

## Under Iceberg's Tip

### Tissue T-Cell Analysis Represents Renewed Challenge to 'Tap and Drain' Orthodoxy

'Most comprehensive analysis'

One of the central tenets of HIV pathogenesis is that the virus causes a slow but progressive decline in CD4 T-cell counts. This decline is clearly evident in peripheral blood samples, but it is far more difficult to assess changes in the total CD4 T-cell population. It is estimated that only 2% of all CD4 T-cells are in the blood at any given time, making this a rather narrow window onto the body as a whole. Estimates of total body CD4 T-cell counts at different stages of HIV infection have been attempted—sometimes based on samples from lymph nodes in addition to peripheral blood—but there are many other inaccessible tissues where CD4 T-cells can reside. Richard Jefferys reports.

In order to try and evaluate virus-induced changes in total body CD4 T-cell counts more accurately, a group of German researchers employed an animal model of HIV infection. Thirty-two rhesus macaque monkeys infected with SIV (HIV's simian counterpart) were included in the study, and 11 uninfected monkeys served as a control group. Twelve infected macaques had to be

— continued on page 6 —

[AIDSvax arbitrary and *post-hoc* subset analysis, up close]

	"Non-white Non-Hispanic"	"Black"
N=	498	314
Infections, vaccine group	17	12 <sup>†</sup>
Infections, placebo group	9	4 <sup>†</sup>

<sup>†</sup>p= 0.01, CI= 30-84%; <sup>†</sup>p=0.02, CI= 29-93%

## Dinámicas de Cambio

### Puntos Claves Y Análisis del Informe TAG Sobre La Co-Infección Por VIH y VHC

\* \* \*

'Esfuerzos todavía retrasados'

\* \*

El preestreno rompecabezas del informe La Co-Infección por Hepatitis C /VIH (versión 2.0) de Tracy Swan, a ser distribuido esta primera, está ahora disponible como ambos folleto impreso y por telaraña. Su introducción al apoyo sobre tratamiento de la hepatitis C comenzó en la Alianza de Salud de Cambridge, una organización del servicio basada en Boston para usuarios activos y convalecientes de drogas intravenosas. Años posteriores, ella condujo programas sobre el tratamiento de hepatitis C y VIH para el Departamento de Salud del estado de Massachusetts. Actualmente, ella es un socio del

— sigue en la página 11 —

## Yin and Yang

### Yokohama, Vancouver, Twin Pacific Ports, Serve As Polar Opposites For Scientific Advances

'Everything about to change'

In a September 1996 report for the Washington Post, science writer Elizabeth Kastor observed, "Hope is a hungry thing, as easily fed by wishful thinking as by certainties" (WP 9/5/96). And so it was, in the fading light of one extraordinary summer, that hope grew fat gorging itself at the twin troughs of imprudent optimism and intoxicated scientific circumspection. While celebratory mobs stampeded aboard the Eradication Express, at least one curmudgeonly Cassandra denied himself a ticket to ride. Shouting obstreperously, "But where are the data?" at every turn, David Barr came perilously close to acquiring an Iris Long reputation as elocutionary broken record. Instead, he put his money where his (big) mouth was, up and left his comfortable post at Gay Men's Health Crisis, and devoted the next four years of his life to facilitating a joint effort of government and industry which promised to shed light on the prickly issues of long-term clinical care in HIV infection. And so, the curtain rises on that "Woodstock of AIDS conferences."

#### Yokohama

In the words of Mark Harrington, "Never have so many traveled so far

— continued on next page —

for so little.” At the last minute, I decided to stay home. We had rented a house in up-state New York, and I spent my time there. Yokohama produced little progress—either scientifically or politically. The ACTG 076 trial of AZT to prevent perinatal transmission was formally presented there, but everyone already knew the remarkable and unexpected results prior to flying half way around the world.

### Vancouver

Vancouver was lovely and the weather was great.

Despite my reservations about the treatment hype, there was no question that this was big news—not only the treatments but also the better understanding of how the virus affects the immune system, and the use of viral load testing in clinical practice. Everything was about to change.

The 1996 Vancouver conference was the Woodstock of AIDS conferences, the “eradication conference,” the promise and the glory. But I acted as the curmudgeon. I was nervous that the hype was premature, that we would allow our desperation to guide us and not push for more rigorous studies. I was shouted down everywhere. Even my closest colleagues had jumped on the eradication train.

I had spent the weeks leading up to the conference involved in a series of meetings led by the Keystone Center to discuss how the new drugs, diagnostics and understanding of the virus would affect our clinical research infrastructure. The meetings consisted of treatment advocates, representatives from the National Institutes of Health, the Food and Drug Administration, the Centers for Disease Control, academic research centers, Congressional representa-

tives, health care providers and insurers, and treating physicians.

We all seemed to agree that HIV clinical research would move into a new phase, requiring a more collaborative approach. Instead of focusing solely

## Stephen arrived in Vancouver with his dog Zoom in a bag, his hair dyed like a rainbow.

on drug development, we now had to conduct studies that tested the use of approved treatment strategies in large patient populations. The discussion was a good one, and in our final report we recommended creating a body that would continue the discussion to identify the emerging questions in optimizing HIV care and clinical research.

That body became the Forum for Collaborative HIV Research. And I left my job at GMHC after seven years and my home of 41 years to go to Washington, D.C. to start the project. The federal government and the pharmaceutical industry funded the project. It was started with the blessing of then Vice-President Al Gore, and was led by an Executive Committee that included representatives from industry, government, academia, health care provision, and the AIDS activist community. I ran the Forum for four years.

Once it was on its feet and had developed its agenda and a way of working, I felt it was time to turn it over to someone else. Also, I couldn’t stand being away from New York. So I left. And it is now quite healthy and productive in the hands of Dr. Veronica

Miller.

