



국내 HIV 노출 전 예방요법 권고안

대한에이즈학회

There are several guidelines for the use of pre-exposure prophylaxis (PrEP) for human immunodeficiency virus (HIV) which are used in other countries. However, the implementation of such guidelines in each country should be modified according to the country's clinical and epidemiological situation. Therefore, The Korean Society for AIDS founded a committee in 2016 to develop guidelines for the use of PrEP for HIV that are optimal for Korea's clinical and epidemiological situation. These guidelines aim to provide comprehensive information for PrEP implementation in Korea. The recommendations contain important information for physicians working to prevent HIV infection in actual clinical fields. The committee will regularly review and revise the guidelines based on changes in PrEP administration and HIV prevention practices.

Key Words: Human immunodeficiency virus; Preexposure prophylaxis; Prevention; Antiretroviral treatment

I. 머리말

1. 배경 및 목적

전 세계적으로 매년 약 2백 7십만 명이 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus; HIV)에 감염되고 있으며, HIV 감염의 주요 경로는 성접촉이다 [1]. 질병관리본부의 보고 자료에 따르면 국

내에서 매년 1,000명 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 입증되

* 대한에이즈학회 HIV 노출전 예방요법 지침 제정위원회

위원장: 최준용(연세대학교 세브란스병원 감염내과)

위 원: 김신우(경북대학교병원 감염내과), 김태형(순천향대학교 서울병원 감염내과), 방지현(서울대학교 보라매병원 감염내과),

송준영(고려대학교 구로병원 감염내과), 진범식(국립중앙의료원 감염내과), 김윤정(가톨릭대학교 서울성모병원 감염내과)

* 본 권고안은 2017년 6월 현재 국내 실정에 적합한 노출전 예방요법에 대한 기본적인 원칙을 제시하는 것으로서, 모든 대상자에 대해서 본 지침을 일률적으로 적용하는 것보다는 기본적으로 참고하되 각 환자의 여러 상황들을 고려한 의사의 최종적인 판단에 의한 진료가 중요함.

* 본 권고안은 개인적인 진료 및 교육 목적으로 활용될 수 있지만 상업적인 목적이나 진료 심사 목적 등으로 사용될 수 없으며, 어떠한 형태로든 다른 목적으로 사용하고자 하는 경우에는 제정위원회에 서면 요구서를 제출하여 서면 동의를 얻어야 함.

Received: August 7, 2017

Corresponding Author : The Committee for Guidelines for the use of pre-exposure prophylaxis for HIV of The Korean Society for AIDS

The Korean Society for AIDS, 806 Seocho Town Trapalace, 23 Seochoda-ro 74-gil, Seocho-gu, Seoul 06621, Korea

Tel: +82-2-3487-1755, Fax: +82-2-6499-1755, E-mail: kosa@kosais.or.kr

었다 [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 United States)는 가장 먼저 남성간 성 행위자를 위해 노출 전 예방요법의 잠정사용에 관한 가이드라인을 제정했다 [6]. 그 후 2012년에는 성행위가 활발한 이성커플 성인, 2013년에는 약물주사자를 위한 노출 전 예방요법의 잠정사용에 관한 가이드라인을 발표했으며, 2014년 정식으로 노출 전 예방요법에 관한 임상사용 가이드라인을 발표했다 [7, 8]. WHO는 2015년 노출 전 예방요법을 전 세계 에이즈 예방과 치료를 위한 중요 조치 중 하나로 제안하고 각국의 감염상황에 따라 가이드라인을 제정해 에이즈 감염 발생률이 연간 3%이상인 국가를 대상으로 노출 전 예방요법을 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 노출 전 예방요법의 대상, 추천 약제, 투여 방법, 시작 전 검사, 추적 관찰 검사, 예방요법에 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 노출 전 예방요법 지침을 개발하기 위한 지침 개발위원회를 구성하였다.

4. 문헌검색방법

본 임상진료지침 제정을 위한 체계적인 문헌검색 기간은 1995년 1월부터 2016년 11월까지로 설정하였다. 국외에서 출판된 문헌 검

색은 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, tenofovir였다. 체계적 문헌 검토와 전 세계 가이드라인도 검토하였고, 모든 참고 문헌도 조사하였다. 본 임상진료지침 권고안에서는 총 50개의 참고문헌을 인용하였다.

