



From the Treatment Action Group (TAG):
A monthly paper of research and policy

Volume 7 Issue 2 March 2000

Long-Term Effectiveness of ART

Why Observational Studies Won't Do

Recent Additions to TAG Web Site

TAGline en español

ART Real World

**Observational Databases
Promise to Solve
Clinical Trials Lag, But
Experts Warn All Data**

'Built-in bias'

Four years into the era of HAART-for-life, as the feasibility of eradication recedes to the vanishing point, the Division of AIDS at the National Institutes of Health (NIH) sponsored a workshop on "long-term effectiveness research" in HIV disease. If the disease is going to be chronic, how can researchers make it manageable? Over-optimistic assumptions about adherence, eradication, and toxicity governed initial recommendations to "Hit early, hit hard." As a plethora of new and bizarre side effects became apparent, the wisdom of hitting early became somewhat eroded—especially as the immune system displayed a greater ability to reconstitute itself than had previously been expected. Hence the new interest in hitherto heretical questions such as "When to start?" and "How to change?" antiretroviral therapy. Some notes from the workshop follow.

NIAID Director Anthony S. Fauci opened the workshop, saying "I'm here because it's important. Over 200,000 Americans with HIV

- continued on next page -

Cohort Studies Suggesting Immediate HAART Confers No Extra Benefit Compared with Deferred HAART in HIV-Infected Persons CD4 > 200cells/mm³

Study	N	Reference
EuroSIDA	7,331	Phillips, 1999
Swiss Cohort	3,342	AIDS, 1999
ICONA (Italy)	805	Phillips, 1999
Frankfurt Cohort	536	Phillips, 1999
Royal Free	500	Phillips, 1999
Hemophilia Cohort		

Cómo y Cuando

**Las Razones por Las
Cuales los Estudios de
Observación Serán
Inadecuados para
Nuestras Preguntas
Clínicas**

* * *

'Poco sofisticado'

¿Por qué no podemos simplemente usar estudios de observación para contestar preguntas de investigación tales como "Cuándo hay que comenzar a usar el tratamiento HAART" o "Cuándo hay que cambiar y usar el tratamiento HAART"? Mark Harrington ha preparado este resume.

Una de las objeciones más frecuentes para realizar pruebas controladas, al azar, (Randomized, Controlled Trials—RCT) para contestar preguntas sobre la efectividad a largo plazo es que los estu-

- sigue en la página 11 -

Behemoth

**Eradication's Ebb Finds
Researchers Wrestling
Again with Clinical
Outcome Concerns**

Time for 10-year trials?

Immediately following the Division of AIDS January workshop on long-term clinical research in HIV infection, the workshop attendees were invited to attend a short statistical symposium. The half-day meeting of minds was to focus on the methodological issues of these long-term clinical endpoint studies. Along with a handful of other community representatives, Mark Harrington was in attendance. He prepared this report.

It was early in the year 2000, three and one half years after the introduction and widespread adoption of HAART. Prospects for eradication of the virus with HAART alone had receded to the vanishing point, and the leaders of the National Institutes of Health (NIH)'s AIDS research effort had decided that the long-term effectiveness of HAART merited some focused attention from clinical researchers. The NIAID Division of AIDS was also trying to decide how to cut up the adult AIDS clinical research pie. It had refunded

- continued on page 4 -

are unaware of their infection, and 40,000 become infected each year. The burden of treatment [in the USA] that's ahead of us is going to be greater than all we've treated to date. If we don't need to treat everyone every day—e.g., with structured treatment interruptions (STIs)—it's possible we could treat some people in developing countries abroad who wouldn't otherwise be able to be treated...

John Bartlett, Fauci's co-chair on the HHS Antiviral Guidelines Committee, summarized his view of the data standards used in developing and updating the treatment guidelines. "For the Guidelines, we always use randomized, controlled trials. Sample size is unspecified. The duration of trials is between 24-48 weeks. For analysis, we use intent-to-treat and on treatment. The endpoints we look at include viral load <50, <500, and a separate analysis for those entering with viral loads over 100,000 copies/mL. We also look at adverse drug events, and tolerance. We'd like a comparison to the regimens in the preferred category."

"Simply put, what we do in the clinic is different than what we say in the Guidelines. Among the main concerns with current guidelines: long-term outcomes are not available from most of the studies; initiation of "When to start?" is arbitrary; the need for individualization of regimens; the outstanding quandary of protease-sparing initial regimens; the benefit of partial

viral suppression vs. the rapid squandering of future therapeutic options; the continuing threat of drug resistance issues."

"Things in this field change with

'The burden of treatment ahead is going to be greater than all we've treated to date.'

