

# 依非韦伦减量后对艾滋病病毒感染者的临床疗效及安全性研究

鲁婷, 谷晓易, 曹榆\*

重庆市铜梁区人民医院感染性疾病科, 重庆

收稿日期: 2024年5月28日; 录用日期: 2024年6月23日; 发布日期: 2024年6月30日

## 摘要

目的: 探究艾滋病病毒感染者减量使用依非韦伦(EFV), 联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片(TDF)、拉米夫定(3TC)抗病毒治疗后的临床疗效及安全性研究。方法: 自2022年01月~2023年09月我们招募重庆市铜梁区人民医院感染性疾病科门诊各28名艾滋病病毒感染者做为研究组和对照组, 以上参与者均连续抗病毒治疗1年以上。按服用依非韦伦用量分组, 2组均服用富马酸替诺福韦二吡呋酯片(TDF)、拉米夫定(3TC)的基础上联合使用EFV 400 mg为研究组, 联合使用依EFV 600 mg为对照组。监测联合TDF、3TC的基础上使用不同剂量EFV 1年后艾滋病病毒感染者CD4、病毒载量的变化, 及采用问卷调查的方式记录不良反应事件。结果: TDF、3TC联合使用EFV 400 mg和EFV 600 mg 1年后的研究组和对照组2组间以及组内比较, CD4细胞、病毒载量、淋巴细胞、肝功能差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。联合使用EFV 400 mg的研究组不良反应发生率显著低于EFV 600 mg组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 艾滋病病毒感染者改用减量后的EFV 400 mg联合TDF、3TC抗病毒治疗后可保持有效的病毒抑制以及机体免疫功能的恢复, 同时可减少不良反应事件的发生。

## 关键词

艾滋病病毒, 依非韦伦, 抗病毒治疗, 疗效, 不良反应

## Study on the Clinical Efficacy and Safety of Efavirenz Reduced Dose in HIV-Infected Patients

Ting Lu, Xiaoyi Gu, Yu Cao\*

Department of Infectious Diseases, The People's Hospital of Tongliang District, Chongqing City, Chongqing

Received: May 28<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jun. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Jun. 30<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 鲁婷, 谷晓易, 曹榆. 依非韦伦减量后对艾滋病病毒感染者的临床疗效及安全性研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 1515-1521. DOI: 10.12677/acm.2024.1461944

## Abstract

**Background:** Study on the clinical efficacy and safety of reduced dosage of Efavirenz (EFV) combined with tenofovir (TDF) and lamivudine (3TC) in HIV-infected patients. **Method:** From January 2022 to September 2023, we recruited 28 HIV-infected patients from the Infectious Diseases Department of Tongliang District People's Hospital of Chongqing as the study group and the control group, and the above participants were treated with antiviral therapy for more than 1 year. The two groups were divided according to the dosage of efavirenz. On the basis of Tenofovir dipifurate fumarate tablet (TDF) and lamivudine (3TC), EFV 400 mg was used as the study group and EFV 600 mg was used as the control group. The changes of CD4 and viral load in HIV-infected patients after different doses of EFV1 were monitored on the basis of combined TDF and 3TC, and adverse events were recorded by questionnaire survey. **Results:** There was no significant difference in CD4 cells, viral load, lymphocyte and liver function between the two groups and the control group after 1 year of TDF and 3TC combined with EFV 400 mg and EFV 600 mg ( $P > 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the combined EFV 400 mg group was significantly lower than that in EFV 600 mg group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The combination of EFV 400 mg with TDF and 3TC antiviral therapy can maintain effective viral inhibition and the recovery of immune function, However, patients receiving 400 mg EFV have reduced adverse events.