My concerns in Vancouver continued to drive my ideas for the Forum agenda. While the Forum was not successful in getting NIH and industry to conduct large studies examining when to start treatment and the effects of antiviral therapy over time, some progress in that area was made—especially through cohort studies. Meanwhile, the Forum focused its attention on the emerging difficulties in using the treatment regimen.

The Forum held the first meeting ever on treatment adherence, which produced a research agenda that guided HIV research funding. It held the very first discussion about fat redistribution and lipid abnormalities, and produced recommendations that led to multiple studies. It outlined the need for, and ways to develop, treatment education programs for physicians and patients (about how to use the new drugs effectively). The Forum also developed a plan for the federal government to provide treatment education for patients (some of which was actually implemented). The Forum developed the first agenda for “outcomes” research in HIV treatment.

Stephen Gendin arrived in Vancouver with his dog in a bag and his hair dyed like a rainbow. Laurie Garrett complained that he needed a shower, and she was not at all pleased to be seated directly in front of him on the British Columbia-bound 737. I spent a good amount of time with him there. I was lucky to have a really nice hotel room with a great view, and so we had a party there. I spent much of it talking with Stephen on the balcony. He was already pretty sick, and the drugs were coming along just in time.

— continued on page 4 —

---

## TAG at Ten: The Year 2000

- January      NIH workshops on long term effectiveness research, studies designed to look at “when to start” and switch HAART, and for long-term side effects.
- TAG hires Yvette Delph as new Antiviral Project Director. Completion of TAG’s *AIDS Vaccine Research at the NIH: A Critical Review*, by Gregg Gonsalves.
- February     NIAID Council/ARAC discuss long-term effectiveness research. *The Lancet* commissions Mark Harrington to write on the “when to start” controversy.
- March        Long-time activist Jon Ende dies in New York. TAG talks on “When to Start” at San Francisco AIDS Update, on STIs at European Community Advisory Board. First International HIV Pharmacology Workshop.
- April         Journalist Mark Schoofs wins Pulitzer Prize for his *Village Voice* “AIDS in Africa” series. Gregg and Mark meet with Zackie Achmat from South Africa’s Treatment Action Campaign (TAC) in New York City and start planning South African treatment literacy workshops. TAG/AmFAR New Targets Workshop, Dedham (MA)—designed by Gregg Gonsalves—focuses on potential new HIV drug targets.
- May          Philadelphia memorial service for long-time activist Kiyoshi Kuromiya.
- HIV immunologist Janis Giorgi dies of ovarian cancer.
- June         HHS Guidelines panel debates “When to start?” Moves reluctantly towards new, lower threshold of 350 CD4 cells/30,000 viral load. Publication of “Hit HIV-1 hard, but only when necessary,” by TAG’s Mark Harrington and Brown University’s Charles Carpenter in *The Lancet* (vol. 355/no. 9221). TAG founding director Peter Staley honored at AmFAR Ellis Island benefit. Michael Marco completes TAG’s *The Hepatitis Report*.
- July          TAG’s *Exploring the American Response to the Global AIDS Pandemic*, by Derek Link.
- Long-time activist Stephen Gendin dies of AIDS-related lymphoma.
- Treatment Action Campaign/Médécins sans Frontières (MSF) workshop on access to antiretroviral treatment, Durban. March for Global Treatment Access. International AIDS Conference, Durban, South Africa. Treatment activism is global now. Nelson Mandela closes the conference.
- September   FDA approves Abbott’s lopinavir/ritonavir (*Kaletra*).
- October      Second STI Workshop, Shaumburg (IL). Super-philanthropist Irene Diamond donates \$50,000 for the TAC/TAG workshops. FDA approves *Videx EC* (enteric coated ddl).
- November    Mark Harrington gives talk on “Brazil: What Went Right?” at 10th Annual Brazilian PWA conference, Rio de Janeiro. NATAF held in Dallas. United States Presidential election deadlock due to disputed Florida vote count.
- FDA approves Glaxo’s fixed-dose combo of abacavir, 3TC and AZT (*Trizivir*).
- TAC/TAG workshops held in Johannesburg, Durban and Cape Town, South Africa.
- December    Fourth annual Research in Action Awards honor activist and TAG board member Lynda Dee, NIAID Director Anthony S. Fauci, M.D., and Broadway Cares director Tom Viola.
- U.S. Supreme Court halts Florida recount, selecting popular vote loser G. W. Bush as President. FDA issues safety alert on unapproved goat serum AIDS treatment.

— continued from page 2 —

Stephen firmly believed in “Hit early, hit hard,” and by the time the protease inhibitors came along he was pretty much resistant to everything else. He was on multi-drug salvage therapy from day one of the HAART revolution.

Stephen created the phrase “barebacking,” which means deliberately not using a condom for anal sex. The whole issue created quite a firestorm, and Stephen was in the middle of it all. He was not advocating unsafe sex between HIV-positive and HIV-negative men; but rather, arguing for the importance of allowing people to make their own choices about the conduct of their sexual lives.

The issue started with a reasonable (and I would say, useful) discussion about sexual behavior. But it quickly became sensationalized and Stephen bore the brunt of it. His documentation of his own personal struggles with safer sex and with his illness were published in painfully blunt and self-exposing articles in *Poz* magazine.

### Geneva

The Geneva AIDS conference was the conference that felt more like a pharmaceutical trade show than any other. Part of this was the set up of the hall: You had to walk through the industry exhibition hall at least twice a day in order to get from the plenary lectures to the other auditoriums and poster exhibition spaces. I don't think the commercial displays have ever been more elaborate. The slogan of the meeting might have been “Bridging the Gap,” but there was actually not much of a bridge. It was really “Selling the Pills.”

Mark Harrington, Wafaa El Sadr and Eric Sawyer all made good pitches for broader treatment access, but the real

push for global access was not to begin for another year when ACT UP Philly and Health Gap began to push hard on Al Gore, Bill Clinton, UNAIDS and industry.