5. 핵심질문(Key Question) 설정 및 합의 도출 과정

국내 HIV 노출 전 예방요법 지침을 마련하기 위해 노출 전 예방요법의 대상, 추천 약제, 투여 방법, 시작 전 검사, 추적 관찰 검사, 예방요법에 대한 교육으로 분야를 나누었다. 핵심질문은 관련 문헌, 국외 진료 지침, 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(Table 1) [10].

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

Table 1. Strength of recommendation and quality of evidence for recommendation

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

계를 하는 여성트랜스젠더를 대상으로 시행한 무작위 이중맹검 대조연구였다[2]. TDF/FTC 매일 복용군은 위약대조군에 비해 100인년(person-year) 당 HIV 감염발병률이 44% 감소(95% confidence interval [CI]: 15-63)하였다. 예방효능을 위한 number need to treat (NNT)는 45명(95% CI: 32-131)이었다. 실험약을 꾸준히(≥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[11]. 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. 따라서 TDF를 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[12]. TDF/FTC를 매일 복용하는 방법 대신, 성관계 전후로 선택적으로 TDF/FTC를 복용(on demand)하는 방법을 사용한 경우에도 대조군에 비해서 100인년당 HIV 감염발병률이 86% 감소(95% CI: 40-98)하였다. 2016년 PROUD 연구는 영국에서 HIV에 감염되지 않은 고위험 MSM 544명을 대상으로 시행한 무작위 open label 대조연구였다[13]. 즉시 TDF/FTC를 매일 복용한 군은 12개월 후 지연시켜서 복용을 한 대조군에 비해서 100명/년당 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 예방법이였다[14]. 결론적으로 국내에서 PrEP은 복용 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 사용한 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[15]. HIV 여성 감염인으로부터 남성 비감염인 배우자가 1년 내 HIV에 감염 될 위험은 콘돔을 사용한 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[15]. 2012년 Partner PrEP 연구

는 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 100인년당 HIV 감염 발생률이 각각 75% (TDF/FTC군), 67% (TDF군) 감소하였다. 이 연구에서는 시험약 복용에 대한 복약 순응도가 98%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 [16]. 다만 엄격한 의미의 혈청학적 불일치 커플을 대상으로 한 연구는 아니었다. TDF/FTC 매일 복용군은 위약대조군에 비해 100인년당 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 [17]. 이 연구도 역시 엄격한 의미의 혈청학적 불일치 커플을 대상으로 한 연구는 아니었다. TDF/FTC 매일 복용군은 위약대조군에 비해 100인년 당 HIV 감염 발생률이 6% 만 감소($P = 0.81$)하여 의미가 있는 예방효능을 증명하지 못하였다. 이 연구에 참여한 사람 중 시험군의 약물 복용 순응도는 40% 미만이었던 것이 부정적인 연구결과와 관련이 있었을 것이라고 추정한다. 2015년 VOICE 연구는 남아프리카공화국, 우간다, 짐바브웨에서 HIV에 감염되지 않은 여성 5,029명을 대상으로 한 무작위 이중맹검 대조연구였다 [18]. 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 복용, 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 인공 수정, 감염인 배우자의 항바이러스제 치료와 비감염인 여성 배우자의 PrEP을 할 수 있다. 감염된 배우자가 항바이러스 치료를 성공적으로 유지하는 888쌍의 혈청학적 불일치 커플을 1,238 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 [19]. 영국에서

남성 감염인과 여성 비감염인 사이에 아이를 희망하는 혈청학적 불일치 커플을 대상으로 PrEP의 안정성을 평가한 소규모 연구가 있었다 [20]. 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 영향을 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 [21]. 아프리카에서 시행한 연구에서 TDF와 FTC/TDF의 노출 전 예방 요법이 위약과 비교하여 임신률이나 선천성 기형이나 사산을 증가시키지 않았다 [22]. 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. 태국, 방콕에서 2,413명의 약물 남용자를 대상으로 무작위 이중 맹검 연구를 통해 매일 TDF 300mg을 매일 경구 복용한 그룹의 안정성과 효능을 연구하였다 [23]. 추적 기간은 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 하나이다(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.

2,499명의 남성 동성 성접촉자를 대상으로 한 iPrEx 연구에서 1224명의 TDF/FTC 복용군에서는 36건의 감염이 발생하고 1217명의 위약군에서는 64명의 감염이 발생해 TDF/FTC 복용군의 상대적 감염 위험은 0.56 이었다. (95% CI 0.37–0.85) [2].