## Keywords

HIV, EFV, Antiretroviral Therapy, Efficacy, Adverse Events

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

世界卫生组织统计到 2021 年底全球现存活艾滋病病毒感染者/艾滋病患者(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) 3800 多万, 其中艾滋病病毒感染者 3840 万, 其中有 2870 万人正在接受抗病毒治疗(Antiretroviral Therapy, ART) [1]。我国 2021 年艾滋病诊疗指南指出初治患者推荐治疗方案为 2 种核苷类反转录酶抑制剂(NRTIS)类骨干药物联合第三类药物联合治疗, 第三类药物可以为非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTI) [2]。依非韦伦(Efavirenz, EFV)是第一代非核苷类反转录酶抑制剂, 也全球使用最广泛的非核苷反转录酶抑制剂之一, 用于治疗人类免疫缺陷病毒(HIV) 1 型感染[3], 中国推荐的治疗方案之一为富马酸替诺福韦二吡呋酯片(TDF)、拉米夫定(3TC)、EFV [2]。EFV 相关的不良事件, 最显著的是神经精神类不良反应事件的出现[4]-[7]导致服药者的不耐受, 导致中断服药的风险增加, 药物依从性欠佳, 最终可能存在病毒抑制情况欠佳。

2019 年世界卫生组织修订建议, 将 600 mg EFV 的使用仅归于特殊情况, 将 400 mg EFV 与 NRTI 骨干作为初治抗逆转录病毒艾滋病病毒阳性成人和青少年的唯一替代一线治疗方案[8]。该研究也有提出 TDF、3TC 和减量 EFV 的联合配方固定剂量组合(FDC)是批准用于治疗 HIV-1 感染的单片每日片剂[9]。国外这项多国、双盲、随机性研究表明在第 96 周 EFV 400 mg 与 EFV 600 mg 联合 TDF/FTC 作为初始抗艾滋病病毒治疗以及安全性差异无统计学意义[10]。我国也有相关研究就 EFV 400 mg 联合 TDF 和 3TC 作为初始抗逆转录病毒方案, 结果表明服用 EFV 400 mg 药物的患者表现出良好的病毒学和免疫学反应,

且不良反应比 EFV 600 mg 少, 400 mg EFV 在中国艾滋病感染患者中有效安全[11]。我国另一项研究进展也给予 EFV 剂量调整提供了一定的参考[12], 该研究评估 EFV 400 mg 对 HIV 感染患者的药效学。EFV 400 mg 联合 TDF 和 3TC 作为抗病毒方案, 持续 48 周。评估不同时间点的 EFV 浓度和 T 细胞亚群以及 HIV RNA 载量及神经精神不良反应。该研究表明使用含 EFV 400 mg 的药物的患者表现出良好的病毒学和免疫学反应且不良反应少于 EFV 600 mg。

EFV 400 mg 在中国未广泛使用, 目前中国 TDF、3TC 联合使用 EFV 400 mg 数据有限。该研究旨在评估中国艾滋病病毒感染者将 TDF、3TC 联合 EFV 600 mg 调整减量至 400 mg 后患者的临床疗效以及安全性的研究, 进而为更多的艾滋病病毒感染者提供调整用药剂量提供依据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 资料

选取 2022 年 01 月~2023 年 09 月在重庆市铜梁区人民医院感染性疾病科门诊就诊的 56 名艾滋病病毒感染者。随机分成研究组 28 名和对照组 28 名。本研究经重庆铜梁区人民医院伦理委员会批准(审批号: 2022-14)。符合《赫尔辛基宣言》的伦理准则。所有参与者均获得书面知情同意。

### 2.2. 纳入标准和排除标准

纳入标准为: 1) 诊断为 HIV 感染者; 2) 接受联合抗逆转录病毒治疗 12 个月以上; 3) 年龄  $\geq 18$  岁。主要排除标准为: 1) 不能规律服用抗病毒药物者; 2) 有精神类相关疾病; 3) 并严重系统性基础疾病(如痛风、糖尿病、高血压、慢性肾脏病、代谢综合征、恶性肿瘤等); 4) 哺乳期或者怀孕者。