Geneva did pay attention to some of the emerging problems associated with treatment—particularly adher-

## The Geneva AIDS conference was the conference that felt more like a pharmaceutical trade show than any other.

ence. Treatment adherence was becoming a hot issue. Not only because it was causing large numbers of people to develop drug resistance, but also because the development of adherence services was a money maker for health care providers and community organizations—many of whom were looking for new things to do since so many of their clients no longer required the kinds of late-stage AIDS services they were accustomed to providing.

Adherence was the new “program.” Not that there is anything wrong with that, but it was a little odd to see so many community-based organizations jumping on the treatment education bandwagon with such a vengeance after being reluctant for so many years. We couldn't get them to push PCP prophylaxis, even though it probably saved more lives than ritonavir. But once they smelled a funding stream, they were all over it.

I had dinner with Stephen Gendin and his boyfriend, Hush, one night. Having moved to Washington, I hadn't seen Stephen in a while. He had been quite sick during that time. He was thin and gray. I knew he had had a hard a time. It was good to see him. During dinner, we spent a good

amount of time talking about his health. Hush watched over Stephen, and it seemed like things were good between them, if difficult.

The next day, Mike Barr and I had a long talk on the grass outside the conference center, where he told me that Hush had recently seroconverted, that

Stephen was the person who infected him, and that Hush was infected with a virus that was already resistant to every single drug—as was Stephen. Later, I would spend much time talking with Stephen about all this. He and Hush both

wrote long and personal articles in *Poz* magazine describing their experience, their unsafe sexual practices, and Hush's infection. †

*Next month: High-wire impostor Zulu drummers at Durban's Las Vegas style opening ceremony, scientists MIA in Barcelona, and a “growing sense of powerlessness.”*

**Now available at the TAG web site**  
[www.treatmentactiongroup.org](http://www.treatmentactiongroup.org)

*Working Meeting On An International Action Plan*  
by Mark Harrington

*Research & Policy Recommendations for HCV/HIV Co-infection*  
by Tracy Swan

*Coming, Going, Gone: The HIV Drug Development Pipeline*  
by Mike Barr

*SSITT Downer? The Swiss-Spanish Intermittent Treatment Trial*  
by Richard Jeffreys

*Report from the TB/HIV Co-infection Mobilization Workshop*  
by Mark Harrington

TAGline is also available as a portable document file (.pdf) for downloading and printing.

**Consensus Statement**  
**AIDSVAX Fails to Protect; VaxGen's Claims of Efficacy in Black and Asian  
Participants are Misleading and Premature**

24 February 2003

The undersigned community-based HIV/AIDS organizations are deeply concerned by today's presentation of data from the phase III clinical trial of VaxGen's HIV vaccine candidate, AIDSVAX. While the overall result demonstrates a clear and disappointing lack of efficacy, VaxGen has chosen to spotlight several subgroup analyses that were not part of the statistical evaluation described in the original trial protocol. Specifically, the company claims that the vaccine showed an efficacy rate of 67% in people categorized demographically as Black, Asian or "Other" and an even greater efficacy rate of 78% when results in Black participants were analyzed separately.

These results should be treated with extreme skepticism until subjected to a detailed, independent scientific evaluation.

We fear that VaxGen has deliberately emphasized these putatively positive findings (on the *CNN Financial News Network*, VaxGen CEO Lance Gordon described them as a "marvelous result"), while failing to emphasize that they are based on very small numbers of infections in a limited sample of participants. This may serve the commercial interests of the company, but it does a great and profound disservice to the HIV-affected communities who must now struggle to make sense of the press stories that the VaxGen release has generated.

**The Numbers Game: Reasons to Emphasize Uncertainty**

\* The smaller the sample size, the less certain the results. Among Black trial participants, there were 9 infections out of 111 placebo recipients compared to 4 infections out of 203 vaccine recipients. A small difference in these rates would erase the statistical significance of this finding. VaxGen strongly implies this result is meaningful by stating that there is a less than 2% possibility that it occurred by chance; however, that does not prove that the explanation lies with receipt of the vaccine.

\* When considered separately, differences in the infection rates between placebo and vaccine recipients among Asian participants and those categorized demographically as "Other" were not statistically significant. Only the arbitrary grouping together of these demographic categories with Black participants allowed VaxGen to claim a 67% reduction in infection rate "among ethnic minorities, other than Hispanic individuals" (VaxGen Press Release, 2/24/03).

\* Women in the trial experienced a lower infection rate than men, and women were over-represented among the non-White, non-Hispanic populations in the trial. A breakout of the trial results for women in the different demographic groups has not yet been presented.

While the desperate need for an HIV vaccine is clear, especially among the underserved communities that bear the brunt of the pandemic, hope cannot take flight on the gossamer wings of dubious subgroup analyses. It is critical that the scientific leads that may be contained in the VaxGen data are vigorously pursued, but the uncertainty associated with the results presented today must be clearly articulated.

We call on VaxGen to submit the findings to a panel of outside experts assembled by the National Institutes of Health for a full examination of the data and report to the public within 30 days.

— continued from first page —

euthanized during the study due to signs of AIDS, while the remaining 20 were sacrificed at various time points from 12-78 weeks after infection with SIV. Samples were taken from a total of 14 different body tissues, including six lymph nodes, the spleen, thymus, liver, lung, bone marrow, brain and intestine. The researchers calculated that, taken together, these tissues contain about 50% of the total number of T-cells found in a macaque. This represents the most comprehensive analysis of T-cell numbers in SIV infection conducted to date.

The most surprising result of the study was that, during the asymptomatic phase of SIV infection, the absolute numbers of both CD4 and CD8 T-cells were significantly *increased* compared to uninfected control animals. When T-cells in all the sampled tissues were added up, the total T-cell count was increased threefold in asymptomatic SIV-infected macaques compared to the uninfected controls. In the animals developing symptoms of AIDS, T-cell numbers in the blood were significantly decreased compared to the controls, but total body T-cell counts were similar.

