

Shreds of Evidence

Shudda, Cudda, Wudda. Reevaluating the Treatment Revolution After the Fall

‘Six years of lost data’

David Barr revisits the changes to the federal when-to-start recommendations announced earlier this year and urges us to consider both the roots and the ramifications of this extraordinary development. While acknowledging the predicament of a Monday morning quarterback, his words are frank and hard-hitting. “How many people have only suffered from the side effects of treatment—and not from HIV infection?” he asks. And “where is the research infrastructure to study this chronic, if not quite manageable, disease?”

Where is the outcry from AIDS advocates following the recent change in the U.S. government’s adult HIV treatment guidelines? The guidelines panel sponsored by the National Institutes of Health (NIH) changed its recommendation from starting antiretroviral therapy at T cell counts below 500 to waiting to start until T cell counts fall below 350. New British guidelines have gone even further, recommending treatment not start until T cell counts fall below 200.

These changes are based on two cen-

- continued on page 6, col. 3 -

Investigational New Drugs Currently
Being Tested in Humans, by Class

Nucleoside RTI	3
Non-nucleoside RTI	7
Protease inhibitor	4
Fusion/binding inhibitor	5
Cellular factors inhibitor	4
Other	2
Total	25

Economía de Drogas

Renegado Antiretroviral Lucha Contra La Moda Con Dúo Didanosina, Apuestando Su Futuro En Barreras Genéticas

* * *

‘Monoterapia enforzada’

* *

Cuándo se pertenece a la gerencia de una infección fatal como el VIH, se ha dicho que la auto-experimentación dirige rara vez al conocimiento. Los otros en este condición son rápidos a indicar que esos enfoques del tratamiento corriente son todo apenas un experimento grande, de todos modos. Los fines opuestos de una correspondencia autoritaria, aparecerían: “No haga nada sin la evidencia clínica sólida para apoyarlo”—y el imprimátur sagrado de algún cuerpo burocrático omnisciente, van los pensamientos del primer campo. “Rebusca todo que hay saber, sigue lo que dicen sus instintos, y haga todo qué pueda

- sigue en la página 10 -

Down the Pike

Argentina IAS Snoozer Prompts Systematic Review of Drug Pipeline

‘Underwhelmingly innovative’

The International AIDS Society inaugurated its new program of summer research meetings with a sleeper of a gathering in the southern hemisphere port city of Buenos Aires. Mark Harrington attended on behalf of TAG and sifted the new from the old to prepare this report for TAGline.

At midwinter in Buenos Aires the Adays are short and the weather is cool, like summer in San Francisco. Here the International AIDS Society (IAS) has decided to initiate its pathogenesis and treatment conference, which will take place every other year. Thus the IAS is setting up an international counterpart to the Retrovirus conference. Cleverly, however, virtually the entire leadership of that meeting has been invited—so as not to appear that the two are in competition.

In an attempt to demonstrate their commitment to conducting meetings in developing countries, the IAS organizers chose Argentina for the first meeting of its kind. Now Buenos Aires is not exactly Durban, and the next two summer IAS meetings are

- continued on next page -

slated for Barcelona (2002) and Paris (2003).

Buenos Aires is essentially a first world city within a third world country. Mired in recession with no turn around in sight, the country's fate appears to be in the hands of the International Monetary Fund, which is to say, U.S. Treasury Secretary Paul O'Neill, U.S. President George W. Bush and a handful of big lenders at Citibank, Bank of America and J.P. Morgan/Chase. Local newspaper headlines are filled with ominous warnings of imminent collapse, while those Argentines with the opportunity scramble to spirit their pesos into dollars and their dollars out of the country, before the nearly inevitable devaluation—and default. Each new refinancing buys only a few more months of hardship and uncertainty.

Still, the IAS meeting opened with great pomp at a conference center conveniently located under a noisy jetway, where every five minutes another plane took off with a great roar. The introductions were flowery, extensive and bilingual. The presentations contained more than a bit of *data vu*.

Hit even harder

David Ho treated us to a review of the highlights of his work on viral dynamics over the five years since Vancouver. In doing so he proved that, as Prince put it on a song from 1990's *Graffiti Bridge*, there is indeed joy in repetition. At the end of his talk he showed us that a five-drug regimen consisting of lopinavir/r with 3TC, efavirenz and tenofovir can accelerate the first phase of viral decay from fourteen days (seen with AZT/3TC/ritonavir back at Vancouver) to just seven days. It's too soon to say whether this regimen will accelerate

the second phase of decay, which David attributes to virus produced from macrophages.

It's remarkable how little research has been done in this second compartment. Macrophages are terminally dif-

Short-cycle structured intermittent therapy appears to preserve antiviral efficacy while reducing toxicity.

ferentiated and found in tissue, not blood, and thus harder to sample than the latently infected CD4 T cells about which so much has been made. Maybe the five drug regimen will also curtail the second and third phases of viral decay. If so, perhaps we need take HAART (without a single slip up) for just thirty years, not sixty, in order to eradicate HIV. What fun.

Hit even later

Next Julio Montaner, updating us on the British Columbia HIV cohort, showed that baseline CD4 cell count has an immediate impact on hospitalization, AIDS, and survival, where a baseline CD4 count below 200 is bad and one below 50 very bad indeed.

Adjusting for adherence, however, shows that people starting with a CD4 count below 50 who were highly adherent—about two-thirds of them, unlike groups at higher levels, who may have been less motivated—had survival results virtually indistinguishable from those entering with higher CD4 counts. So you can indeed rescue individuals even with quite low CD4 counts. (This we knew from the Merck 060 study in 1996, but it's nice to have it corroborated.) John Mellors just hates this data,

although it doesn't in the least undermine the prime lesson from his analysis of the prognostic level of viral load from banked 1985 Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) blood samples.

The Mellors data showed that viral load shortly after infection strongly predicts rate of CD4 cell loss and hence rate of disease progression. The Montaner data show that in the short term, CD4 count, especially at low levels, is more predictive of clinical disease than is viral load. Montaner cautioned that differences may appear over longer periods of fol-

low-up. These data don't prove that it's better to start later, but neither do they support the notion of hitting earlier than 200 CD4 cells. (That shredding sound? That's five years of misguided guidelines being ripped to pieces.)

Hit intermittently

Tony Fauci kicked off the conference proper with an update on long cycle (60 days on, 30 days off) and short cycle (7 days on, 7 days off) structured intermittent therapy (SIT), with data on the latter out to 32 cycles (64 weeks).

