을 수 있는 시스템을 구축하는 것이 중요하다. CDC에서는 3개월 마다 환자들이 내원하여 HIV testing 을 하도록 권고하고 있으며, HIV에 감염이 될 경우 drug resistance 를 예방하기 위해 정기적인 병원 방문이 중요함에 대해 대상자들을 교육하고 있다. US demonstration project에서는 병원 방문과 HIV, STD evaluation 순응도를 높이기 위해서 MSM에게 text-messaging service를 제공하는 방법을 사용하였다.

⑦ 정기적인 부작용 모니터링 방안

약물의 이상반응 여부를 평가한 US MSM연구의 경우 보고된 이상반응의 97% 정도는 가볍거나 중등도 중증이었다. TDF 복용군에서 grade 3이상의 신기능 저하가 관찰되지 않았으며, 골절의 위험 또한 placebo군에 비해 높지 않은 것으로 확인되었다.

iPrEx 연구에서 PrEP 을 시작 하고 나서 첫 4주 동안 PrEP군에서 placebo와 비교하여 grade2 이상의 오심 증상이 더 흔하게 나타나는 것으로 확인되었다 (22 vs. 10, P = 0.04). 또한 의도하지 않은 5% 이상의 체중감소가 PrEP 군에서 높게 나타났다 (34 vs. 19, P = 0.04). 본 연구에서도 PrEP 군이 placebo와 비교하여 신기능 저하의 경향성은 있지만, 두 군간의 의미 있는 차이는 확인되지 않았다 (26 vs. 15, P = 0.08). Serious adverse event, 두통, 우울증, 설사, 골절, 사망 등의 부작용은 두 군간의 의미 있는 차이는 없는 것으로 확인되었다. 더불어 심각한 adverse event 의 빈도는 양군 모두에서 5% 정도로 비교적 드물게 나타나는 것으로 확인되었다. 따라서 PrEP에서 부작용은 비교적 드물게 나타나기는 하나, 대상자 모니터링을 할 때 오심 증상과 체중 감소에 대한 확인이 필요할 것으로 사료 된다.

⑧ 복약 순응도 (adherence) 유지 방안

2015년 CROI에서 발표된 “Scale-up of preexposure prophylaxis in San Francisco to impact HIV incidence” 결과에 의하면 PrEP의 필요성에 대한 이해와 인지도가 높은 사람들이 약물 복용 순응도가 높은 것으로 확인되었다. 따라서 대상자들에게 PrEP의 필요성에 대한 교육의 중요성이 강조되고 있고, CDC에서는 홈페이지에 대상자들이 쉽게 PrEP에 대해 알 수 있도록 홍보 자료를 제공하고 있다. 교육 자료에는 PrEP과 함께 콘돔 사용의 중요성에 대해 이야기 하고 있고, PrEP을 어디서 처방 받을 수 잇는지, 약제 부담에 대한 상담 등을 제공하고 있다. CDC에서는 daily dosing을 위해 대상자들에서 휴대폰에 약 복용시간 알람을 맞추거나, 하루의 일과를 동일하게 일관화 시켜서 오전 기상 시 혹은 취침 전 PrEP을 복용하도록 교육 하고 있다.

미국에서 US PrEP Demo Project 연구 종료 이후 설문조사를 기반으로 이루어진 PrEP 지속 여부와 health care access 여부를 확인한 연구 결과에서 39.9%의 환자들이 Demo project 종료 이후에도 PrEP을 지속하고 있었고, 70.8%의 환자들이 PrEP을 지속하는 것에 매우 관심이 많다고 답변을 하였다. PrEP 처방의 72.5%가 primary care physician에 의해 이루어졌다는 점이 흥미롭다. 나머지 20.3%는 HIV specialist나 primary care를 받고 있지 않는 다른

medical center에서 PrEP을 처방 받고 있는 것으로 확인이 되었다. 더불어 보험이 있어서 PrEP을 적은 비용이나 무상으로 처방을 받고 있거나, primary care provider가 있는 환자들에게서 PrEP을 지속하는 빈도가 높은 것으로 확인이 되었다. PrEP을 지속하고 있는 사람들의 62.6%에서 primary care physician이 있는 것으로 확인이 되었고, 72.5%의 사람들의 72.5%가 보험 적용을 받고 있는 것으로 나타났다. 이 연구를 통해서 일차의료를 담당하는 primary care provider가 있는 것과 적은 비용이 PrEP 순응도 유지에 중요한 것을 확인 할 수 있다.