Further analysis revealed that while T-cell numbers were further increased in most non-lymphoid organs compared to asymptomatic infection, counts declined in the lymph nodes, spleen and bone marrow. The most dramatic T-cell loss in macaques with AIDS was documented in the thymus, with 8/11 animals showing a decline in thymocytes (thymic T-cells) of an order of magnitude or greater. In contrast, the number of thymocytes was slightly increased in asymptomatic infection

compared to controls, although this difference did not reach statistical significance.

Focusing on CD4 T-cells, the researchers calculated the sum for all samples and found that numbers

**During asymptomatic SIV infection, total T-cell counts were found to be, on average, 3-fold *higher* in infected animals than in uninfected controls.**

increased from an average of 3.5 billion in uninfected macaques to 6.6 billion in asymptomatic SIV infection. In animals with AIDS the average total was 4.7 billion, but the increase compared to controls was not statistically significant and the authors note that “for ethical reasons, animals were sacrificed with the first signs of immunodeficiency. For this reason and especially in the light of a complete loss of thymocytes in these animals, it seems plausible that total CD4 counts would have dropped further.”

CD8 T-cells followed a similar pattern, although the increase in asymptomatic infection was even more dramatic, with counts rising from an average of 3.5 to 11.5 billion cells. Total CD8 T-cell counts in animals with AIDS were statistically indistinguishable from uninfected controls.

The research team acknowledges that these results were “completely unexpected” given the documented loss of CD4 T-cells from the blood in asymptomatic HIV infection. They believe the explanation lies in the combination of increased proliferation and redistribution of CD4

and CD8 T-cells that occurs in both SIV and HIV infections.

(To investigate the role of proliferation in this study, the expression of Ki67 (a cellular protein mainly expressed by proliferating cells) was assessed in T-cells from the various body compartments. An overall increase in turnover of 4-fold for CD4 T-cells and 12-fold for CD8 T-cells was seen in asymptomatic animals. In macaques with AIDS, CD8 T-cell proliferation remained elevated but CD4 T-cell proliferation returned to levels seen in uninfected controls.)

The implications of these data for models of HIV pathogenesis are also considered by the authors. They note that the famous “tap & drain” theory (proposed by David Ho) is not supported by their results, since it suggests that T-cell proliferation occurs in order to replenish cells that have been directly killed by HIV and thus would not explain an overall increase in total body T-cell counts or the increased proliferation of CD8 T-cells seen in this study.

Instead, the researchers believe that their data is more consistent with a model of chronic immune activation (most recently outlined by William Paul and Zvi Grossman in *Nature Medicine*), where the replication of HIV (and associated presence of HIV antigens in the lymph nodes) continually drives the proliferation of both CD4 and CD8 T-cells. Additionally, they point out that, “As immune activation induces trapping of T-cells in lymphoid organs and differentially influences the distribution of CD4 and CD8 T-cells, this model could also explain the altered distribution of lymphocytes found in the SIV-infected macaques.” †

---

## Diversiones Necesarias

### **La Conferencia de Boston Que Nunca Se Realizó—Y Otras Cuentos Lúgubres**

---

#### **Nodo linfático hace su debut**

---

*TAGline se acerco a su peripatético reportero internacional, David Barr, mientras él negociaba un curso peligroso alrededor de canales holandeses y por las rutas abandonadas de yardas de vía férrea del Mar de norte hacia un Berlín Oriental recientemente liberado. (Y, como es su costumbre, quizá ¿directo hasta Praga?) El numero penúltimo de su historia de la conferencia internacional sobre sida “irreverente, más basado en realidad que quizás se imagine, y medio-egoísta recuerdo con digresiones” sigue sin vergüenza hasta su fin.*

#### **Amsterdam**

Dos días antes de irme para la conferencia de Amsterdam, un hubo una manifestación en Times Square con mas de 25,000 personas que demandaban una mejor respuesta del gobierno acerca del crisis de sida. Yo la había organizado y dirigido, Unidos para Acción Contra Sida (“United for AIDS Action,” en ingles), una coalición de mas de 400 organizaciones sobre sida, los sindicatos, grupos de abogados, y iglesias. Fue realizado en unión con la Convención Nacional del partido democrática.

Unidos para Acción Contra Sida era un trabajo tremenda y tuvo mucho éxito, así que llegar a Amsterdam fue en él mismo un alivio magnífico. Amsterdam es un lugar maravilloso y las normas holandesas sobre sida son particularmente sanas. Pienso

que para muchos de los activistas, sentíamos como si estuviéramos en nuestro propio “césped.” Es cierto, el hecho estar allí el mismo fue una victoria—porque la conferencia debía ser realizado en Boston pero había sido trasladado a Amsterdam debido a protestas contra el EE.UU. sobre las normas de inmigración para personas VIH-positivo. El clima era magnífico, y fui en bicicleta todos los días al centro de la conferencia.

El discurso de Mark Harrington fue la cima de todo. Mark era capaz de presentar un agenda científico para la investigación de sida usando los resultados de la biopsia de uno de sus nodos linfáticos como una base para discusión. El mostró las diapositivas del nodo linfático, “atraca-do con virus” y articulo preguntas de investigación que se levantaron de las conclusiones de la biopsia. Era una mezcla brillante que unió la ciencia abstracta, la norma, y el personal. Pienso que, particularmente para muchos de los investigadores en la audiencia, esta combinación tenía mucho poder.

Para los activistas, era igualmente poderoso porque uno de “lo nuestro” hablaba acerca de la ciencia en una manera muy sofisticada. El discurso era muy bien recibida—con una ovación calurosa en pie. Por supuesto, el cuento subyacente es un poco más complicado, desde que Mark no había tomado realmente antes la prueba de anticuerpos para VIH. El había asumido que él fue infectado, pero no lo había averiguado en verdad. De vez en cuando, el verificaría el numero de sus células T, pero ese pedazo de información confirmatoria nunca fue entretenido.