The long cycle was less than optimal since viral load rebounded, did not always decline below detection after retreatment, and in some cases appeared with signs of reduced susceptibility to drug.

The short cycle SIT, out 32 cycles, looked pretty good. Ten people who had achieved good viral control enrolled and switched from their prior regimens to d4T/3TC/indinavir/ritonavir twice daily. Their median pre-HAART CD4 count was 406 and before the short-cycle SIT was 786. The median pre-HAART viral load was 55,000; the median pre-study was

<500. Two of the ten went off study (one after rebounding), while the other eight are all still being followed with good viral control. (One participant had a viral blip, but he had gone on vacation and stayed off therapy ten—rather than seven—days. Upon rechallenge, he resuppressed his virus.)

Over 60-64 weeks, there was no change in absolute CD4 count, CD4 percentage, CD8 count, activation markers, plasma HIV RNA, cellular HIV RNA, proviral HIV RNA, or number of latently infected CD4 cells.

The data were “obvious and monotonous” in these respects, commented Fauci. Lymph node biopsies were similarly unremarkable and unchanged. There was no increase in HIV-specific CD4 or CD8 cell responses. No drug resistance mutations appeared. So far, so good.

The really interesting part was that triglycerides, total cholesterol and LDL cholesterol all dropped significantly from week 0 to week 24 and continued dropping out to week 52. So, at least in this handful of patients, the short-cycle SIT appears to preserve antiviral efficacy while reducing common and potentially serious toxicity. Larger randomized, controlled studies are urgently needed.

What's in the pipeline?

Despite prophecies of imminent doom periodically uttered by paranoid activists—some of whom recently claimed that activist pressure to lower antiretroviral prices in developing countries was leading drug companies to flee the HIV field—the IAS conference reflected a rather healthy, if underwhelmingly inventive or innovative, drug pipeline (see table, page 5). There were a number of presentations on new drugs early in development (“deep pipeline”) and some mov-

ing towards potential approval (“late pipeline”).

Nucleoside and nucleotide analogue RTIs

Farthest along in the pipeline is Gilead Sciences' **tenofovir** disoproxil

Despite prophecies of imminent doom, the IAS conference reflected a rather healthy drug pipeline.

fumarate (*Viread*), a potent nucleotide (not nucleoside—it's already got one phosphate group attached) analogue which the FDA will consider for approval on October 3. Data were presented out to 96 weeks showing the effect of three different doses of tenofovir plus other antiretrovirals among 189 treatment-experienced individuals. By week 24 the 300 mg daily dose group showed more potent antiviral activity than lower doses. At 48 weeks the 300 mg dose was significantly better than placebo. By week 96 just 21/135 individuals in the trial extension phase experienced a viral rebound.

One advantage of tenofovir is its once-daily dosing. Another is that it appears active against some nucleoside resistant HIV strains. At therapeutic concentrations *in vitro* the compound has little effect on DNA polymerase gamma, indicating its potential for mitochondrial DNA toxicity is likely to be low. Gilead should be commended for studying this drug in heavily pretreated individuals, something many companies have shied away from.

FTC (emtricitabine) is a once daily nucleoside analogue chemically relat-

ed to 3TC. Franck Rousseau of the sponsor, Triangle Pharmaceuticals, showed that of 47 individuals who experienced virologic failure in a comparison of daily FTC with twice-daily 3TC (plus nevirapine and d4T), 31% had wild-type virus (indicating possible lack of adherence). Eighty-eight percent had at least one detectable drug mutation in the 3TC group, compared with just 56.7% in the FTC group. (For the M184V mutation, 58.8% of breakthroughs in the 3TC group had it versus just 16.7% of those in the FTC group.) Of course, such subset analyses must be taken with a dash of salt.

Unfortunately, the clinical development of FTC has been delayed due to the unanticipated rate of severe fulminant hepatitis which occurred in the pivotal FTC-302 study in South Africa, leading to the study's termination. (Apparently the hepatitis cases were concentrated among people receiving nevirapine as part of the study regimen.) Since the South African fiasco, two new studies of FTC have started, one by Triangle and one in France.

No news was reported in Buenos Aires on Triangle's other nucleoside analogue, **dAPD** (or amdoxovir), a prodrug which is converted into dioxolane guanosine (DXG) *in vivo*. HIV strains resistant to AZT, 3TC and FTC are responsive to amdoxovir *in vitro*, which has already been studied in a phase one dose-ranging study previously reported.

Another paper reported on Biochem Pharma's experimental nucleoside analogue **(-)dOTC**—also known as BCH-10618—which appears active *in vitro* against some wild-type and drug-resistant HIV strains. This drug, like tenofovir, exhibits little mitochon-

drial toxicity—at least *in vitro*. It reduced HIV RNA by about one log in a phase one dose-ranging study. However, some monkeys died after receiving the drug for three months. Thus, clinical development of Biochem's second dOTC appears to be on hold. (**BCH-10652** was dropped earlier, also due to problems of toxicity.)

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

Belgium's Tibotec/Virco is moving forward with the development of its non-nucleoside **TMC-120**, which at Retrovirus was reported to induce a two log reduction in viral load over seven days among 43 individuals taking it at 100 mg twice daily. Tibotec has another non-nuke, tagged **TMC-125**, as well as a protease inhibitor, **TMC-126**, in early stages of development.

DuPont has two experimental non-nukes, **DPC-961** and **DPC-963**, whose further development presumably awaits approval by the U.S. Federal Trade Commission of the proposed merger between DuPont and Bristol-Myers Squibb (BMS).

Agouron's **capravirine** is a non-nuke reported active against some HIV strains resistant to efavirenz, nevirapine and delavirdine. The drug's development was put on hold by the FDA in January due to some cases of vasculitis (an inflammation of the blood vessels) in canine trials, despite the fact that capravirine was already being studied in 650 HIV-infected individuals. Little of note has been reported since the FDA hold.

Another non-nuke whose development appears to be at an end is the compound known variously as **GW420867** or HB1293, whose development began with Bayer, continued with GSK, and now apparently

has been terminated in spite of intriguing preclinical data.

Protease inhibitors

Bristol-Myers Squibb (BMS)'s once-daily protease inhibitor, **atazanavir**, formerly known as BMS-232632, is

nuke (when possible) reduced HIV RNA by 2.35 logs at the lower dose and by 1.71 logs at the higher dose. (Paradoxically, high-dose tipranavir/r achieved lower blood levels of tipranavir than did the lower dose.)

The side effects were not trivial: diarrhea (59%), nausea (31%), elevated LFTs (30%) and vomiting (17%).