⑨ HIV 감염 발생 시 치료 연계

미국에서는 HIV test를 heal clinic, private health care providers' office, HIV testing center, health department 등에서 이루어 지고 있다. 또한 인터넷으로 HIV testing kit을 주문 해서 개인적으로 집에서 검사를 할 수도 있고 약국이 함께 있는 over-the-counter store(ex CVS, Walgreens, Walmart 등) 에서도 HIV rapid test 를 구매하여 20분 안에 결과를 확인 할 수 있다. 이렇게 해서 HIV test positive 인 것으로 확인이 된 경우 National HIV and STD Testing Resources website나 AIDS.gov website에서 연고지 근처의 HIV treatment center를 확인하여 병원에 내원 할 수 있다. 또한 AIDS map's e-atlas에서 세계 각지의 HIV testing, treating center를 확인 가능하다. HIV specialist에게 치료를 받고자 하는 경우 ASOs (AIDS Service Organizations), American Academy of HIV Medicine (AAHIVM) 을 통한 referral system을 통해서 가능하며, AIDS map's e-atlas 에서도 확인 가능하다.

마. 국내 PrEP 적용 방안

국내에 PrEP이 우선적으로 도입되어야 하는 군은 MSM이다. 본 연구에서 개발된 지침에서 제시한 다른 대상군으로는 혈청학적 불일치 이성애자 커플, IDU가 있는데, 혈청학적 불일치 이성애자 커플에는 이미 PrEP이 보험급여가 인정되어 적용 중이고, IDU는 향후 확대 적용되어야 하겠지만, 현 시점에서 우선 적용 대상자는 MSM 이다.

국내에 MSM에 대한 편견과 낙인이 있는 상태에서 MSM군에 PrEP이 효과적으로 전달되는데 많은 어려움이 예상된다. PrEP은 단순히 약제의 공급 뿐 아니라, 정기적인 HIV 검사와 검사 전후의 상담, 급성 HIV 감염의 초기 발견, 복약 순응도와 부작용의 모니터링, HIV 확진 검사, 고위험 행위가 증가하지 않도록 유도하기 위한 상담 등이 체계적으로 제공되어야 한다.

(1) 비용부담 방법

PrEP 적용 대상이 되는 MSM 등의 고위험군에 한해서 PrEP 약제, 검사비, 진료비 등에 건강보험 급여를 적용하는 것이 가장 좋은 방법이겠으나, 이에 대해서는 사회적 합의가 필요하다. 고위험군에서 PrEP을 적용하는 것이 비용 효과적이며, 전체 인구에 HIV 감염 확산을 예방하기 위한 효과적인 방법이라는 것에 대한 사회적 합의가 필요하다. 한정된 자원을 HIV 감염 예방을 위해 사용하는 것에 우선권을 부여해야 하는지에 대한 논의가 필요하고, HIV 감염에 대한 정책 결정자의 의지가 무엇보다 중요하다.

사회적 합의가 어려울 경우 차선책으로 국가에서 약을 저렴한 가격에 구매하여 적용의 대상이 되는 고위험군 환자들에게 배분 하는 방법도 고려될 수 있겠다. 과거에도 zidovudine을 질병관리본부에서 구매하여 지역 보건소를 통해 각 병원에 공급했던 전례가 있다.

PrEP에 주로 사용되는 약제인 tenofovir/emtricitabine은 특허 유지 기간이 만료되었으므로, generic 약제를 생산하는 것도 비용을 줄이기 위해 도입할 수 있는 방안이다.

표. 약제 비용 부담 방법의 장단점

	장점	단점
보험 급여 인정	기존 의료 체계 안에서 쉽게 적용할 수 있음 대상자들의 경제적 부담이 적음 검사를 위한 비용도 보험 체계로 확보 가능	보험 재정 투입을 위한 사회적 합의 필요 예방 목적의 약제 사용이 치료 목적에 비해 급여 우선 순위가 낮음
정부에서 약제를 직접 구매	정부가 generic 약을 구매하는 등의 방법으로 비용을 낮출 수 있음 보건소 에이즈 담당자 등을 통해 행정적 처리 가능	대상자에게 약을 전달하는 시스템이 갖추어져야 함 검사 비용이 별도 마련되어야 함 정부 재정 투입을 위한 사회적 합의 필요
본인 100% 부담	사회적 합의가 쉬움	대상자의 경제적 부담이 크므로 현실적으로 예방 목적이 달성되기 어려움

(2) 보급(Delivery) 방법

처방은 약의 부작용 모니터링, 급성 HIV 감염의 증후를 조기에 발견하기 위해서 도입 초기에는 PrEP에 대해 잘 알고 있는 감염내과의사가 처방하는 것이 좋겠다. 하지만, 고위험군의 접근성을 높이기 위해서, 특정 교육을 받은 다른 의사도 점차적으로 처방 가능하도록 할 수 있다. 또한, 효과적인 보급을 위해 보건소, 시도 의료원 등의 공공의료기관에서 처방되는 것도 고려할 수 있으나, PrEP 처방을 위해서는 PrEP 뿐 아니라 HIV 감염 전반에 대한 교육과 이해가 필요하고, 고위험군에 대한 차별과 편견이 없이 대상을 대할 수 있도록 교육이 제공되어야 한다. 청소년 MSM과 같이 병원에 접근하기 어려운 소수 특수 계층은 접근도를 높이기 위한 특수 clinic을 만들어서 clinic에서 약을 처방 받을 수 있도록 하는 방법도 같이 도

입되어야 한다.