Hasta 1992, muchos de nosotros alentábamos fuertemente que Mark haga la prueba. Entonces, en lugar

de ir al centro de la prueba (como todo los demás), Mark, en moda típica, fue al hospital San Luke/Roosevelt y pidió que Dr. Donald Kotler saque un nodo linfático y lo manda al laboratorio de Dr. Tony Fauci en Maryland. Entonces, su discurso en Amsterdam no era solo un análisis de su biopsia de nodo linfático, sino una revelación de su estado serológico de VIH—aunque la mayoría de gente no sabia esa parte del cuento. Drama queen...

Elizabeth Taylor causo su gran sensación anual en la conferencia.

(Se me olvidé mencionar su charla de la recepción AmFAR en la villa Toscana, donde ella dio mención especial a los activistas en la calle. Tuve la ocasión a hablar con ella, el sueno mojado de un hombre gay. Ella había decidido ir comprar joyas en el Ponte Vecchio. Esto resulto en tal tumulto que la policía tuvo que llegar. En San Francisco, la recepción estaba en el Postrio de Wolfgang Puck. Sra. Taylor hizo su primero apariencia después de un combate muy publicado y muy grave de la pulmonía. Tampoco ella no se parecía bien. El cabello estaba en el frenesí, aunque yo no piensa que eso era la pulmonía. Como siempre, ella habló bien y fuerte acerca de sida y la falta de una respuesta suficiente del gobierno.)

**E**n Amsterdam, la recepción de AmFAR estaba en la Bolsa, y Sra. Taylor llevaba un vestido hinchado, blanco e increíblemente desgraciado con pequeños lunares negros. La prensa se volvió loco en su rueda de prensa. Richard Elovich (de GMHC) logro acercársela y empezó a hablar acerca del cambio de aguja con ella. Ella era muy interesada y empezó hablar a la prensa acerca de esto. Ella y

— sigue en la próxima página —

— viene de la página anterior —

AmFAR han sido campeones para el cambio de aguja por muchos años. El gobierno de EE.UU. todavía no pone un centavo en lo que es probablemente la forma más eficaz de la prevención de VIH — salvo por la terapia antiviral para prevenir la transmisión de VIH desde madre a niño (MTCT, por sus siglas en inglés).

### Berlín

Amsterdam no era una conferencia de mojón, pero era revigorizaba. Berlín era un mojón, pero uno muy deprimente, una pastilla amarga a no tragar. Berlín señaló el desplome de la estrategia antiviral del tratamiento lo que el industria, la academia y la comunidad todo empujaban tan fuerte.

En Berlín, dos ideas centrales del corazón de la estrategia del tratamiento fueron refutadas. El primer era que el uso temprano de AZT sea benéfico. Esto no fue una sorpresa, como los resultados del estudio Concorde sólo mostraron lo que la mayoría de gente con sida habían aprendido de primera manera: la eficacia de la droga se agota rápidamente cuando se usa solo. La recomendación usarlo como monoterapia basado en una subida del conteo de células T era totalmente equivocado, y la gente que comenzaron AZT temprano sólo llegó a ser resistentes antes que la droga pudiera realmente aliviar los síntomas de la enfermedad y prolongar la supervivencia. La droga fue malgastado.

Pero nosotros lo sabíamos (mas o menos) antes de llegar a Berlín. El establecimiento de investigación y desarrollo de drogas había adelantado, empujando la noción de terapia de nucleosido doble -- o al

reemplazar la monoterapia AZT como un régimen inicial. Dos drogas serían mejor que una sola—y vencerían la posibilidad de resistencia. Los resultados del estudio ACTG 155 (un estudio que comparó monoterapia con AZT o ddC a la ter-

apia con ambas drogas) fueron destruido en Berlín, y el estudio mostró que las dos drogas no eran mejor que una sola para ayudar a gente con fracaso clínico en monoterapia con AZT. El bicho era todavía más poderoso que la droga.

Eso ya era tal deprimente. Lo que era aún más deprimente—e exasperante—era que NIAID y los investigadores envueltos en el estudio arreglaron sus informes sobre los resultados. En vez de presentar los resultados del análisis previsto, que mostró que la combinación de AZT+ddC como ineficaz, ellos presentaron un análisis sub estudio imprevisto y estadísticamente insuficiente que mostró, en uno de los grupos arbitrarios de células T, que pacientes en el grupo de dos drogas se terminaron “mejor” que los otros pacientes.

Esto era bazofia. Pero cuando llegué a Berlín, ya sabiendo los resultados del estudio y recogí una copia del comunicado de prensa de NIAID, sólo el análisis sub estudio era descrito -- una vuelta maravillosa acerca de los resultados positivos de estudio. Mis colegas y yo fuimos balístico. Estuvimos ya tan

decepcionados acerca de los resultados negativos, pero para tener que aceptar las mentiras era totalmente exasperante. Hablamos a la gente de comunicaciones en NIAID, que no tenían mucho a decir. Así fuimos directamente a Tony Fauci, que escucho nuestro concierne, concordado con nuestra posición, y ordeno que el comunicado de prensa sea reordenado para reflejar los verdaderos resultados del estudio.

Pues fuimos a la presentación de los resultados del estudio. dado por

Margaret Fischl. Antes de que el estudio jamás se haya terminado, Dr. Fischl digería, “Puedo decir cuál pacientes están tomando la terapia doble. Seguro que los sirve.” Dr. Fischl representó el mejor caso posible para la necesidad de los ensayos randomizados y cegados jamás en la historia de investigación clínica. Ella comenzó su presentación diciendo que ella presentaría los primeros datos que muestran la eficacia de la terapia doble. Ella empezó a presentar el análisis sub estudio post hoc, y todos nosotros explotamos.