An August meeting with Schering did little to dispel a lack of confidence in the company's understanding of AIDS drug development.

moving slowly but deliberately through phase two. In addition to its convenient once-daily dosing, this drug appears not to perturb cholesterol levels, unlike the nelfinavir used in the control arm of the pivotal efficacy study. Two doses are being compared with nelfinavir (background nukes are 3TC and d4T). At 24 weeks the differences in lipid profiles were striking.

After a long hiatus, **tipranavir** has been transferred from Pharmacia & Upjohn, which left the HIV field, to Boehringer-Ingelheim (which passed on P&U's other antiretroviral, delavirdine). Tipranavir is structurally different from other protease inhibitors and hence exhibits activity against most PI-resistant HIV. On the downside, tipranavir has a daunting pill count.

The tipranavir data presented in Argentina were somewhat confusing, as the formulation changed mid-study. In addition, tipranavir was given in combination with low-dose ritonavir in order to boost the drug's less than overwhelming pharmacokinetics.

Among 41 individuals who had failed at least two protease regimens, but remained NNRTI-naïve, tipranavir/r plus efavirenz and at least one new

Boehringer held a spirited community meeting where they were questioned aggressively on these results, although some of the problems with the development plan were the legacy of the previous sponsor. For example, the dose-ranging study included efavirenz, which is likely to affect the drug's pharmacokinetics. Despite its intriguing resistance profile, the combination of high pill count, bizarre pharmacokinetics and significant toxicity poses a trinity of major obstacles for this drug.

Mozenavir, also known as DMP-450, is a protease inhibitor being tested by its sponsor, Dupont, against indinavir in a 50-person phase II dose-ranging study. The drug appeared equipotent to indinavir (800 mg three times daily) at all three doses (70% below 50 HIV copies/mL on indinavir versus 67-77% on mozenavir). There was a lot of diarrhea (50-70% on mozenavir) but, hearteningly, no cardiac arrhythmias as was feared due to preclinical toxicity seen (at a 15-fold higher dose in dogs). Triangle reports that "DMP-450 [mozenavir] remains on partial clinical hold."

We haven't heard much of late about the Vertex/Glaxo amprenavir prodrug **VX175/ GW433908**. Similarly, little news has emerged concerning DuPont's experimental protease inhibitors **DPC681** and **DPC684**, or Merck's indinavir follow-up (reputed to

Coming, Going and Gone: The Drug Development Pipeline, 2002

Development Terminated

GW420867X
 ALX40-4C
 AMD3100
 dOTC (BCH-10652)
 PD-178390
 CI-1012
 PNU-142721
 NSC 651016
 UC781
 zintevir/AR-177

GlaxoSmithKline
 Allelix Pharmaceuticals
 AnorMed Inc.
 BioChem (bot by Shire)
 Parke-Davis
 Parke-Davis
 Pharmacia & Upjohn
 Pharmacia & Upjohn
 Biosyn Inc.
 Antigenics (formerly Aronex)

JAIDS 2000
 Formulation difficulties, lack of efficacy
 Cardiac arrhythmias at high doses, lack of efficacy at low
 Terminated due to toxicity
 Casualty of Pfizer merger
 Casualty of Pfizer merger
 Casualty of P&U's decision to leave HIV field
 Casualty of P&U's decision to leave HIV field
 Being developed as topical microbicide
 Terminated subsequent to takeover and poor results

Clinical Hold

emtricitabine/FTC/ *Coviracil*
 (-)dOTC/BCH-10618/SPD754
 capravirine/S-1153/AG-1549
 mozenavir/DMP-450

Triangle/Abbott
 Shire Pharmaceuticals PLC
 Agouron (Pfizer)
 DuPont (now BMS)

Submission of NDA to be "significantly delayed"
 Deaths in monkeys
 Vasculitis in dogs may mean curtains for cap.
 Electro-cardiographic abnormalities in animals

Glacial Development

Pentafuside/T-20
 T-1249

Trimeris/Roche
 Trimeris/Roche

Phase III; awaiting construction of peptide plant
 Phase I; longer half-life may allow QD dosing

Late Pipeline

tenofovir/ *Viread*
 emivirine/MKC-442/*Coactinon*

Gilead
 Triangle/Abbott

FDA hearing set for October 3
 Triangle hopes to file NDA by year end

Middle Pipeline

atazanavir/BMS-232632
 tipranavir
 VX-175/GW433908
 SCH-C
 PRO 542
 DPC-083

Bristol-Myers Squibb
 Boehringer-Ingelheim
 Vertex/GlaxoSmithKline
 Schering/Praecis
 Progenics Pharmaceuticals
 DuPont (now BMS)

Moving slowly but deliberately through phase II
 "Trinity of major obstacles"
 Amprenavir prodrug, PK dose-ranging at 8CROI
 Recently released from clinical hold, but future dim
 Phase II
 Eyed to hit market in 2003

Deep Pipeline

dADP/amdoxovir
 TMC-120, 125
 TMC-126
 DPC-961, DPC-963
 Calanolide-A
 GPG-NH2
 SCH-D
 UK-427,857
 DPC-681, DPC-684
 AMD-3465, 8445, 8664
 TAK-779
 HE2000
 PRO 140
 PRO 367
 TNX-355/Hu5A8
 PEHRG214
 HIV NCp7
 SPD756
 Fd4C/ACH-126,443
 5-helix
 ADA (azidocarbonamide)
 S1360
 TAK-449
 T-649

Triangle Pharmaceuticals
 Tibotec/Virco
 Tibotec/Virco
 DuPont (BMS)
 SarawakMed
 Tripep AB/Karolinska Institute
 Schering/Praecis
 Pfizer
 DuPont (BMS)
 AnorMed
 Takeda Pharmaceuticals
 Hollis-Eden Pharmaceuticals
 Progenics Pharmaceuticals
 Progenics Pharmaceuticals
 Tanox Biosystems, Inc.
 Virionyx
 Achillion Pharmaceuticals
 Shire Pharmaceuticals PLC
 Achillion Pharmaceuticals
 Howard Hughes Medical Inst.
 Hubriphar
 Shionogi Pharmaceuticals
 Takeda Pharmaceuticals
 Trimeris/Roche