혈청학적 불일치 이성애자 커플을 대상으로 한 연구인 Partners PrEP 연구는 1,583명의 TDF/FTC 복용군과 1,589명의 TDF 단독 복용군을 1,586명의 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 1,219명의 혈청학적 불일치 이성애자를 대상으로 하였으며 601명의 TDF 단독 복용군에서는 9건의 감염이, 599명의 위약군에서는 24건의 감염이 발생하여 TDF 단독 복용군의 상대 위험은 0.38 (95% CI 0.17–0.79) 이었다 [16]. 2,411명의 IDU를 대상으로 한 BTS 연구에서 1,204명의 TDF 복용군에서는 17건의 감염이, 1,207명의 위약군에서는 33건의 감염이 발생하여 TDF 복용군의 상대 위험은 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/FTC를 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 있었지만[25], TAF는 TDF에 비해 점막내 tenofovir 농도가 낮은 것으로 나타났다 [26].

3) PrEP 약제의 용량과 용법, 투여 기간, 방법은?

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

HIV에 감염되지 않은 MSM 또는 여성트랜스젠더 1,603명을 대상으로 한 코호트 연구에서 PrEP 목적으로 TDF/FTC를 1주일에 4회 이상 복용한 경우 100인년당 HIV 추가 감염인은 0명이었다 [27]. 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 [28]. 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 [13]. 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 [16].

MSM 또는 여성트랜스젠더를 대상으로 주당 4회 이하의 TDF/FTC 투여 [27], 또는 성관계 전후 on-demand TDF/FTC 투여로도 HIV 감염을 예방하는데 효과가 있었다는 연구가 있다 [12]. 그러나, 여성의 질에서 충분한 예방적 약물 농도를 얻기 위해서는 1주일에 6회 이상의 투여가 필요하다는 약동학적 연구가 있다 [29].

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, 13, 16, 27, 30].

나노입자를 이용한 지속형 주사제가 PrEP 용도로 연구되고 있는데, 순응도 저하, 내성, PrEP 도중에 감염이 발생하는 경우(break through infection) 등이 문제될 수 있다 [31].

4) PrEP 시작 전 시행해야 할 평가와 검사는 무엇인가?

1. HIV Ag/anti HIV Ab combo assay를 시행한다(AIII). 처방 전 최소 1주간의 결과를 확인한다(AIII). 구강 검체를 이용한 신속 검사나 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/FTC로 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 노력뿐 아니라 PrEP의 시행을 보류하고 HIV 항체검사를 추적하고 필요시 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 [32]. 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 이에 대해 설명하여 이해를 얻어야 한다 [32]. 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 [32, 33]. HIV 검사 음성 결과를 받아 들이는 기간은 PrEP 처방 전 최소 1주간의 결과이다 [32]. HIV 검사 결과의 허용되는 종류는 혈액을 사용한 효소면역검사이며 구강검체를 이용한 신속검사는 민감도가 혈액에 비해 낮아 PrEP을 위한 검사 음성 확인으로는 받아들이지는 않는다 [32]. 환자가 구두로 이야기하는 결과나 신뢰하기 어려운 결과지는 받아들이지 않는다 [32]. 항체가 양성인 경우 HIV 감염인지를 확인하기 위한 확진 검사를 반드시 하여야 한다 [32].

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 [32]. 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 필요시 확진 검사를 하여야 한다.

(2) 신기능 검사

HIV 항체검사에 더하여 TDF/FTC를 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 [32]. 신장 기능이 eCrCl of ≥ 60 ml/min인 경우 TDF/FTC로 PrEP를 할 수 있다. eCrCl of < 60 ml/min 경우 TDF/FTC를 사용하지 않는다[32].

(3) 간염 검사

HBV 및 HCV에 대한 검사는 반드시 하여야 한다 [32]. B형 간염 항체가 없는 모든 대상자 특히 MSM은 B형간염 예방접종을 하여야 한다 [32].

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 선별검사서 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. PrEP을 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, 12]. 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 [34]. 가임기 여성에 대해서는 적어도 3개월 간격으로 임신 여

Table 2. Clinical follow-up and monitoring for HIV-uninfected person taking PrEP

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

HIV, human immunodeficiency virus; PrEP, pre-exposure prophylaxis; Ag, antigen; Ab, antibody

부를 반복해서 확인해야 한다(AIII).

여러 연구에서 tenofovir 기반 PrEP의 신기능 저하에 미치는 영향을 평가하였다. iPrEx OLE study에서는 1,225명의 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($P = 0.008$) [35]. 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($P = 0.91$) [35]. 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 [35]. 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 [35].