Mark Harrington, Gregg Gonsalves, Derek Link y yo estábamos todos allí, y nos levantamos y comenzamos chillar que esto era total mentiras. Dr. Fischl se aturdió. Yo me levanté y fui al micrófono y empecé a gritar que ella no decía la verdad. Ella respondió y tuvo que admitir que los resultados previsto del estudio eran el contrario exacto de lo que ella presentaba. Seguimos gritando. La audiencia sabía que teníamos razón y empezó aplaudir a nuestros comentarios. Finalmente, todos caminamos

— sigue en la página 10 —

## Amsterdam no era una conferencia de mojón, pero era revigorizaba. Berlín era un mojón, pero bastante deprimente.



## TAG Cumpla 10: El Año 1999

- Enero Paul Corser se muere después una lucha de nueve años con sida. Aprobación para atovaquone (Mepron) de Glaxo para la prevención de la pulmonía de PCP. El muerto de Rod Sorge de ACT UP/Nueva York y activista sobre cambio de aguja.
- La conferencia de Retrovirus, Chicago. Beatrice Hahn presenta una charla sobre los orígenes del VIH en monos; exposiciones de Joe Sodroski sobre los lazos CD4/CCR5 VIH.
- Febrero Aprobación para gel de alitretinoína (*Panretin*) para carcinoma Kaposi.
- Marzo Aprobación para la prueba RPC ultra sensible de ARN-1 (Amplicor) de Roche. Sally Morrison viene a la junta directiva de TAG. El monumento de Paul Corser: oradores incluyen Mathilde Krim, Sally Morrison y Elizabeth Taylor. Reunión de TAG con Bristol Myers sobre el ddl una vez diario.
- Abril Aprobación acelerada para amprenavir (*Agenerase*) de Glaxo, su inhibidor de proteasa.
- Mayo Reunión de TAG con CDC en Sida internacionales, vacuna de asideros/el foro de microbicidas en Nueva York, y segundo Taller Internacional sobre la Terapia de Rescate, Toronto. Veronica Miller presenta (polémico) los datos del cohorte Francfort que sugieren que las interrupciones de droga pueden alentar el VIH resistente a volver al tipo “salvaje.”
- Reunión de activistas y la FDA sobre el Diseño de Ensayos Clínicos para personas con fracaso de tratamiento en largo plazo.
- En Toronto, Ben Cheng, Nikos Dedes, Linda Grinberg, Mark Harrington y el plan de Veronica Miller a primero taller sobre Interrupciones Estructuradas de Tratamiento (“STIs,” por sus siglas en inglés).
- Julio Resultados del estudio HIVNET 012 son publicados: nevirapina dada como una píldora a la madre en la entrega y uno al bebé reduce la transmisión de VIH por 45%!
- El comienzo de Taller Primero Internacional de STI, el Newton, Massachusetts.
- Agosto Después de cinco años trabajando con TAG, Director Antiviral de Proyecto Spencer Cox deciden reasumir sus estudios colegiales.
- Septiembre TAG testifica en una reunión auxiliada de NIAID (el Comité de Consejo Sobre Investigación de Sida; “ARAC” por sus siglas en inglés) sobre la investigación de la eficacia a largo plazo.
- El Director de NIH Harold Varmus renuncia para llegar a ser presidente del Centro del Cáncer al Centro Medico Sloan Kettering de Nueva York.
- Noviembre Vista sobre la aprobación para adefovir (*Preveon*) de Gilead como un antirretroviral. TAG recomienda contra la aprobación, así como el Grupo Europeo del Tratamiento para Sida y la FDA. el Comité de Consejo sobre Drogas Antivirales (AVDAC) hace él mismo: por un vota de 13-1. (En un dosis mas bajo, la droga será aprobada luego para el tratamiento de hepatitis B

fuera de la sala.

Dejamos el sitio de la conferencia y comenzamos caminar hacia la calle. Estuvimos entusiasmados. Por una parte, nosotros fuimos estimulados por nuestros gritos y la respuesta buena de la audiencia, sintiendo que habíamos prevenido el éxito de la presentación falsa. Y estábamos enojados.

Pero fuimos deprimidos también, porque sabíamos que estas noticias señalaron un tiempo muy oscuro para nosotros, nuestros amigos, y para personas con sida. La estrategia del tratamiento que era promovida tan pesadamente por la industria, sobre lo que la infraestructura clínica de investigación se había construido, la estrategia para lo cual nosotros como activistas de tratamiento habíamos empujado tan fuerte para obtener acceso temprano, la estrategia que ofreció la esperanza a gente con VIH alrededor del mundo, había justo despedido.

Seguimos caminando hacia la calle abajo, parloteando acerca de tan atroz era la presentación y tan enojado estábamos, y tan contento estábamos con nuestro desempeño. Fuimos entusiasmados realmente y necesitamos calmarnos. Caminamos al este parque, y había esta área abierta, grande y cubierta de hierbas repleta de alemanes desnudos tomando sol. Era apenas abajo un bloque del centro de la conferencia y había todo esta gente desnuda echándose en el césped. Eramos un poco avergonzados, nos sentamos, y comenzamos a relajarnos, la escena excepcional capturando nuestra atención y nos tomando lejos de la escena que acabamos de montar.

La presentación de los resultados del estudio ACTG 155 fue un incidente cambiante de mi vida. Las noticias no sólo estaban deprimente para mi vida personal, pero también la profesional. Sentía que había aprendido una lección importante, lo que es como un activista de tratamiento, lo

## Dr. Fischl representó el mejor caso posible para la necesidad por ensayos randomizados y vendados jamás en la historia de investigación clínica.

más grande posible, tengo que permitir que los resultados del estudio determinen las posición de normas que yo sostengo y para lo cual yo abogo. Mis esperanzas y sueños y temores no deben guiar para lo cuales abogo.

Yo era tan responsable como cualquiera a empujar para el acceso y el uso tempranos de ambos mono- y el tratamiento doble. Pero esa recomendación era prematura, nunca basada en datos confiables, y se acabo por no sólo estar equivocado, pero para empeorar la situación para decenas, quizás centenares de miles de gente. ¿Cuántas gente ha seguido las recomendaciones para el uso temprano de tratamiento y llegó a ser resistente a las drogas antes de jamas enfermándose? ¿Cuántas gente ha sufrido de los efectos secundarios debilitantes sin que obtengan cualquiera beneficia de las drogas?