Phase I/II dose ranging study presented at 8CROI
 "Resistant repellent"; Russian-Polish study at 8CROI
 Paper at 8CROI
 Atazanavir may take priority over these
 Paper on this at 8CROI
 Early activity in humans not too impressive
 Follow-up compound to SCH-C
 Said to be moving into Phase I "soon"
 Phase I studies on-going
 AMD8664 is orally available analogue of AMD3100
 Being studied in combination with T-20
 Phase I/II enrolling in U.S.
 Moving into Phase I/II
 Phase I recently completed
 Phase I clinical study began 8/1/01
 Phase I at Boston Deaconess Hospital, 3/01
 Pre-clinical; also in Phase I for HBV

L. Dunkle on this, but will it go the way of other 'F' drugs?
Science 1/12/01
 Phase I/II: *AIDS* 2001, 15:33-45
 Phase I/II PK currently enrolling Cornell, Columbia, UAB
 Company officials refused request for information
 Similar to T-1249; paper at 7/01 IAS meeting

Missing in Action

L-756,423/MK-944A
 AG-1776/JE-2147
 L-708,906, L-731,988
 Didox, Trimodox
 AOP-RANTES
 FP-21399
 PRO2000
 HGTV43
 SJ-3366

Merck
 Agouron (Pfizer)
 Merck
 Molecules for Health
 Gryphon Sciences
 Lexigen Pharmaceuticals
 Genetics (formerly Procept)
 Enzo Biochem, Inc.
 Samjin Pharmaceuticals Ltd.

Reportedly moving into Phase II/III
In vitro data only
 Hazuda et al. (*Science* 2000)
 Ribonucleotide reductase inhibitors
 Animal (mouse) data only, *J Virol* 5/99
 Bruce Dezube again: *J Infect Dis* 2000 182:607-10
 Being tested as topical microbicide at Fenway Center
 Not much news on this since 9/6/99 press release
 Paper at 14th Intl. Conf. on Antiviral Research, 4/01

be a PK boosting drug like ritonavir), **L-756,423**.

Fusion and binding inhibitors, and other antiviral targets

Despite evidence of significant antiviral activity against drug-resistant HIV and relatively little toxicity, Trimeris Pharmaceuticals' two fusion inhibitors **T-20** (pentafuside) and **T-1249** appear to be moving forward at what can only be described as glacial speed.

Repeating a presentation from last fall's Glasgow conference, a team from Sweden's Karolinska Institute and Tripep AB reported on **GPG-NH2** or glycyl-prolyl-glycine-amide, a tripeptide which inhibits HIV capsid formation *in vitro* and can be given orally. Previous results suggested a not-too-impressive 0.4 log reduction in HIV RNA among 9/15 individuals who received a consistent dose, though two people experienced a 1.0 log reduction.

Schering's new CCR5 blocker, **SCH-C**, has recently been released from a clinical hold and appears to be moving towards phase two. A meeting with the company late last month, however, did little to dispel a lack of confidence in the its understanding of AIDS drug development. Schering also has an apparently more potent follow-up compound, imaginatively dubbed **SCH-D**.

Pfizer too is reputed to be moving its experimental CCR5 inhibitor **UK-427,857** into phase one soon. A meeting with the company later this month promises to shed some light on the status of UK-427,857 and other HIV drugs in the Pfizer/Agouron/Parke-Davis pipeline. Unfortunately, two CXCR4 blockers—**ALX40-4C** from Allelix and **AMD3100** from AnorMed—have been dropped

due to formulation difficulties, toxicities, and lack of efficacy. AnorMed, however, may have a back-up candidate or two.

Meanwhile, several drug and biotech companies continue to attempt the dif-

Two chemokine receptor blockers have been dropped from development due to formulation difficulties and/or lack of efficacy.

ficult task of turning potential integrase and zinc finger inhibitors from lead compounds *in vitro* into potential drug candidates *in vivo*.

It's been quite awhile since we've heard anything new about Aronex Pharmaceuticals' **zintevir** [now Antigenics, subsequent to a summer takeover], formerly known as AR-177, a compound whose safety profile was reported back in 1996. Reports from Cornell/New York Hospital, where the drug was to be tested in a phase I study, are that zintevir has been scrapped. Cornell however, as well as Columbia Presbyterian and UA/Birmingham, are currently recruiting for a PK study of a different integrase inhibitor, that of Shionogi Pharmaceuticals, **S-1360**.

In an up-coming report, TAG will take a look at the obstacles—both scientific and institutional—to the discovery and development of chemical entities active against new antiviral or host factor targets. †

Thanks to Ben Cheng and Yvette Delph for useful comments on this report, and to Keith Alcorn and Peter Staley for useful, up-to-date on-line information.

tral premises: 1) that the development of drug resistance and side effects are leaving individuals with fewer treatment options over time, and 2) that data from multiple (mostly European) cohort studies indicate no significant difference in response to treatment in people starting at 500, 350, or 200 CD4 T cells.

Perhaps jaded AIDS advocates think the guidelines change is not significant. But this change affects the largest group of HIV-infected people in the U.S.—the untreated—and has implications for treatment strategies worldwide. The guidelines are still an important tool for

many, if not most, physicians, treatment educators, and patients. While the magnitude of this change may undermine their faith in the guidelines process, what it should really do is question the priorities of the research process.

The change indicates that the original guidelines were wrong. How many people with HIV were hurt because they followed those original guidelines? How many otherwise asymptomatic patients are now multidrug resistant? How many suffer from irreversible side effects? How many of those people have only suffered from the effects of treatment—not HIV infection? How many HIV-infected individuals wasted the very valuable benefit that HAART offers because they followed guidelines based solely on expert opinion about both drugs and diagnostic technologies untested in clinical practice?

Perhaps it is unfair to criticize mistakes from information viewed in retrospect. Certainly drug resistance and the possibility of long-term side effects were recognized as potential problems in 1996. Yes, one can justify the mistake of prematurely recommending early use of AZT monotherapy in 1989, but by 1996, everyone should have known better.

In 1996, it was clear that there were new, powerful drugs that could radically alter the course of HIV infection. Recommendations could have been made for immediate use of these new therapies for those who needed them most and for whom we actually had efficacy data—people with AIDS. Meanwhile, researchers could have charted a course of research to better understand the long-term and most effective use of these drugs over time, including when to initiate treatment, what combinations to take, how to address treatment failure, and how to recognize and potentially treat side effects.

Instead, the drugs were recommended to the broadest range of patients, making further study more difficult—perhaps impossible. The guidelines panel members who advocated for the most aggressive treatment approach in 1996 were the same people responsible for developing a research agenda to learn about how to use these therapies effectively over the long term. Unfortunately, they were less aggressive in developing their research agenda than they were their treatment recommendations.