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 [36, 37]. 실제로, iPrEx trial과 CDC PrEP safety trial에서 PrEP 시작 후 초기 몇 개월 동안 1% 이내의 골밀도 감소가 발생했지만 더 이상의 감소 없이 안정

화되거나 정상 수준으로 회복이 되었으며, 1-2년의 관찰 기간 동안 골절의 발생 빈도는 증가하지 않았다 [38, 39]. 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[40]. 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).

6) PrEP 대상자에게 HIV 예방을 위해 교육해야 할 사항은?

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

(1) 복용 순응도의 중요성

PrEP에 대한 임상 시험에서 복용 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 [41]. 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 복용 순응도가 생각보다 매우 낮아질 수 있다는 것을 시사한다 [42]. 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 [43]. 이러한 연구들은 PrEP 대상자에게 순응도의 중요성에 대한 교육을 반드시 해야 한다는 점을 시사한다.

PrEP 복용 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 [44].

환자, 가족, 동료, 의사, 간호사, 약사 등이 대상자의 순응도를 높이기 위해 공동의 노력을 해야 한다 [45].

(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 [46]. 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 [14].

성병 클리닉에서 진료실에 들어오기 전 대기 공간에서 환자에게 짧은 비디오를 통한 예방 교육을 실시하는 것이 성병 발생율을 낮추었다는 보고가 있다 [47]. 또한, 대상자에 맞는 개별적인 목표를 설정하고 개인에게 맞는 위험 행동 감소 교육을 실시하는 것이 HIV 전파를 예방하는데 효과적이다 [48-50]. 미국의 5개 성병 클리닉에서 5,758명을 대상으로 진행된 무작위 대조군 연구에서 20분 정도의 개별 상담과 개별 맞춤 위험 행동 감소 중재가 성병의 발생율을 유의하게 낮추었다 [50]. 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 국

외에서 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 지침은 질병관리본부 정책연구용역사업의 지원을 받아 개발되었다.

본 임상진료지침 개발에 참여한 지침 개발위원회는 본 사업을 위한 정책연구용역사업 연구비 지원이 권고안에 영향을 미치지 않았음을 밝히며, 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.

References

- Hall HI, Song R, Rhodes P, Prejean J, An Q, Lee LM, Karon J, Brookmeyer R, Kaplan EH, McKenna MT, Janssen RS; HIV Incidence Surveillance Group. Estimation of HIV incidence in the United States. JAMA 2008;300:520-9.
- 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, Fernández T, Veloso VG, Buchbinder SP, Chariyalertsak S, Schechter M, Bekker LG, Mayer KH, Kallás EG, Amico KR, Mulligan K, Bushman LR, Hance RJ, Ganoza C, Defechereux P, Postle B, Wang F, McConnell JJ, Zheng JH, Lee J, Rooney JE, Jaffe HS, Martinez AI, Burns DN, Glidden DV; iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. N Engl J Med 2010;363:2587-99.
- 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, Nakkul-Joloba E, Twesigye R, Ngure K, Apaka C, Tamooch 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, Lin-