### 2.3. 方法

所有参与者均接受 TDF 300 mg  $\times$  30 片(成都倍特药业股份有限公司) 300 mg/d、3TC 0.3 g  $\times$  30 片(石家庄龙泽制药有限公司) 300 mg/d 治疗。研究组联合 EFV 200 mg  $\times$  90 片(浙江华海药业股份有限公司) 400 mg/d; 对照组联合 EFV 600 mg  $\times$  30 片(上海迪赛诺生物医药有限公司) 600 mg/d 治疗。

### 2.4. 实验室检测

HIV-1 病毒载量均由我院送往重庆市公共卫生就诊中心统一检测, 定量限值为 20 copies/mL, 小于定量限制我们界定为 0 copies/mL。CD4 淋巴细胞检测采用美艾利尔(德国)技术有限公司 Pima Analyser 的 PIMA-D-008452 细胞仪, 血常规检测采用迈瑞公司全自动血液细胞分析仪 BC-7500 CS, 全自动生化分析仪检测采用西门子 ADVIA 2400。所有的试剂均为相应配套试剂。通过随访以问卷调查的方式对参与者自我报告不良反应事件。所有不良反应事件均按照国家药品监督管理局(2019 版)发布的量表进行记录和分级。

### 2.5. 统计学分析

数据以中位数四分位数范围(IQR)和数字(%)表示。分类变量采用连续变量的正态假设检验、卡方检验。未配对的连续变量采用曼-惠特尼检验 U(M), 配对资料采用威尔科克森符号秩检验。P < 0.05 差异有统计学意义。数据分析采用 SPSS (第 26.0.0 版, IBM, 纽约, 美国)。

## 3. 结果

### 3.1. 基本情况

研究组和对照组均 28 名艾滋病病毒感染者, 研究组 28 名艾滋病病毒感染者中位年龄为 56 岁(IQR: 42~66), 71.4% (20/28)的参与者为男性, CD4 细胞计数中位数为 428 cells/ $\mu$ L (188~579), HIV 病毒载量中

位数为 0 (0~0) copies/mL。对照组 28 名艾滋病病毒感染者中位年龄为 55 岁(IQR: 44~64), 67.9% (19/28) 的参与者为男性, CD4 细胞计数中位数为 372 cells/ $\mu$ L (260~579), HIV 病毒载量中位数为 0 (0~0) copies/mL。两组在实验开始时 CD4、病毒载量、血红蛋白、淋巴细胞、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**Table 1.** Basic situation of HIV-infected persons in two groups

**表 1.** 两组艾滋病病毒感染者基本情况

变量	组别		Z	P
	研究组(n = 28)	对照组(n = 28)		
CD4 (cells/ $\mu$ L)	428 (188~579)	372 (260~579)	-0.008	0.993
病毒载量(copies/ml)	0 (0~0)	0 (0~0)	-0.543	0.587
血红蛋白(g/L)	140 (140~160)	146 (135~163)	-1.008	0.313
淋巴细胞( $10^9$ /L)	1.62 (1.39~2.46)	1.65 (1.30~2.32)	-1.164	0.244
谷丙转氨酶 (U/L)	31.65 (19.85~60.43)	24.4 (19.63~28.40)	-1.426	0.154
谷草转氨酶(U/L)	31.65 (22.88~48.75)	26.4 (21.85~32.13)	-1.737	0.082
肌酐( $\mu$ mol/L)	62.5 (52.25~73.75)	61.5 (56.5~76.50)	-0.033	0.974

### 3.2. 两组治疗后 CD4 水平、病毒载量比较

治疗后, 研究组 CD4 水平、病毒载量、淋巴细胞、血红蛋白、肝功能、肌酐与对照组之间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2 及表 3。