PrEP이 처방되는 의료기관에서는 정기적인 HIV 검사와 초기 HIV 감염의 진단이 가능해야 하고, 약제 부작용 모니터링을 위한 검사가 가능해야 하고, HIV 상담 전문 인력을 갖추어서 체계적인 pre-testing, post-testing counselling이 같이 제공될 수 있어야 한다.

PrEP을 보급하는 과정에서 사생활이 철저히 보호될 수 있는 방법이 마련되어야 한다. 익명 진료가 가능하도록 하는 것도 도움이 된다.

(3) 대중 교육과 홍보

PrEP이 효과적인 HIV 감염 예방이지만 그 보급에 가장 큰 장애 요인은 동성애와 에이즈에 대한 낙인과 편견이다. PrEP이 그 효과를 거두기 위해서는 사회적 캠페인과, 교육을 통해서 PrEP 의 필요성에 대한 인식을 향상 시키고, 동성애와 에이즈에 대한 편견을 가지지 않도록 지속적으로 노력하는 것이 중요하겠다.

본 연구에서 조사된 바와 같이 고위험군, 의료인, 일반인이 PrEP에 대한 인식도가 차이가 나기 때문에, 각 군의 특성에 맞는 교육, 홍보가 이루어져야 한다. 고위험군의 경우, PrEP의 필요성, 효능, 안전성, 한계 등에 대한 지식이 전달되어야 하고, 고위험군은 오프라인으로 접근하기 어려운 경우가 많기 때문에 태국의 예와 같이 온라인을 통한 정보 전달과 오프라인을 통한 처방이 연계되는 시스템을 만드는 것도 고려할 수 있겠다. 의료인의 경우는 PrEP 진료 가이드라인을 배포하고, 리플렛 등을 통해 홍보하는 것이 필요하겠다. 일반인에서는 PrEP이 HIV 감염을 위한 효과적인 수단이라는 점이 인식될 수 있도록 인식도를 높이는 홍보가 필요하겠다.

실제 PrEP의 대상이 되는 고위험들이 PrEP의 효능 뿐 아니라 한계도 같이 인지할 수 있도록 교육하는 것이 필요하다. PrEP은 임상시험에서 44% 정도의 예방 효능을 나타낸 것인데, 동성애 남성의 경우 PrEP의 예방 효율이 100% 인 것으로 잘못 알고 있는 경우가 많아, PrEP의 도입으로 고위험 행동이 역설적으로 증가할 우려가 있다. PrEP의 한계에 대해 잘 인지하도록 하고, 콘돔의 병용과 high risk behavior를 지양하는 교육이 함께 이루어져야 한다.

(4) 검사 및 진단 체계

PrEP이 처방되는 클리닉에서는 정기적인 HIV 검사와 초기 HIV 감염의 진단, 체계적인 pre-testing, post-testing counselling이 같이 제공되어야 한다. HIV 스크리닝 검사에서 양성 전환이 된 경우, 적절한 조치와 확진 검사가 이루어질 수 있도록 해야 하고, 만일 PrEP이 감염내과 의사에 의해 제공된 것이 아니라면, 감염내과 의사에게 초기에 연계될 수 있는 전달 체계가 마련되어야 한다.

(5) 국내 PrEP effectiveness study의 필요성

임상 시험에서의 efficacy와 현실에서의 effectiveness는 여러 사회적 여건에 의해 다를 수 있다. 국내에서는 고위험군에서의 HIV 감염의 발생율이나 유병율이 외국과 다를 수 있고, 고위험군의 위험 행위 양상이나, 약제 복용 순등도 등도 다를 수 있다. 따라서, 현재까지 외국에서 진행된 implementation study들에서 PrEP의 효용성은 60-70% 정도인 것으로 확인이 되었지만, 국내 현실은 다를 수 있다. 국내에도 PrEP을 도입 하여 effectiveness를 연구할 수 있는 implementation study 가 필요할 것으로 생각된다. Implementation study에서는 PrEP이 MSM 군에게 공급될 때, 얼마나 잘 받아들여지고, 복약 순응도가 잘 유지될 수 있는지, 약물 농도가 적절히 유지되는지, 단기, 장기 부작용은 없는지, 위험 행동이 증가하지는 않는지 등을 평가하는 것이 필요하다.

제5장 연구결과 고찰 및 결론

HIV 노출 전 예방 요법 (Pre-exposure prophylaxis, PrEP)은 HIV에 감염되지 않은 고위험군이 tenofovir/emtricitabine과 같은 항바이러스제를 복용하여, HIV 감염을 예방하는 방법으로, 해외에서 진행된 많은 연구를 통해서 HIV 감염을 예방하기 위한 효과적인 방법으로 알려져 있다.