The clinical trials networks should have geared up in 1996 to undertake studies of the long-term effects of these treatments. Large, randomized, strategy studies should have been designed. New cohort studies should have been created. But attempts to address these issues by the research establishment were meager. Instead, the clinical trials networks continued to primarily emphasize new drug development and smaller, shorter studies based on viral load and T cell changes. Such studies still have an important role in HIV research, but in 1996, long-term clinical effectiveness research should have become a priority, particularly within government-sponsored research pro-

grams. So far, people with HIV have lost six years of important data collection.

In 1999, the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) competed its clinical trials networks.

NIAID has failed to develop the clinical trials network necessary to understand the effects of the very treatment strategy it was recommending in its guidelines.

Here was a crucial opportunity to develop a research agenda to understand the strategic use of HAART over the long term. NIAID could have used this funding process to create a clinical trials infrastructure expressly designed for such research. That opportunity was wasted.

The ACTG, with a proven record for conducting state-of-the-art studies based primarily on surrogate endpoints, was fully funded. The ACTG was created at a time when there were few treatments for HIV and when drug development was the only real priority. That infrastructure is still important, but it has not met the challenge of developing long-term clinical effectiveness research—nor is it designed to do so. Although its ALERT protocol will follow patients from study to study, ALERT is neither a controlled study to test different strategies of antiretroviral use over long periods of time in large groups of patients, nor is it a comprehensive cohort to study the effects of HAART on HIV infection in heterogeneous health care delivery settings.

The Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) seems genuinely interested in questions of long-term clinical effec-

tiveness, as evidenced by the FIRST, SMART, and long-term monitoring studies that are currently under way. These studies will address important questions about what combinations of drugs to start and what to do when they fail. The CPCRA, however, is too small a network to adequately enroll large, long-term studies—and its record of long-term follow-up is not good. It could have joined forces with the Veterans Administration (VA) and created a research network with the largest pool of HIV-infected individuals ever, but it squandered the opportunity, opting to

squabble over turf instead. Rather than figure out how to use effectively the largest provider of HIV care in the nation, NIAID criticized the VA for an admittedly over-ambitious research agenda and refused to fund them. Meanwhile, NIH still has no way of studying what is happening to the more than 25,000 people with HIV getting care through the VA. Thus, NIAID failed to develop the clinical trials network needed to understand the effects of the treatment strategy it was recommending in its guidelines.

Think of the important information learned from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) over the years. Why wasn't a new and more diverse cohort started in 1996 to examine the long-term effects of HAART? If HAART turned HIV into a chronic (if not manageable) illness, then where are the research infrastructures to study a chronic disease? The change in the guidelines marks yet another turning point in the roller coaster of HIV treatment. Perhaps it is time someone came up with a way to chart what is clearly going to be a long ride. †

Thanks to RITA editor Thomas Gegeny and the Houston Center for AIDS (www.centerforaids.org) for permission to reprint David's thoughts in this issue of TAGline.

¡Tacho Dos!

El Pareja Médico Paciente Ejemplar Son Los Ultimos a Sentirse La Furia del Plan de Tratamiento Frágil E Implacable

'Sucumbiendo al agotamiento'

Es casi demasiado diminuto y técnico a creer. Un bache de radar viral diminuto que debía señalar el desarrollo de la resistencia del AZT fue ignorado. Suficientemente inofensivo, parecería. Más tarde, en una reacción cadena improbable que linda con la complejidad de la fisión nuclear, un pastillero "Eagle scout" acaba con la resistencia a dos de las tres clases de drogas. Si David Barr no puede hacer este trabajo del paradigma del tratamiento, nosotros somos todo condenados. La reputación para el ritonavir (en el lopinavir/r) y 3TC mutantes resistente ser extraordinariamente célula T amistosa se probará brutalmente ahora. Y tenofovir obtendrá finalmente su día en el sol. Debajo, David lo dice todo: lock, stock and two smoking barrels.

Hace algunos meses yo tuve una Hruptura viral en mi régimen, y yo me paré las drogas. Toleraba el régimen sin problemas. Era la resistencia que dirigió mí parar. El régimen no trabajaba más y allí pareció no daño a parar mientras mi doctor y yo resolvieron lo que mi próximo paso sería. Pensé que quizá mi carga viral estabilizaría en un nivel bajo y mis células T no se acostarían. Si eso fuera el caso, yo permanecería fuera tratamiento y seguiría controlando hasta que haya una razón para comenzar otra vez. Pero eso no era el caso.

Mi conteo más bajo de las células-T

era, antes de comenzar HAART en 1996, apenas de 180. Había tomado AZT para un rato en 1989, pero lo paró. Antes comenzar HAART, yo desarrollaba los síntomas planos bajos—la fatiga, leucoplasia oral, los sarpullidos, etc. Mi primer régimen era *Crixivan*/AZT/3TC. Mi carga viral de línea base era 325,000 y mis células T eran 180 cuando comencé en 1996. Llegué a ser no detectable en seis semanas.

Llevó años para mis células-T empezar a subir realmente, pero tuve una ascensión lenta y constante hasta que golpeará acerca de 800. Tuve algunos problemas con redistribución de grasa y niveles elevados de lípidos. El redistribución de grasa pareció estabilizarse después de un rato, pero las anomalías de lípidos continuaron.

Mi doctor me convenció a cambiar regimenes en 2000 a causa de estos efectos secundarios. Fui interesado también a ver qué vida estaría sin un régimen de tres veces por día de *Crixivan*. Cambié al neviripina, d4T y abacavir. Tuve un bache de radar viral de 150 antes de empezar el régimen *Crix*, pero nosotros lo ignoraron desde que cambiaban mi regimen de todos modos y mi doctor sentía que era una aberración. Eso era un error. Tuvo miramos, habríamos visto la resistencia de AZT—y yo no habría comenzado abacavir. Volví al no detectable después que comenzar el régimen nuevo, pero sólo para acerca de ocho meses, después que comencé a tener una carga viral perceptible. La resistencia de AZT se volvió rápidamente a la resistencia al abacavir, que en cambio puso también mucha presión en la neviripina. Era verdadero un efecto del dominó. Mi adherencia había sido excelente. (Deseo que pueda decirlo acerca de mi ejercicio...)

Sentía que permanecer en medicamentos sólo aumentaría el grado de

mi resistencia. Entonces decidí parar mi terapia y volver a evaluar lo que debo hacer. Antes de parar, mis carga vial era 24,000 copias y mis células-T eran 775. Tuve también una prueba de la resistencia genotípica y fenotípica. Mostró era resistente a: AZT, 3TC, d4T, abacavir, neviripina, y efavirenz. Porque mis células T eran altas, yo no me fui preocupado por progresión de enfermedad. Era incómodo acerca de ir la terapia y se desilusionó extremadamente que después que muchos años de éxito, mis estrategias del tratamiento ahora se limitaron.