**Table 2.** Comparison of CD4 level and viral load after treatment between the two groups

**表 2.** 两组治疗后 CD4 水平、病毒载量比较

组别	n	CD (cells/ $\mu$ L)	病毒载量(copies/ml)
研究组	28	412 (305~628)	0 (0~0)
对照组	28	424 (306~532)	0 (0~0)
Z		-0.508	-1.633
P		0.611	0.103

**Table 3.** Comparison of clinical data between the two groups after treatment

**表 3.** 两组治疗后临床数据比较

变量	组别		Z	P
	研究组(n = 28)	对照组(n = 28)		
血红蛋白(g/L)	141 (130~156)	146 (135~158)	-0.812	0.422
淋巴细胞( $10^9$ /L)	1.76 (1.34~2.20)	1.73 (1.26~2.07)	-1.196	0.442
谷丙转氨酶(U/L)	33.05 (17.03~47.1)	21.85 (18.95~30.83)	-1.164	0.248
谷草转氨酶(U/L)	28.1 (23.08~42.93)	25.45 (21.1~30.48)	-1.598	0.111
肌酐( $\mu$ mol/L)	63.5 (54.5~76.75)	59.5 (52~70.50)	-0.73	0.471

### 3.3. 两组组内治疗前后 CD4 水平、病毒载量比较

研究组组内比较, 治疗 1 年后 CD4 水平、病毒载量差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。对照组组内比较, 以上指标的差异均也无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

**Table 4.** Comparison of CD4 level and viral load before and after treatment between the two groups

**表 4.** 两组组内治疗前后 CD4 水平、病毒载量比较

组别	n	CD (cells/ $\mu$ L)		病毒载量(copies/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	28	428 (188~579)	412 (305~628)	0 (0~0)	0 (0~0)
对照组	28	372 (260~579)	424 (306~532)	0 (0~0)	0 (0~0)
Z			-1.070		-1.718
P			0.295		0.098

### 3.4. 两组不良反应发生情况比较

我们评估了艾滋病病毒感染者服用抗病毒药物后的不良反应。研究组的不良反应的总发生率为 25% (7/28)。其中最常见的不良反应为眩晕 14.286%，对照组的不良反应的总发生率为 53.57% (15/28)，最常见的不良反应仍为眩晕 35.714%，所有的不良反应都是轻度或中度，没有严重的不良反应事件发生。研究组不良反应发生情况显著低于对照组差， $P = 0.029$  ( $P < 0.05$ ) 差异有统计学意义。见表 5。

**Table 5.** Comparison of adverse reactions between the two groups of HIV-infected people taking antiviral drugs [n (%)]

**表 5.** 两组艾滋病病毒感染者服用抗病毒药物不良反应发生情况比较[n (%)]

组别	n	眩晕	头痛	失眠	多梦	皮疹	总人数
研究组	28	4 (14.286)	1 (3.571)	1 (3.571)	0	1 (3.571)	7 (25.00)
对照组	28	10 (35.714)	1 (3.571)	2 (7.143)	1 (3.571)	1 (3.571)	15 (53.57)
$\chi^2$							4.791
P							0.029

## 4. 讨论

在这项前瞻性研究中, 我们评估依非韦伦减量后对艾滋病病毒感染者的临床疗效及安全性研究。我们的研究表明 TDF、3TC 联合减量为 EFV 400 mg 的不良反应发生率显著减低, 但是临床疗效 CD4 变化情况以及病毒抑制情况方面均无显著差异。因此, 艾滋病病毒感染者在选择 TDF、3TC 联合 EFV 抗病毒治疗方案时可考虑将 EFV 调整为 400 mg。

有研究表明艾滋病病毒感染者服用 TDF、3TC 和 400 mg EFV 能有效地保持药物浓度以及病毒抑制情况[13]。虽然该研究的终点时间为 24 周。我们的研究终点时间为 1 年结果表明, 艾滋病病毒感染者服用 TDF、3TC 联合减量为 EFV 400 mg 的临床疗效方面 CD4 变化情况以及病毒抑制情况方面与联合 EFV 600 mg 无显著差异, 这与我国之前一些研究表明联合减量为 EFV 400 mg 与 EFV 600 mg 在 CD4 细胞计数的变化无差异, 也有相似的病毒抑制水平, 与该结果相一致[14]。我国的另一项研究显示联合 EFV 400 mg 抗病毒治疗 48 周后 CD4 水平低于 EFV 600 mg, 但病毒抑制是良好[11]。这种差异可能来源于治疗开