본 연구에서는 국내 PrEP 실행방안을 제시하고자, 국내 PrEP 가이드라인을 개발하였고, 수학적 모델링을 통한 국내 PrEP 도입의 비용 효과 분석 모델을 제안하였으며, 국내 고위험군에서 PrE에 대한 인식도를 조사하고, 해외의 사례 및 현황에 대해 조사를 하였다. 이러한 결과를 통해, 국내에 PrEP을 도입하기 방안을 제시하고자 하였다.

국내 PrEP 가이드라인을 개발하기 위해 개발그룹을 구성하여, 핵심 질문을 설정하고, 근거 논문에 대한 체계적 검토를 시행하여, 국내 가이드라인을 제시하였다. 가이드라인에 대해 관련 단체와 공청회를 진행하고 확정하였다.

PrEP에 대한 인식도 조사 결과 국내 PrEP의 주된 대상인 동성애 남성군 (MSM), 의료인, 일반인에서 인식도에 큰 차이가 있었다. MSM의 약 반수에서 PrEP을 알고 있는 것은 이에 대한 위험군의 관심도를 보여 준다. PrEP에의 의지는 긍정적 답변이 57.1%였고 모르겠다는 답변이 또한 많은 부분을 차지하였는데 이는 판단할 지식이 부족해서 인 것으로 생각된다. 신환자의 감소를 위한 정책에서 PrEP이 환자의 적극적 치료가 이루어지고 있는 국내에서 진단 접근성의 향상과 더불어 도입할 충분한 가치가 있는 정책이라고 생각되며 인식이 넓어지고 요구가 많아지며 그 필요성에 대한 공감이 증가하고 있다고 생각된다.

Nichols와 Juusola가 제시한 모형을 기반으로 on-demand PrEP compartment를 포함한 PrEP dynamic deterministic model을 제안하였다. 모수 추정을 위한 parameter를 결정하였고, PrEP 권고기준에 따른 의사결정모형을 구축하고, 비용 추정 방법을 제시하였다. 이 연구에서는 시간과 예산의 제한으로 비용효과분석의 모델만 제시하였지만 비용효과분석의 결과가 이 연구의 지속성과 실용화를 위한 핵심이므로, 반드시 비용효과분석을 위한 추가 연구가 진행되어야 한다.

해외 각 나라에서 PrEP이 시행되는 현황을 파악하였고, 국내 PrEP 도입 방안을 제시하였다. 국내에서 PrEP의 주요 대상은 MSM이며, 초기 단계에서는 PrEP에 대해 잘 알고 있는 감염내과의사 등의 전문가를 통해 처방되는 것이 바람직하다. 단, 병원 접근이 어려운 청소년 등의 특정 군을 위한 특수 클리닉의 운영도 필요하다. PrEP의 적용의 가장 큰 어려움은 건강보험 적용의 어려움이다. 이에 대한 사회적 합의가 필요하다. 특허권 유지 기간이 만료된 tenofovir/emtricitabine의 genetic drug을 제조하여 약가 비용을 낮추는 것도 비용을 낮추는 도입 가능한 방법이다. 질병관리본부에서 약제를 구매하여 공급하는 방안도 가능하다. PrEP 처방을 위해서는 정기적인 HIV 진단 검사와 약제 부작용 모니터링, 초기 감염 진단 등이 가능한 시스템이어야 한다. PrEP이 고위험군에게 잘 전달되기 위해서는 동성애에 대한 낙인과 편견을 극복하기 위한 사회적 노력이 지속되어야 한다. 의사 및 간호사에 대해 PrEP의 개념, 효과, 부작용 등에 대한 교육이 필요하다. 특히 처방권을 가진 의사들에게 PrEP의 효과 및 권장하는 가이드라인을 교육하는 것이 중요하다. PrEP의 도입으로 고위험 성행위가 증가하지 않도록 지속적인 상담이 같이 제공되어야 한다.

PrEP은 국내 HIV 감염의 예방을 위하여 도입이 필요한 정책이며, 향후 본 연구 결과를 기반으로 PrEP의 비용 효과를 규명하고, 국내에 PrEP을 실행하여야 하며, 국내에서 PrEP의 도입의 현실성과 effectiveness를 평가하기 위한 implementation study를 진행하여야 한다.

WHO에서는 2030년까지 세계적인 HIV 감염 발생을 zero로 만들겠다는 목표를 설정하였다. 그 목표를 달성하기 위해서는 기존에 알려진 여러 효과적인 예방법들을 동시 다발적으로 적용하는 것이 필요하고, 국내 감염자의 발생을 WHO의 목표대로 zero로 만들기 위해서는 PrEP의 도입이 반드시 필요하다. PrEP 도입의 효과를 최대화하고 예상되는 문제점을 최소화하기 위해서 여러 기관 공동의 노력이 필요하다.