Después que 4 semanas lejos tratamiento mi carga viral había ido de 24,000 a 602,000; mis células T de 775 a 430. Probé otra vez acerca de 3 semanas posteriores y los resultados eran bastante mucho el mismo. Esto era espantoso y desilusionar y me hizo quiero volver en el tratamiento. Experimenté definitivamente algunos síntomas de la ascensión alta en la carga viral. Llegué a ser febril, dolorido y muy fatigué. Sentía así como hice antes comenzar HAART en 1996. Después que años de sentir bien en medicina, eran realmente espantoso y presionar para sentirse enfermo otra vez. La burbuja de sentir era bien siempre artificial, pero no era tener divertido perforó.

Comencé mi régimen nuevo hace **C**tres días—*Kaletra*, 3TC, ddl EC, y tenofovir. Porque yo ahora tengo mucho resistencia de agentes nucleósido y no nucleósido, yo sentía que necesité un régimen realmente poderoso porque después que esto uno, será mucho más duro para mí encontrar una combinación útil. Si puedo tolerar este régimen (y si tenofovir es una droga poderosa), este régimen debe durar un rato. Hasta ahora, el estómago se trastorna y yo me siento un poco mareado. Optimistamente, esto bajará como yo me acostumbro al ritonavir en el

— viene de la página anterior —

Kaletra. Soy preocupado realmente que los problemas gordos de redistribución y lípido empezarán a progresar otra vez

Soy preocupado realmente y soy espantado de los efectos del lado que me puedo ser asociado con estas drogas. Pero pienso también que eso hay mucho quejarse acerca de los efectos del lado que necesidades para ser verificadas. En la mayoría de los casos, el SIDA es mucho peor que el lado realiza hemos visto que la mayoría de las gente desarrollan. Eso no es verdad para todos, por supuesto, pero piensan es verdad para la mayoría de nosotros. A pesar de todos los temores, nosotros no vemos dejar caer de gente muerto de ataques de corazón por todas partes.

Mi doctor me convenció a cambiar regímenes en 2000 a causa de estos efectos secundarios. Fui interesado también a ver qué vida estaría sin un régimen de tres veces por día de *Crixivan*. Cambié al neviripina, d4T y abacavir. Tuve un bache de radar viral de 150 antes de empezar el régimen *Crix*, pero nosotros lo ignoraron desde que cambiaban mi régimen de todos modos y mi doctor sentía que era una aberración. Eso era un error. Tuvo miramos, habríamos visto la resistencia de AZT—y yo no habría comenzado abacavir. Volví al no detectable después que comenzar el régimen nuevo, pero sólo para acerca de ocho meses, después que comencé a tener una carga viral perceptible. La resistencia de AZT se volvió rápidamente a la resistencia al abacavir, que en cambio puso también mucha presión en la neviripina. Era verdadero un efecto del dominó. Mi adherencia había sido excelente.

Después que 4 semanas lejos

tratamiento mi carga viral había ido de 24,000 a 602,000; mis células T de 775 a 430. Probé otra vez acerca de 3 semanas posteriores y los resultados eran bastante mucho el mismo. Esto era espantoso y desilusionar y me hizo quiero volver en el tratamien-

Espero que nosotros no olvidamos que por malo puedan ser las drogas, el SIDA es peor.

to. Experimenté definitivamente algunos síntomas de la ascensión alta en la carga viral. Llegué a ser febril, dolorido y muy fatigué. Sentía así como hice antes comenzar HAART en 1996. Después que años de sentir bien en medicina, eran realmente espantoso y presionar para sentirse enfermo otra vez. La burbuja de sentir era bien siempre artificial, pero no era tener divertido perforó.

Yo no aprecio los cambios que han sucedido en mi cuerpo, pero estoy muy dispuesto a vivir con ellos sobre CMV, MAC, etc. Si los cambios en mi cuerpo eran más profundos, quizás me sienta diferentemente. Mis triglicéridos han estado sobre 1,500 para unos pocos años. Soy preocupado constantemente que algunos dan punzadas poco o el golpe irregular de corazón es el ataque del golpe o el corazón que he estado esperando.

Pienso que esa gente se es cansada entendiblemente de tomar su medicina. Pienso que nosotros nos somos cansados de tomar las píldoras, cansado de tener nuestro vive estructurado por un régimen de píldora, cansado de los efectos del lado. Mucho del discurso y la entusiasmo acerca de interrupciones de tratamiento parecen estar acerca de

esto a mí. Se basa raramente en la ciencia. Podría ser que las estrategias a la terapia del pulso sobre semanas o meses pueden ser efectivas, pero nosotros no tenemos la menor idea si eso es verdad y debe esperar realmente los resultados del estudio. Las muchas personas pasando las interrupciones del tratamiento en este punto parecen estar sucumbiendo al agotamiento. Espero que ellos controlen a sí mismo todavía de cerca. Espero que ellos no se olviden que por malo que las drogas puedan ser, el SIDA es peor.

Tomé una interrupción del tratamiento porque yo no supe lo que hacer más—no porque quise a. Qué yo quiero realmente es una vacación del SIDA, no una vacación de droga. Si las drogas trabajan para mí, entonces las dificultades de tomarlos llegan a ser mi única manifestación física verdadera del SIDA. Para que me haga quiero parar tomar las drogas. Pero lo que quiero realmente parar piensa acerca del SIDA. Una vez que las drogas pararon trabajar y mi carga viral regresó y empecé a sentir enfermo, la amenaza del SIDA era espalda con una venganza—y quise mis píldoras. Pienso que esta estrategia del tratamiento es muy, muy frágil, y yo lo soy asombrado ha trabajado mientras tiene en tan muchas personas. Yo no quiero dar por sentado lo.

Si algunos datos vienen que dicen puedo pulso mi terapia, magnífico, pero yo no lo haré hasta entonces. Soy mucho más preocupado con lo que acontece cuando tengo no drogas para tomar que estoy con cuándo puedo parar tomarlos. Cuándo yo paro tomar estas drogas, serán porque ellos no me ayudan más. Y eso significa que algo peor acontecerá a mí que píldoras que toman diario. †

— viene de la primera página —
para permanecer en bien estar,” el otro. Que el postrero del dos enfoques resona como el espíritu en que el movimiento entero de activismo del SIDA nacía parece ridículamente autoevidente. Este redactor de TAGline está orgulloso incluirse entre los grados del provocativo, el circunspecto y el testarudo—y recuenta su historia aquí.