始时基线 CD4 水平的差异。这些结果均表明联合减量为 EFV 400 mg 临床疗效似乎未见明显的降低, 且抗病毒治疗的有效性。

艾滋病病毒感染者给予 TDF、3TC 联合 EFV 抗病毒治疗的安全性的数据有所报道, 川北医学院的一项研究包括 300 例 HIV/AIDS 成年患者, 均接受替诺福韦酯 + 拉米夫定 + 依非韦伦初始高效抗逆转录病毒治疗 12 个月后, 检测外周血中高精度 HIV 病毒载量、CD4+T 淋巴细胞计数等指标, 该研究显示替诺福韦酯 + 拉米夫定 + 依非韦伦该治疗方案针对 HIV/AIDS 能在短期内有效抑制患者血浆中 HIV 病毒复制, 明显提高 CD4+T 淋巴细胞计数并同时具有良好的安全性[15], 广西的一项研究关于 TDF、3TC 联合 EFV、TDF + 拉米夫定联合克力芝, 齐多夫定、拉米夫定联合 EFV3 种高效抗逆转录病毒治疗方案的疗效的研究, 发现 TDF、3TC 联合 EFV 有成本低、安全性高的优势[16]。但 EFV 减量后的研究报道仍较少。因此, 我们评估了 EFV 减量后对艾滋病病毒感染者安全性研究。EFV 常见不良反应有皮疹、头晕、恶心、头痛、乏力以及神经系统症状和精神症状其中包括眩晕、失眠、困倦、注意力不集中, 异梦、抑郁、自杀倾向、非致命的自杀企图、攻击性行为、偏执和躁狂等[7]。我们研究表明艾滋病病毒感染者联合减量后的 EFV 400 mg 不良事件的总体发生率为 25%, 显著减低对照组 53.57%。有相关研究也表明服用 EFV 400 mg 相比 EFV 600 mg 不良事件较少[17] [18]。但是各个研究的不良反应率存在着差异, 这种差异可能归因于联合抗病毒治疗的艾滋病病毒感染者主观感受不同。艾滋病病毒感染者联合服用 EFV 400 mg 抗病毒治疗无严重不良反应事件发生, 安全性良好。

本研究的不足: 1) 本研究为单中心研究; 2) 参与者数量较少, 且以男性艾滋病病毒感染者较多, 不能反映艾滋病群体的整体情况; 3) 本研究艾滋病病毒感染者无合并重大疾病或特殊合并症。对于特殊人群需要进一步探索, 以及希望后续通过增加参与者数量以及扩大参与者群体类别进一步观察 EFV 400 mg 对临床疗效以及安全性的影响。

本研究表明艾滋病病毒感染者改用减量后的 EFV 400 mg 联合 TDF、3TC 抗病毒治疗后可保持有效的病毒抑制以及机体免疫功能的恢复, 同时可减少不良反应事件的发生。