제6장 연구성과 및 활용계획

6.1 연구성과

정책연구용역 사업명	HIV 노출 전 예방요법(PrEP, Pre-Exposure Prophylaxis) 국내 실행방안 연구
책임연구원	최준용/ 연세대학교 의과대학/감염내과

가. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI 여부
1								
2								

나. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/국제
1							
2							

다. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
1						
2						

라. 정책제안 및 활용

국내 PrEP 가이드라인을 제시함. 국내 PrEP 비용 효과 분석을 위한 모델을 제시함. 우리나라에 PrEP을 도입하기 위한 정책 방안을 제안하였음.

마. 타연구/차기연구에 활용

PrEP 비용 효과 분석 연구, PrEP implementation study 등의 후속 연구에 활용될 것임.

바. 언론홍보 및 대국민교육

일반 국민, 의료인, 고위험군 대상자들을 대상으로 PrEP의 필요성, 효능, 제한점, 방법 등에 대한 교육을 실행하는데 활용될 것임.

사 기타

HIV감염인 단체, 인권 단체, 질병관리본부, 감염내과 전문의 등이 모여 PrEP 지침과 정책 방향에 대한 공청회를 진행하였음.

6.2 활용계획(연구사업 종료 후)

정책연구용역 사업명	HIV 노출 전 예방요법(PrEP, Pre-Exposure Prophylaxis) 국내 실행방안 연구
책임연구원	최준용/ 연세대학교 의과대학/감염내과

가. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI 여부
1								
2								

나. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/국제
1							
2							

다. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
1						
2						

라. 정책제안 및 활용

국내 PrEP 가이드라인을 제시함. 국내 PrEP 비용 효과 분석을 위한 모델을 제시함. 우리나라에 PrEP을 도입하기 위한 정책 방안을 제안하였음.

마. 타연구/차기연구에 활용

PrEP 비용 효과 분석 연구, PrEP implementation study 등의 후속 연구에 활용될 것임.

바. 언론홍보 및 대국민교육

일반 국민, 의료인, 고위험군 대상자들을 대상으로 PrEP의 필요성, 효능, 제한점, 방법 등에 대한 교육을 실행하는데 활용될 것임.

사. 기타

※ 임상시험 , 관련 DB구축, 워크숍 또는 심포지움 개최 등의 경우 구체적으로 기술함.

제7장 정책연구용역사업 진행과정에서 수집한 해외과학기술정보

○ 해외 PrEP 도입 현황과 연구 결과에 대한 자료를 수집하였음.

제8장 기타 중요변경사항

○ 특별한 변경 사항 없음.

제9장 연구비 사용 내역 및 연구원 분담표

9.1 연구비 사용 내역(작성일까지 사용내역 작성)

구분 \ 비목	금액(원)	구성비	비고
○ 인 건 비 소 계	36,483,924	83.8%	
책 임 연 구 원 (총 1 명) 연 구 원 (총 7 명) 연 구 보 조 원 (총 4 명) 보 조 원 (총 1 명)	5,358,217 10,625,707 13,900,000 6,600,000		
○ 경 비 소 계	719,090	1.6%	
여 비 유 인 물 비 전 산 처 리 비 시 약 및 연 구 용 재 료 비 회 의 비 임 차 료 교 통 통 신 비 위 탁 정 산 수 수 료	 98,182 288,181 332,727		
연 구 활 동 비 (5)%	482,273	1.1%	
일 반 관 리 비 (5)%	1,276,006	2.9%	
부 가 가 치 세	4,545,455	10.4%	
○ 계	43,506,748	100%	

제10장 참고문헌

1. Hall HI, Song R, Rhodes P, Prejean J, An Q, Lee LM, Karon J, Brookmeyer R, Kaplan EH, McKenna MT, Janssen RS, Group HIVIS. Estimation of HIV incidence in the United States. JAMA 2008;300:520-9.

2. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, Goicochea P, Casapia M, Guanira-Carranza JV, Ramirez-Cardich ME, Montoya-Herrera O, Fernandez T, Veloso VG, Buchbinder SP, Chariyalertsak S, Schechter M, Bekker LG, Mayer KH, Kallas EG, Amico KR, Mulligan K, Bushman LR, Hance RJ, Ganoza C, Defechereux P, Postle B, Wang F, McConnell JJ, Zheng JH, Lee J, Rooney JF, Jaffe HS, Martinez AI, Burns DN, Glidden DV, iPrEx Study T. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. N Engl J Med 2010;363:2587-99.

3. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, Tappero JW, Bukusi EA, Cohen CR, Katabira E, Ronald A, Tumwesigye E, Were E, Fife KH, Kiarie J, Farquhar C, John-Stewart G, Kakia A, Odoyo J, Mucunguzi A, Nakku-Joloba E, Twesigye R, Ngure K, Apaka C, Tamooh H, Gabona F, Mujugira A, Panteleeff D, Thomas KK, Kidoguchi L, Krows M, Revall J, Morrison S, Haugen H, Emmanuel-Ogier M, Ondrejcek L, Coombs RW, Frenkel L, Hendrix C, Bumpus NN, Bangsberg D, Haberer JE, Stevens WS, Lingappa JR, Celum C, Partners Pr EPST. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. N Engl J Med 2012;367:399-410.

4. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, Chiamwongpaet S, Kitisin P, Natrujirote P, Kittimunkong S, Chuachoowong R, Gvetadze RJ, McNicholl JM, Paxton LA, Curlin ME, Hendrix CW, Vanichseni S. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2013;381:2083-90.

5. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, Henderson FL, Pathak SR, Soud FA, Chillag KL, Mutanhaurwa R, Chirwa LI, Kasonde M, Abebe D, Buliva E, Gvetadze RJ, Johnson S, Sukalac T, Thomas VT, Hart C, Johnson JA, Malotte CK, Hendrix CW, Brooks JT. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. N Engl J Med 2012;367:423-34.

6. Centers for Disease C, Prevention. Interim guidance: preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. MMWR Morb Mortal Wkly

Rep 2011;60:65-8.

7. Centers for Disease C, Prevention. Interim guidance for clinicians considering the use of preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in heterosexually active adults. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012;61:586-9.

8. Centers for Disease C, Prevention. Update to Interim Guidance for Preexposure Prophylaxis (PrEP) for the Prevention of HIV Infection: PrEP for injecting drug users. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013;62:463-5.

9. World Health Organization, World Health Organization. Department of HIV/AIDS. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327115/.AccessDateAccess2015.

10. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, Liu AY, Thompson M, Mayer KH, Collins BM, Pathak SR, O'Hara B, Ackers ML, Rose CE, Grant RM, Paxton LA, Buchbinder SP. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;64:79-86.

11. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, Tremblay C, Le Gall JM, Cua E, Pasquet A, Raffi F, Pintado C, Chidiac C, Chas J, Charbonneau P, Delaugerre C, Suzan-Monti M, Loze B, Fonsart J, Peytavin G, Cheret A, Timsit J, Girard G, Lorente N, Preau M, Rooney JF, Wainberg MA, Thompson D, Rozenbaum W, Dore V, Marchand L, Simon MC, Etien N, Aboulker JP, Meyer L, Delfraissy JF, Group AIS. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. N Engl J Med 2015;373:2237-46.

12. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, Sullivan AK, Clarke A, Reeves I, Schembri G, Mackie N, Bowman C, Lacey CJ, Apea V, Brady M, Fox J, Taylor S, Antonucci S, Khoo SH, Rooney J, Nardone A, Fisher M, McOwan A, Phillips AN, Johnson AM, Gazzard B, Gill ON. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet 2016;387:53-60.

13. Kim SB, Yoon M, Ku NS, Kim MH, Song JE, Ahn JY, Jeong SJ, Kim C, Kwon HD, Lee J, Smith DM, Choi JY. Mathematical modeling of HIV prevention measures including pre-exposure prophylaxis on HIV incidence in South Korea. PLoS One 2014;9:e90080.

14. Lasry A, Sansom SL, Wolitski RJ, Green TA, Borkowf CB, Patel P, Mermin J. HIV sexual transmission risk among serodiscordant couples: assessing the effects of combining prevention strategies. AIDS;28:1521-9.

15. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, Henderson FL, Pathak SR, Soud FA, Chillag KL, Mutanhaurwa R, Chirwa LI, Kasonde M, Abebe D, Buliva E, Gvetadze RJ, Johnson S, Sukalac T, Thomas VT, Hart C, Johnson JA, Malotte CK, Hendrix CW, Brooks JT, Group TDFS. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. N Engl J Med 2012;367:423-34.

16. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, Malahleha M, Owino F, Manongi R, Onyango J, Temu L, Monedi MC, Mak'Oketch P, Makanda M, Reblin I, Makatu SE, Saylor L, Kiernan H, Kirkendale S, Wong C, Grant R, Kashuba A, Nanda K, Mandala J, Fransen K, Deese J, Crucitti T, Mastro TD, Taylor D, Group FE-PS. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. N Engl J Med 2012;367:411-22.

17. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodi N, Nair G, Palanee T, Nakabiito C, van der Straten A, Noguchi L, Hendrix CW, Dai JY, Ganesh S, Mkhize B, Taljaard M, Parikh UM, Piper J, Masse B, Grossman C, Rooney J, Schwartz JL, Watts H, Marzinke MA, Hillier SL, McGowan IM, Chirenje ZM, Team VS. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. N Engl J Med 2015;372:509-18.

18. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A, Asboe D, Viciana P, Gutierrez F, Clotet B, Pradier C, Gerstoft J, Weber R, Westling K, Wandeler G, Prins JM, Rieger A, Stoeckle M, Kummerle T, Bini T, Ammassari A, Gilson R, Krznaric I, Ristola M, Zangerle R, Handberg P, Antela A, Allan S, Phillips AN, Lundgren J, Group PS. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. JAMA 2016;316:171-81.

19. Whetham J, Taylor S, Charlwood L, Keith T, Howell R, McInnes C, Payne E, Home J, White D, Gilleece Y. Pre-exposure prophylaxis for conception (PrEP-C) as a risk reduction strategy in HIV-positive men and HIV-negative women in the UK. AIDS Care 2014;26:332-6.

20. Squires K, Olmscheid, B., Guyer, B., & Zhang, S. Tenofovir-DF (TDF)-containing antiretroviral (ARV) regimens for treatment of HIV in pregnancy: Findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco 2009.

21. Mugo NR, Hong T, Celum C, Donnell D, Bukusi EA, John-Stewart G, Wangisi J, Were E, Heffron R, Matthews LT, Morrison S, Ngure K, Baeten JM. Pregnancy incidence and outcomes among women receiving preexposure prophylaxis for HIV prevention: a randomized clinical trial. JAMA 2014;312:362-71.

22. Anonymous. World Health Organization. 2016.

23. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, Chiamwongpaet S, Kitisin P, Natrujirote P, Kittimunkong S, Chuachoowong R, Gvetadze RJ, McNicholl JM, Paxton LA, Curlin ME, Hendrix CW, Vanichseni S. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet;381:2083-90.

24. Kim HS CD. Prevalence of Hepatitis C, B and Human Immunodeficiency Virus among Drug Users and Chronic Alcoholic Patients in Korea. Korean J Med 1997;52:754-62.

25. Murnane PM, Celum C, Mugo N, Campbell JD, Donnell D, Bukusi E, Mujugira A, Tappero J, Kahle EM, Thomas KK, Baeten JM. Efficacy of preexposure prophylaxis for HIV-1 prevention among high-risk heterosexuals: subgroup analyses from a randomized trial. Aids 2013;27:2155-60.

26. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, Tappero JW, Bukusi EA, Cohen CR, Katabira E, Ronald A, Tumwesigye E, Were E, Fife KH, Kiarie J, Farquhar C, John-Stewart G, Kakia A, Odoyo J, Mucunguzi A, Nakku-Joloba E, Twesigye R, Ngure K, Apaka C, Tamooh H, Gabona F, Mujugira A, Panteleeff D, Thomas KK, Kidoguchi L, Krows M, Revall J, Morrison S, Haugen H, Emmanuel-Ogier M, Ondrejcek L, Coombs RW, Frenkel L, Hendrix C, Bumpus NN, Bangsberg D, Haberer JE, Stevens WS, Lingappa JR, Celum C. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. New England Journal of Medicine 2012;367:399-410.

27. Massud I, Mitchell J, Babusis D, Deyounks F, Ray AS, Rooney JF, Heneine W, Miller MD, García-Lerma JG. Chemoprophylaxis with oral emtricitabine and tenofovir alafenamide combination protects macaques from rectal SHIV infection. Journal of Infectious Diseases 2016.

28. Kashubal MLCHMPCSASAPJRSMCGA. Concentrations of TFV and TFVdp in Female Mucosal Tissues After a Single Dose of TAF. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2016;102LB.

29. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, Hosek S, Mosquera C, Casapia M, Montoya O, Buchbinder S, Veloso VG, Mayer K, Chariyalertsak S, Bekker LG, Kallas EG, Schechter M, Guanira J, Bushman L, Burns DN, Rooney JF, Glidden DV. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. Lancet Infect Dis 2014;14:820-9.

30. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blechinger D, Nguyen DP, Follansbee S, Hare CB. No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. Clin Infect Dis 2015;61:1601-3.

31. Cottrell ML, Yang KH, Prince HM, Sykes C, White N, Malone S, Dellon ES, Madanick RD, Shaheen NJ, Hudgens MG, Wulff J, Patterson KB, Nelson JA, Kashuba AD. A Translational Pharmacology Approach to Predicting Outcomes of Preexposure Prophylaxis Against HIV in Men and Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate With or Without Emtricitabine. J Infect Dis 2016;214:55-64.

32. Liegler T, Abdel-Mohsen M, Bentley LG, Atchison R, Schmidt T, Javier J, Mehrotra M, Eden C, Glidden DV, McMahan V, Anderson PL, Li P, Wong JK, Buchbinder S, Guanira JV, Grant RM. HIV-1 drug resistance in the iPrEx preexposure prophylaxis trial. J Infect Dis 2014;210:1217-27.