Como muchas otras personas que yo conozco, yo comencé la terapia triple antiretroviral poco después la conferencia de Vancouver en el otoño de 1996. Con una cuenta de células-T que serrucho entre 400 y 500 por casi una década, yo siempre estaba en el cuerno del comenzar/no comenzar. Era el discurso de “tres años al erradicación” que comenzó temprano en la primavera de 1996 y entonces alcanzó su crescendo frenético por el verano, que afectó el equilibrio para mí a favor de comenzar. Después de tomar mi primera dosis yo recuerdo noctambulaba en las calles del East Village, a semejanza de autómatas, imaginándome el fin del SIDA. Aunque el discurso grande nunca se realizará, por lo menos yo daría mi sistema inmune una pausa. Y para que fuera el trato que hice con yo mismo: saltar en el rebaño “Es el virus, estúpido,” mirar donde dirige, le dar unos años, entonces volver a evaluar la situación.

Contrario a los cuentos ordenadamente organizados de viral “los puntos del conjunto,” mis medidas de carga viral siempre habían sido por todas partes del mapa. Ochenta mil un mes, ciento cincuenta el próximo; cien mil en la primavera, ciento ochenta en el otoño. Un semestre de pinturas mensuales de DNCB había aparecidamente bajado mi carga

viral abajo de 50,000 copias poco antes que yo empecé a tomar las píldoras. (Seguro, no había un grupo del control.)

Había en aquel momento sólo tres inhibidores de proteasa disponible.

Algunos meses luego, mis amigos y yo compartimos cuentos de cagar nuestros pantalones en las calles de Manhattan. ¿No era la vida en Viracept una maravilla?

La reputación de ritonavir me aterrorizó, y saquinavir se pareció como proteasa-Lite. Aceptando las alternativas, indinavir pareció la apuesta más segura. Y aprecié el horario de dos veces por día de d4T y 3TC, para que fuera donde comencé. Mas subestimo cuán intrusos los requisitos de *Crixivan* para ayunar tres veces por día estaría en mi vida. Era obsesivamente sumiso pero volvió a mi novio loco. Viví mi vida por las manos marcados del reloj.

Mi carga viral se cayó abajo 400 copias dentro un mes. Unos pocos meses luego, cuando cambié a doctores para ganar acceso al aquilatamiento ultrasensible de 50 copias por mililitro, mi virus era todavía perceptible—y tomó casi seis meses para caer bajo 50 copias. Mis células-T nunca realmente cambiaron; cinco o seiscientos eran la mayoría yo obtuve jamás.

Después de unos meses de eso combo triple, mi piel y mis labios comenzaron a endurecer, secar y agrietar—como si la piel de mis codos o tacones tuviera cubierta al resto de mi cuerpo. Bajo las sábanas estaba como compartir una cama con un pequeño paquidermo. “La piel es

el órgano más grande del cuerpo—y una ventana al sistema inmune,” recordaba un amigo dermatólogo explicándome. Si esto es lo que *Crixivan* hace a mi piel, yo reflexioné, solo dios sabe los efectos que lo tiene en mis interiores!

Mi novio me instó saltar el barco. El había sido uno de esas gente de ritonavir que, increíblemente, había sufrido ningún efectos secundarios, no aún las primeras pocas semanas. “Sólo dos veces al día—y con alimento,” él quería que yo unirlo, pero yo lo negué.

Nelfinavir llegó tarde ese invierno—y yo salté. Qué un alivio no debía tener más requisitos de ayunar. Aún para un hombre urbano marico que vive en los alcances exteriores de una cultura de muñeca Barbie, planificar para un estómago repleto era mucho más agradable que su contrario. Aparte de la diarrea temprana y los taburetes flojos crónicos, nelfinavir era una veritable vacación comparado al indinavir. Algunos meses luego yo hablaría con amigos que también habían hecho el cambio. Compartimos los cuentos de cagar nuestros pantalones en el centro de Manhattan, nunca teníamos tiempo para rebuscar un lavabo. (*¿Imodium*, alguien?) ¿No era la vida en *Viracept* una maravilla?

El año 1996 aún no se ha acabado cuándo investigadores comenzaron a explicar por qué las predicciones del equipo Perelson/Ho eran una fantasía. Las células-T memoria colocarían una valla significativa, cuando hace la existencia de depósitos viral no tocados por el tratamiento. La suposición del equipo Diamond para el cerradero total de virus probó también ingenuo. Como experimentos en Hopkins, el NIH y UC San

Los Antígenos Leucocitos Humanos (ALH) y La Progresión de la Enfermedad del VIH

El eslabón entre tipos del ALH y progresión de enfermedad de HIV se ha sabido para sobre una década ahora por, entre otros, una analiza de datos de las Multicentered AIDS Cohort Study (MACS). McMichael y colegas han documentado también el “escape” de CTL por la mutación de peptidos que deberán ser “presentados” por la clase del ALH clase uno (A, B, C) al sistema inmune (las células CD8).

Más recientemente se ha mostrado esa clase del ALH clase uno aleles B27 y B57 se asocian con mejor prognosis de la enfermedad del VIH, mientras los otros (tal como B35) se asocian con el resultado peor. El mecanismo por cuál ALH influye la progresión del SIDA no es bien entendido. Algunos investigadores han sugerido que moléculas particulares del ALH pueden ser implicadas directamente a restringir replicación del VIH, aunque más investigación se necesitan para mejor entender este proceso.

Los antígenos leucocitos humanos (ALHs) se saben también como CMH (el complejo mayor histocompatibilidad) o las “moléculas de ser.” Ellos son heredados genéticamente y se presentan como proteínas en la superficie de las células-T humanas. Las células B reconocen antígenos sólo cuando son “presentados” al lado de una molécula CMH (la molécula “ser”).

Hay dos tipos principales del ALH. La clase que yo me soy dividido en ALH A, B, C y soy expresados por la mayoría de las células humanas. El ALH de la clase uno es implicado a presentar antígeno a células CD8, así activa CD8s. Cuando células CD8 reconocen antígeno presentado por el ALH de la clase uno, ellos matan la célula que presenta. De esta manera las células CD8 destruyen las células infectadas con virus, incluyendo el VIH. La constitución genética ALH de una persona afecta la tasa de progresión de la enfermedad del VIH.