La Dirección de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas en ingles) permitió las indicaciones excesivamente anchas ser aprobadas y nunca ser llevadas hasta el fin muy solicitados esos estudios vendiendo del poste se llevaron a cabo. Los

INS hizo el camino en desarrollar recomendaciones para el uso temprano de drogas sin la planificación apropiada de los estudios clínicos para determinar si esas recomendaciones tuvieran razón. La industria promovió tratamiento temprano a los médicos como los pacientes. Y activistas de tratamiento, inclusive yo mismo, empujaron fuerte para alcanzárselo. Nuestras organizaciones de la comunidad enseñaron a sus clientes a comenzar el tratamiento temprano. Todos nosotros no alcanzamos nuestra responsabilidad de ver la investigación hecha, en lugar nosotros permitió que nuestro sentido de desesperación y el deseo tener éxito nos engañaron.

Lo peor de todo, la mayor parte de esos implicado no aprendieron nada de su error pero, en lugar, lo repitió una y otra vez: primero y lo más clínicamente con 3TC; por otro parte, con saquinavir y el resto de los inhibidores de proteasa.

Las pautas del tratamiento que salieron después de la aprobación de proteasa una vez más empujaron para el tratamiento temprano. Los investigadores responsables de diseñar y conducir los estudios clínicos aprendieron cuando comenzar el tratamiento eran los abogados más agresivos para pautas que recomendaren el tratamiento temprano. Con esas pautas los estudios serian imposibles para llevarse a cabo. Ahora sabemos que las recomendaciones estaban equivocadas.

Regresé de Berlín desmoralizado y deprimido. Sabía que hubo poca esperanza para ofrecer a los clientes que vierten a las salas GMHC. Dejé el departamento de la norma de GMHC y giré mi atención al desarrollo de programas sobre la

— viene de la página anterior —

educación del tratamiento para ellos. Sentía que para alguna vez nuestra mejor defensa sería la profilaxis y tratamiento de infecciones oportunistas. Y enseñar acerca de estas opciones, particularmente Bactrim, quizás sea apenas la cosa más importante que yo pudiera hacer.

Entonces empecé desarrollar talleres sobre tratamiento, programas consejo, y hojas de hechos acerca de tratamiento. Además, iba continuar abogar para el desarrollo de nuevas drogas y una investigación clínica más responsable. Y así como vi tantos amigos, colegas, y clientes se enferman y mueren, vi también mi propia propio conteo de células T cayó bajo de 200, mi energía disminuye, y mi salud comienza a empeorar. En 1995 comencé a considerar dejar trabajar y aprovecharme de la pensión por incapacidad laboral. Yo nunca me imaginé que, sólo tres años después de Berlín, habría otra revolución en el cuidado de sida. Teníamos mucha suerte—o, por lo menos, la teníamos algunos.

Una noche en Berlín, Mark Harrington, Gregg Gonsalves, Derek Link, Simon Watney y yo fuimos a cenar en la cima giratoria de la torre de telecomunicaciones. Todos estaban de buen humor. Había una foto tomada de todos nosotros que se sentía encima del ordenador de mi compañero de piso por años. †

*En el próximo número: El Schaden de Berlín rinde a la Freude de Vancouver, pero sólo después de una gira derrochadora por Japón y una decisión de recortar a la mitad la frecuencia de la conferencia internacional de sida.*

— viene de la primera página —

*grupo Community Constituency de la Red Clínica sobre Investigaciones Clínicas de VIH como representante al comité auxiliado sobre enfermedades del hígado como del comité sobre la Investigación de la*

## La mejor terapia actual para la infección de hepatitis C (interferón pegilado en combinación con ribavirina) falla por lo menos una mitad de aquellos que la toman.

*Inmunología. Una introducción de su informe y análisis muy esperado aparecen abajo.*

La epidemia desplegable de la infección de hepatitis C (VHC) es un problema grave y creciente. Unos 170 millones de personas alrededor del mundo están infectadas. En los estados unidos, por lo menos 4 millones de gente han sido expuestos al virus de la hepatitis C, y 2.7 millón de ellos han desarrollado el estado de la infección crónica. Las personas crónicamente infectadas pueden permanecer asintomáticas, progresar lentamente hacia enfermedad mas grave del hígado, mantenerse cicatrizado moderado del hígado o desarrollar el daño grave del hígado, tal como carcinoma o cirrosis hepatocelular.

El daño del hígado por de la virus hepatitis C ha llegado a ser la causa principal para el transplante del hígado en este país. Y 10-12 miles de personas mueren cada año por la enfermedad del hígado de la etapa avanzada. Es cierto que la infección de hepatitis C es un problema severo para personas seropositivas por el VIH. Hasta un cuarto de personas con VIH en los EE.UU. puede ser co infectadas con hepatitis C. La progre-

sión de hepatitis C se acelera en individuos seropositivos por VIH, y la enfermedad del hígado de la etapa avanzada ha llegado a ser una causa delantera de la muerte en personas con VIH.

El estado actual de investigación sobre la infección de hepatitis C se retrasa lejos atrás lo de VIH. Por ejemplo, todavía no es posible crecer virions contagiosos de hepatitis C en una cultura del tejido. Todavía no hay ningún modelo animal adecuado para la infección de hepatitis C ni para la enfermedad.