33. Penrose KJ, Parikh UM, Hamanishi KA, Else L, Back D, Boffito M, Jackson A, Mellors JW. Selection of Rilpivirine-Resistant HIV-1 in a Seroconverter From the SSAT 040 Trial Who Received the 300-mg Dose of Long-Acting Rilpivirine (TMC278LA). J Infect Dis 2016;213:1013-7.

34. Anonymous. Centers for Disease Control and Prevention Preexposure. Prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States-2014: a clinical practice guideline. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention 2014:67.

35. Anonymous. Centers for Disease Control and Prevention. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. Annals of Emergency Medicine 2007;49:575-7.

36. Knox DC, Tan DH, Harrigan PR, Anderson PL. HIV-1 infection with multiclass resistance despite preexposure prophylaxis (PrEP). . Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2016; Boston, MA2016.

37. Buchbinder SP, Liu AY. CROI 2016: Hot Spots in HIV Infection and Advances in HIV Prevention. Top Antivir Med 2016;24:10-28.

38. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, Aldrovandi GM, Cardoso SW, Santana JL, Brown TT. Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers. Clinical Infectious Diseases 2010;51:937-46.

39. Yin MT, Overton ET. Increasing Clarity on Bone Loss Associated With Antiretroviral Initiation. Journal of Infectious Diseases 2011;203:1705-7.

40. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Irvin R, Mulligan K, Mayer K, Thompson M, Grant R, Pathak S, O'Hara B, Gvetadze R, Chillag K, Grohskopf L, Buchbinder SP. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. PLoS One 2011;6:e23688.

41. Mulligan K, Glidden D, Gonzales P, editors. Effects of emtricitabine/tenofovir on bone mineral density in seronegative men from 4 continents: DEXA results of the global iPrEx study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2011; 2011; Boston, MA.

42. Koblin B, Chesney M, Coates T, Team ES. Effects of a behavioural intervention to reduce acquisition of HIV infection among men who have sex with men: the EXPLORE randomised controlled study. Lancet 2004;364:41-50.

43. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, Buchbinder S, Lama JR, Guanira JV, McMahan V, Bushman LR, Casapia M, Montoya-Herrera O, Veloso VG, Mayer KH, Chariyalertsak S, Schechter M, Bekker LG, Kallas EG, Grant RM, iPrEx Study T. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. Sci Transl Med 2012;4:151ra25.

44. Hosek SG, Siberry G, Bell M, Lally M, Kapogiannis B, Green K, Fernandez MI, Rutledge B, Martinez J, Garofalo R, Wilson CM, Adolescent Trials Network for HI. The acceptability and feasibility of an HIV preexposure prophylaxis (PrEP) trial with young men who have sex with men. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;62:447-56.

45. Mutua G, Sanders E, Mugo P, Anzala O, Haberer JE, Bangsberg D, Barin B, Rooney JF, Mark D, Chetty P, Fast P, Priddy FH. Safety and adherence to intermittent pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV-1 in African men who have sex with men and female sex workers. PLoS One 2012;7:e33103.

46. Koenig LJ, Lyles C, Smith DK. Adherence to antiretroviral medications for HIV pre-exposure prophylaxis: lessons learned from trials and treatment studies. Am J Prev Med 2013;44:S91-8.

47. Bodenheimer T, Laing BY. The teamlet model of primary care. Ann Fam Med 2007;5:457-61.

48. Cassell MM, Halperin DT, Shelton JD, Stanton D. Risk compensation: the Achilles' heel of innovations in HIV prevention? BMJ 2006;332:605-7.

49. Warner L, Klausner JD, Rietmeijer CA, Malotte CK, O'Donnell L, Margolis AD, Greenwood GL, Richardson D, Vrungos S, O'Donnell CR, Borkowf CB, Safe in the City Study G. Effect of a brief video intervention on incident infection among patients attending sexually transmitted disease clinics. PLoS Med 2008;5:e135.

50. Lin JS, Whitlock E, O'Connor E, Bauer V. Behavioral counseling to prevent sexually transmitted infections: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2008;149:497-508, W96-9.

51. Malotte CK. Brief risk-reduction counseling in clinical settings for HIV pre-exposure prophylaxis. Am J Prev Med 2013;44:S112-8.

52. Kamb ML, Fishbein M, Douglas JM, Jr., Rhodes F, Rogers J, Bolan G, Zenilman J, Hoxworth T, Malotte CK, Iatesta M, Kent C, Lentz A, Graziano S, Byers RH, Peterman TA. Efficacy of risk-reduction counseling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases: a randomized controlled trial. Project RESPECT Study Group. JAMA 1998;280:1161-7.

제11장 첨부서류

없음.

질병관리본부 정책연구용역사업 최종결과보고서

2017년 7월 12일

발행처 : 질병관리본부

이 보고서는 질병관리본부 정책연구용역사업 최종결과보고서로,
상업적인 목적으로 사용하거나 판매할 수 없습니다.