El ALH de la clase II se divide en DP, DQ, DR y es expresados por células macrófagos y dendríticos. La clase II es implicada a presentar antígeno a las células CD4, las células CD4 así activando. Cuando células CD4 reconocen antígeno presentado por el ALH de la clase II, ellos producen citoquinas (por ejemplo, IL-2, IL-4) que en cambio estimula las respuestas adicionales inmunes. Bruce Walker de Massachusetts General, el padrino de la interrupción estructurada del tratamiento en la infección aguda del VIH, discute que el papel de aleles particular en la pérdida del control en personas que experimentan la ruptura de

Diego procedieron, la línea de tiempo de tres años hasta la erradicación había sido extendida rápidamente al *sesenta*. El rebaño, pareció, había encontrado un atolladero.

En la primavera de 1998, fiel a mi trato con mi mismo, yo saludé mi combo triple adiós y optó para una incursión experimental con un régimen menos intensivo: la terapia “de la conservación” (“maintenance therapy,” en inglés) de ddl y hidroxiurea. “La barrera genética alta a la resistencia,” y todo eso. No importa que la puñado de tales ensayos (ACTG 343, Trilège, ADAM) no eran bien saliendo. La mayoría de ellos se habían mal diseñado, casi como si ellos habido sido establecidos a mostrar el fracaso. Ninguno de ellos había incluido hidroxiurea como parte del régimen de la conservación. Poco a poco mi carga viral

llegó a ser perceptible. Se estabilizó alrededor de 1,000 copias y permaneció allí por muchos meses.

Como muchas otras personas que yo conozco, yo comencé la terapia triple antiretroviral poco después la conferencia de Vancouver en el otoño de 1996. Con una cuenta de células-T que serrucho entre 400 y 500 por casi una década, yo siempre estaba en el cuerno del comenzar/no comenzar. Era el discurso de “tres años al erradicación” que comenzó temprano en la primavera de 1996 y entonces alcanzó su crescendo frenético por el verano, que afectó el equilibrio para mí a favor de comenzar. Después de tomar mi primera dosis yo recuerdo noctambulaba en las calles del East Village, a semejanza de autómatas, imaginándome el fin del SIDA. Aunque el discurso grande nunca se

realizará, por lo menos yo daría mi sistema inmune una pausa. Y para que fuera el trato que hice con yo mismo: saltar en el rebaño “Es el virus, estúpido,” mirar donde dirige, le dar unos años, entonces volver a evaluar la situación.

Sobre el curso de los pasados tres años yo había parado mi biterapia de ddl/hidroxiurea para períodos de tiempo mas y mas largos. Primero, apenas una semana, entonces dos; pues por un mes, entonces más largo. Cada vez yo probaría obsesivamente mi carga viral y volvería en mi monoterapia “enmordaza” cuando el virus amenazó estallar. Extrañamente, siempre pareció subir por un paso del caracol. Alentado, yo comencé a tomar interrupciones de tratamiento más largas: dos meses, tres meses, cinco. Pero había crecido sobre sat-

— viene de la página anterior —

isfecho de sí mismo: mis resultados de ANR regresaron en 180,000; mis CD4s no se habían movido. Me retiré las píldoras otra vez para unos meses.

Actualmente estoy apuntando el progreso de mi tiempo más largo fuera terapia desde que este experimento comenzó, hace algún cinco años. Mi carga viral de marzo 2001, nueve meses sin terapia, era unas 12,000 copias; mis CD4s, en 660, eran más alto que jamás—aún cuando tomaba el combo proteasa triple.

Por supuesto, es posible que con sólo una carga viral moderadamente alto, yo no había necesitado un combo triple en primer lugar. (Recuerde aunque, en la época de 1996 se consideró unas 20,000 copias inmediatamente amenazante de la vida, gracias al enano oportunista John Mellors y sus muestras del plasma mal preservadas del estudio cohorte MACS.) Quizás, para mi caso, ddl/HU habría sido suficiente del cabo. Mis doctores y yo lo concedimos esa posibilidad en una carta al *Lancet* (3 octubre 1998, 352:1149). El juego de tratamiento dinitrochlorobenzina se omitió de la carta de *Lancet*. ¿Por qué arriesgarse la irrisión?

Ahora sabemos que puede haber características individuales—consti-

tución genética—que predetermina el curso de la infección VIH. Mutaciones de receptores de quemoquinas (por ejemplo, CCR2, SDF-1) y subtipos del HLA. Yo no aún sabía qué era el HLA, y mas investigadores charlan ahora sobre los alelos “ventajosos” y “desventajosos” (véase el recuadro en la página anterior). Con todo el progreso el campo ha hecho, se da vueltas la cabeza para pensar cuánto nosotros todavía no entendemos.

Mi amigo médico Berlines me habla de cuán vergonzosamente crudos nuestros métodos son unos quince años en el cuidado de VIH. El hecho que nosotros nos fiamos todavía en 2001 a los conteos de células-T y cargas viral le parece absolutamente bárbaro a él. ¿Haremos nosotros, un año o dos desde ahora, medir rutinariamente la diversidad viral en la sangre de nuestros pacientes, la anchura de la respuesta CTL, las señales de citoquinas y la presentación de antígeno?

Realicé mi propio experimento de terapia “conservadora” porque estaba menos atemorizado por el riesgo del desarrollo de la resistencia al ddl que a los inhibidores del proteasa o a los no nucleosidos. Quise también pulgar la nariz en una industria biomédica oligopolista que se deleita en el dominio ejercita sobre la investigación del SIDA. Quien sabe lo que

mis números serán cuando pruebo otra vez en unos pocas semanas. Quizá será tiempo de acarrear el *Videx* otra vez. Es aún posible que un día la barrera genética alta—pero no inexistente—de ddl se alcanzará, y tendré que volver a pensar esta estrategia entera. Por ahora, sin embargo, mantendré a experimentar, “N de 1” o no. A veces auto-experimentación es todo que tiene un tipo. †

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. Maccaroni, Jr.
Sally Morrison
Mark O'Donnell
Bruce R. Schackman, Ph.D.
Gregory Thompson

Founding Director

Peter R. Staley

Senior Policy Director

Mark Harrington

Infections and Oncology Project

Michael Marco

Antiviral Project

Yvette Delph, M.D.

Administrative Director

Regina Gillis

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.
David Geffen
Michael F. Giordano, M.D.
Elizabeth Glaser (*In memoriam*)
Margaret A. Hamburg, M.D.
David D. Ho, M.D.
Mike Isbell
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.)