Estos límites han gravemente estorbado la comprensión del ciclo réplica del virus así como el desarrollo de nuevos tratamientos. La mejor terapia actual para la infección de hepatitis C (interferón pegilado en combinación con ribavirina) falla por lo menos una mitad de aquellos que la toman, y la

— sigue en la próxima página —

**Disponible al nuestro sitio Internet**  
[www.treatmentactiongroup.org](http://www.treatmentactiongroup.org)

*Working Meeting On An International Action Plan*  
por Mark Harrington

*Research & Policy Recommendations for HCV/HIV Co-infection*  
por Tracy Swan

*Coming, Going, Gone: The HIV Drug Development Pipeline*  
por Mike Barr

*SSITT Downer? The Swiss-Spanish Intermittent Treatment Trial*  
por Richard Jeffreys

*Report from the TB/HIV Co-infection Mobilization Workshop*  
por Mark Harrington

TAGline está también disponible como fichero de documento portátil (.pdf) a transferir por teleproceso e imprimir.

— viene de la página anterior —

amplitud y severidad de los efectos secundarios pudieran afectar gravemente la calidad de vida a pacientes, la adherencia, y así como la oportunidad para un resultado adecuado. Obviamente, se necesitan tratamientos mejores.

Aunque millones de norteamericanos estén infectados y al riesgo para la progresión a la enfermedad grava, no hay ninguna infraestructura federal para coordinar la educación, la prevención, el cuidado, y el tratamiento para la infección de hepatitis C. La falta de un plan comprensivo para reducir la incidencia de hepatitis C— particularmente algo para ampliar acceso a jeringas estériles—significa que los programas existentes sobre prevención tienen un impacto dispersado y limitado. A muchos individuos les falta acceso al tratamiento caro para la hepatitis C, incluso los infrasegurados y no asegurados, mientras tantos Programas de Ayuda para Drogas de Sida (ADAPs, por sus siglas en inglés) son, en la mayoría de los casos, incapaces de agregar el cuidado costoso para hepatitis C a sus carteras ya sobrecargadas. Los presos, entre quienes hepatitis C ya esta endémica, han tenido que recurrir al pleito a obtener el tratamiento. Las proyecciones sobre la morbilidad y la mortalidad relacionada de individuos mono- y co-infectados por VHC/VIH pronostican un aumento significativo en costos de asistencia

médica, en la enfermedad, y en la pérdida de vida sobre los próximos veinte años. El tiempo de tomar acción para cumplir los espacios en la investigación y las normas es ahora.

El primero informe sobre hepatitis C de TAG, escrito por Michael Marco y Jeffrey Schouten, publicado en julio de 2000, fue escrito para ofrecer a los individuos afectados, clínicos, científicos, abogados y creadores de normas una detallada vista general de hepatitis C y la co-infección por VHC/VIH. El informe concluyó por un conjunto de recomendaciones sobre la investigación y las normas.

En la primavera de 2003, TAG publicará una nueva versión de su *Informe Sobre La Co-Infección por VHC/VIH* que incluirá un conjunto de recomendaciones revisadas y ensanchadas sobre la investigación y las normas de la co-infección por hepatitis C y VIH, programas de prevención y el estado de cuidado. Estas recomendaciones han sido desarrollado según una revisión comprensiva de la literatura de más de 500 papeles de revistas científicas, sumarios de conferencias sobre la hepatitis C, pautas actual del tratamiento, y entrevistas con médicos, investigadores, personas infectados, peritos sobre la reducción de daño, educadores de salud, oficiales sanitarias, así como activistas y abogados de ambas la hepatitis C y el VIH.

La voz creciente de abogados sobre

hepatitis C y la atención dada por activistas de VIH sugieren que es el tiempo para una amplia coalición para empujar un agenda comprensivo sobre investigación y acceso aumentado al tratamiento. Con estas recomendaciones, TAG espera ensanchar el diálogo y la colaboración entre activistas, creadores de normas, científicos, abogados y, especialmente, los individuos viviendo con la infección por hepatitis C y el VIH. †

TAGline is published monthly by the Treatment Action Group (TAG), a 501(c)(3) non-profit treatment advocacy organization in New York City.

**Editor**

Mike Barr

**Translation**

Jesús Agúais

**Board of Directors**

Barbara Hughes  
*President*

Laura Morrison  
*Secretary/Treasurer*

Lynda Dee, Esq.  
Richard Lynn, Ph.D.  
Alby P. Maccarone, Jr.  
Sally Morrison  
Mark O'Donnell  
Bruce R. Schackman, Ph.D.  
Gregory Thompson

**Founding Director**

Peter R. Staley

**Executive Director**

Mark Harrington

**Basic Science Project Director**

Richard Jefferys

**Antiviral Project Director**

Rob Camp

**Administrator**

William Berger

**Honorary Board of Advisors**

Arthur J. Ammann, M.D.  
Constance Benson, M.D.  
Ross Bleckner  
David Caddick  
Barry Diller  
Matthew Epstein  
Judith Feinberg, M.D.  
Harvey V. Fineberg, M.D., Ph.D.  
Elizabeth Glaser (*In memoriam*)  
Margaret A. Hamburg, M.D.  
David D. Ho, M.D.  
Michael Isbell, Esq.  
Donald Kotler, M.D.  
Mathilde Krim, Ph.D.  
Susan E. Krown, M.D.  
Jonathan M. Mann, M.D., M.P.H. (*In memoriam*)  
Michael Palm (*In memoriam*)  
James G. Pepper  
William Powderly, M.D.  
Joseph A. Sonnabend, M.D.  
Timothy J. Sweeney  
Tommy Tune  
Urvashi Vaid  
Simon Watney

**Treatment Action Group**

611 Broadway, Suite 612  
New York, NY 10012  
Tel. (212) 253-7922  
Facs. (212) 253-7923  
E-mail: tagnyc@msn.com  
www.treatmentactiongroup.org

## Would you like to continue receiving TAGline?

A one-year subscription is \$30 for individuals, \$50 for institutions.  
Send your check, payable to TAG, to us at:

**Treatment Action Group (TAG)**  
**611 Broadway, Suite 612**  
**New York, New York 10012-2608**

(If you have previously sent TAG a donation of \$30 or more, we would like to thank you with a complimentary one-year subscription.)