- gappa JR, Celum C; Partners PrEP Study Team. 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; Bangkok Tenofovir Study Group. 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; TDF2 Study Group. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423-34.
 6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 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 Control and Prevention (CDC). 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 Control and Prevention (CDC). 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 (WHO). Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327115/>. Accessed 10 November, 2016.
 10. Korean Society for AIDS. The 2015 clinical guidelines for the diagnosis and treatment of HIV/AIDS in HIV-infected Koreans. *Infect Chemother* 2015;47:205-11.
 11. 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.
 12. 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, Delaunay C, Suzan-Monti M, Loze B, Fonsart J, Peytavin G, Cheret A, Timsit J, Girard G, Lorente N, Préau M, Rooney JE, Wainberg MA, Thompson D, Rozenbaum W, Doré V, Marchand L, Simon MC, Etien N, Aboulker JP, Meyer L, Delfraissy JF; ANRS IPERGAY Study Group. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2237-46.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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* 2014;28:1521-9.
 16. 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; TDF2 Study Group. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423-34.
 17. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, Malahleha M, Owino E, 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; FEM-PrEP Study Group. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012;367:411-22.
 18. 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, Mâsse B, Grossman C, Rooney J, Schwartz JL, Watts H, Marzinke MA, Hillier SL, McGowan IM, Chirenje ZM; VOICE Study Team. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015;372:509-18.
19. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A, Asboe D, Viciano 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; PARTNER Study Group. 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.
 20. 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.
 21. 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 [abstract]. In: 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009 Sep 11-15; San Francisco, California (CA): Abstract H-917.
 22. Mugo NR, Hong T, Celum C, Donnell D, Bukusi EA, John-Stewart G, Wangisi J, Were E, Heffron R, Matthews LT, Morrison S, Ngunjiri K, Baeten JM; Partners PrEP Study Team. Pregnancy incidence and outcomes among women receiving preexposure prophylaxis for HIV prevention: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:362-71.
 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; Bangkok Tenofovir Study Group. 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.
 24. Kim HS, Choo DH. 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. Massud I, Mitchell J, Babusis D, Deyoungs F, Ray AS, Rooney JE, Heneine W, Miller MD, García-Lerma JG. Chemoprophylaxis with oral emtricitabine and tenofovir alafenamide combination protects macaques from rectal simian/human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2016;214:1058-62.
 26. Garrett KL, Cottrell ML, Prince HM, Skykes C, Schauer A, Peery A, Rooney J, McCallister S, Gay C, Kashuba A. Concentrations of TFV and TFVdp in female mucosal tissues after a single dose of TAF [abstract]. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2016 Feb 22-25; Boston, Massachusetts (MA): CROI; 2016. Abstract 102LB.
 27. 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 JE, Glidden DV; iPrEx study team. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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; iPrEx Study Team. HIV-1 drug resistance in the iPrEx preexposure prophylaxis trial. *J Infect Dis* 2014;210:1217-27.
 31. 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.
 32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States-2014: a clinical practice guideline. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>. Accessed 10 November, 2016.
 33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Re-

- vised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *Ann Emerg Med* 2007;49:575-7.
34. Knox DC, Tan DH, Harrigan PR, Anderson PL. HIV-1 infection with multiclass resistance despite preexposure prophylaxis (PrEP) [abstract]. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2016 Feb 22-25; Boston, Massachusetts (MA): CROI; 2016. Abstract 169aLB.
 35. Buchbinder SP, Liu AY. CROI 2016: hot spots in HIV infection and advances in HIV prevention. *Top Antivir Med* 2016;24:10-28.
 36. 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. *Clin Infect Dis* 2010;51:937-46.
 37. Yin MT, Overton ET. Increasing clarity on bone loss associated with antiretroviral initiation. *J Infect Dis* 2011;203:1705-7.
 38. 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.
 39. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, Liu A, McMahan V, Gonzales P, Ramirez-Cardich ME, Namwongprom S, Chodacki P, de Mendonca LM, Wang F, Lama JR, Chariyalertsak S, Guanira JV, Buchbinder S, Bekker LG, Schechter M, Veloso VG, Grant RM; Preexposure Prophylaxis Initiative Study Team. Effects of emtricitabine/tenofovir on bone mineral density in HIV-negative persons in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2015;61:572-80.
 40. Koblin B, Chesney M, Coates T; EXPLORE Study Team. 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.
 41. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, Buchbinder S, Lama JR, Guanira JV, McMahan V, Bushman LR, Casapía M, Montoya-Herrera O, Veloso VG, Mayer KH, Chariyalertsak S, Schechter M, Bekker LG, Kallás EG, Grant RM; iPrEx Study Team. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med* 2012;4:151ra25.
 42. 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 HIVAIDS Interventions (ATN). 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.
 43. Mutua G, Sanders E, Mugo P, Anzala O, Haberer JE, Bangsberg D, Barin B, Rooney JE, 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.
 44. 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 (1 Suppl 2):S91-8.
 45. Bodenheimer T, Laing BY. The teamlet model of primary care. *Ann Fam Med* 2007;5:457-61.
 46. Cassell MM, Halperin DT, Shelton JD, Stanton D. Risk compensation: the Achilles' heel of innovations in HIV prevention? *BMJ* 2006;332:605-7.
 47. Warner L, Klausner JD, Rietmeijer CA, Malotte CK, O'Donnell L, Margolis AD, Greenwood GL, Richardson D, Vrunegos S, O'Donnell CR, Borkowf CB; Safe in the City Study Group. Effect of a brief video intervention on incident infection among patients attending sexually transmitted disease clinics. *PLoS Med* 2008;5:e135.
 48. 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.
 49. Malotte CK. Brief risk-reduction counseling in clinical settings for HIV pre-exposure prophylaxis. *Am J Prev Med* 2013;44 (1 Suppl 2):S112-8.
 50. 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.