## 参考文献

- [1] WHO (2022) HIV/AIDS. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- [2] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版) [J]. 协和医学杂志, 2022, 13(2): 203-226. <https://doi.org/10.12290/xhyxzz.2022-0097>
- [3] Costa, B. and Vale, N. (2022) Efavirenz: History, Development and Future. *Biomolecules*, **13**, Article 88. <https://doi.org/10.3390/biom13010088>
- [4] 朱志强, 姜太一, 刘安, 等. 奈韦拉平和依非韦伦用于抗 HIV 治疗的长期疗效和安全性比较[J]. 中国艾滋病性病, 2014, 20(11): 809-811. <https://doi.org/10.13419/j.cnki.aids.2014.11.005>
- [5] 李爱新, 王爱芝, 李在村, 等. 依非韦伦更换为洛匹那韦/利托那韦后对 AIDS 病人睡眠障碍焦虑抑郁影响的初步研究[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(9): 784-787. <https://doi.org/10.13419/j.cnki.aids.2017.09.04>
- [6] 曹明雪, 黄琳, 封宇飞. 依非韦伦不良反应的文献分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(3): 31-35.
- [7] Ford, N., Shubber, Z., Pozniak, A., Vitoria, M., Doherty, M., Kirby, C., et al. (2015) Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated with Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **69**, 422-429. <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000000606>
- [8] World Health Organization (2019) Update of Recommendations on First- and Second-Line Antiretroviral Regimens. WHO Press.
- [9] Dubroq, G. and Rakhmanina, N. (2018) The Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Role of Fixed Dose Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate, Lamivudine and Reduced Dose Efavirenz (TLE-400) in Treating HIV-1 Infection. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **14**, 773-779. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1498840>
- [10] Carey, D. (2014) Efavirenz 400 Mg Daily Remains Non-inferior to 600 Mg: 96 Week Data from the Double-Blind,

- Placebo-Controlled ENCORE1 Study. *Journal of the International AIDS Society*, **17**, Article 19523. <https://doi.org/10.7448/ias.17.4.19523>
- [11] Xu, L., Peng, W., Song, X., Li, Y., Han, Y., Zhu, T., *et al.* (2021) Pharmacodynamics of Efavirenz 400 Mg in Treatment-Naïve Chinese Hiv-Infected Patients in a Prospective Cohort Study. *BMC Infectious Diseases*, **21**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05802-8>
- [12] 李辉, 曹应琼, 程亚光, 阮师漫. 依非韦伦 400mg 剂量进行艾滋病抗病毒治疗的研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(8): 903-906. <https://doi.org/10.13419/j.cnki.aids.2021.08.29>
- [13] Huang, W., Huang, C., Huang, S., Lin, S., Ou, S., Chen, Y., *et al.* (2021) Therapeutic Drug Monitoring Study on the Switch from Coformulated 600-mg Efavirenz, Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Emtricitabine to Coformulated 400-mg Efavirenz, Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Lamivudine among HIV-Positive Patients with Viral Suppression. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **54**, 944-951. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.06.010>
- [14] Xiao, J., Xiao, J., Liu, Y., Li, B., Zhang, L., Han, J., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Efavirenz 400 mg-Based Regimens Switching from 600 Mg-Based Regimens in People Living with HIV with Virological Suppression in China: A Randomized, Open-Label, Non-Inferiority Study. *International Journal of Infectious Diseases*, **117**, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.01.051>
- [15] 刘欢霞. HIV/AIDS 成年患者 TDF + 3TC + EFV 初始抗病毒治疗前瞻性队列研究[D]: [硕士学位论文]. 南充: 川北医学院, 2017. <https://doi.org/10.27755/d.cnki.gcbyx.2017.000005>
- [16] 梁辉勇, 丁亚, 彭小青, 等. 三种常用高效抗逆转录病毒治疗方案疗效的比较[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(19): 1998-2000, 2005. <https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2021.19.13>
- [17] ENCORE1 Study Group (2014) Efficacy of 400 mg Efavirenz versus Standard 600 mg Dose in HIV-Infected, Antiretroviral-Naïve Adults (ENCORE1): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Non-Inferiority Trial. *Lancet*, **383**, 1474-1482. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62187-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62187-X)
- [18] ENCORE1 Study Group, Carey, D., Puls, R., *et al.* (2015) Efficacy and Safety of Efavirenz 400 mg Daily versus 600 mg Daily: 96-Week Data from the Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Non-Inferiority ENCORE1 Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **15**, 793-802.