A. Fauci, NIAID

great speed. In most areas of medicine, the average time for clinical trial results to affect practice is 10 years; in HIV it is two years. Clinical trials have a participant bias. Fifty to eighty percent of individuals in clinical trials achieve a viral load below 50 copies/mL; in clinical practice this rate is a 20-40%. Enrollment and retention are problems in randomized clinical trials. This is largely driven by Medicaid policies, which are state-specific. Where you have a good Medicaid, you have a disincentive for enrollment—look at Maryland, Massachusetts, New York. Moreover, none of the big trials to date has assessed cost."

No one in Bartlett's clinic is now on a single protease inhibitor (as part of a 4+ drug combo)—with the possible exception of nelfinavir. Bartlett pointed out that, using MACS data (Mellors, *Ann Intern Med* 1997), there was little difference in the incidence of AIDS at 3-5 years between those with CD4 over 500 or between 350-500. Similarly, the Swiss HIV cohort did not see major differences in pro-

gression between injecting drug users and others who started HAART later, and early starters (*Junghans, AIDS* 1999).

Gwen Scott of University of Miami School of Medicine spoke about the Pediatric Guidelines. There is a sub-population of children whose immune systems are preserved, and it is not known whether they should be started on antiretroviral therapy (ART). Other important questions on the pedi-

atric front include: Which combination therapy can best preserve growth and development? What is the mechanism of neurologic disease in children and how can it be prevented? How should resistance testing be best interpreted and incorporated into clinical practice? What is the role of Cesarean section in women with undetectable viral load on HAART in preventing perinatal transmission?

Trip Gulick of the Cornell ACTU pointed out that in the AIDS field, a three-year study is considered "long-term." [Actually, in HIV infection a *one-year* study is considered long-term.] Clinical trial demographics do not always represent clinic populations, and study outcomes do not always match clinic outcomes.

Carlton Hogan of the CPCRA Statistical Center gave an activist perspective. He assumes that most patients initiating therapy in the next five years will be able to get their plasma viral load beneath the limit of quantitation—at least in the short-term. Therefore, drug

side-effects are likely to outweigh AIDS progression events. Hogan also predicts we won't have many novel drug classes or compounds, and that combination ART will still be necessary.

What events are relevant? AIDS opportunistic infections (OIs) have decreased dramatically since the advent of potent combination therapy. Most future acute OI incidents are likely to be in individuals with barriers to care or unaware of their HIV seropositivity. These groups will be difficult to study. In patients on antiretroviral therapy, rates of adverse events—some life-threatening (e.g., cardiovascular)—are climbing. These may well become more common than OIs themselves. We cannot imagine (much less predict) the potential consequences of 10-20 years of antiretroviral therapy, complicated by interactions with cardiovascular drugs and aging. Other questions not raised in this workshop: when/if to *stop* antiretroviral therapy? when/if to restart? what to do with patients with discordant viral load and CD4 responses to antiretroviral therapy?

Melanie Thompson of the Atlanta CPCRA unit cited some pithy quotes: "A physician is a person who pours drugs of which she knows little into a body of which she knows less. A doctor is someone who kills you today to prevent you from dying tomorrow."

Randomized, Controlled Trials vs. Observational Cohort Studies

Mike Saag of the University of Alabama at Birmingham reviewed

some observational cohort studies. The MACS has 5,000 individuals enrolled; EuroSIDA, 7,300; the Swiss Cohort, 3,400; the Frankfurt cohort, 1,100; the Royal Free Hospital, 500; the Vancouver

Among 143 patients at UAB, there were 242 unique combination drug regimens and 107 unique regimen sequences.

cohort, 1,750; the Glaxo-sponsored CHORUS study, 5,000. The adult ACTG study A5001 (Adult Linked Longitudinal Randomized Trials, or ALLRT protocol), just opening, will follow 2,500-3,000 individuals co-enrolled in selected randomized adult ACTG studies.

Saag asked how the ACTG site will get the adverse event and hospitalization data if it's not providing primary care? Using data from the UAB cohort, Saag pointed out the complexities of current care. Among 143 patients whose viral load rose to over 5,000 copies/mL, there were 1,067 "regimen events," 242 unique regimens, and 107 unique regimen sequences. Every patient experienced a virtually unique regimen. Eighty-nine regimens included at least four drugs. Average time on each regimen was a median of four months, mostly due to toxicity.

Lawrence Friedman of the National Heart, Lung & Blood Institute (NHLBI) discussed analogous experiences from cardiovascular disease. He focused on coro-

nary heart disease and selected risk factors. Similar to HIV infection, cardiovascular disease is chronic, takes decades to develop, and has many interacting risk factors. There are many ways for adverse consequences to develop—heart failure, aneurysm, embolism, plaque rupture, and others. Further, there are many interventions: lower LDH, raise HDH, stop smoking, lower blood pressure, modify diet, increase exercise, give antiplatelet drugs or

antioxidants. Treatment approaches include anticoagulants, ACE-inhibitors, beta blockers, defibrillators, bypass surgery, angioplasty, heart transplant, and others.

In 1972 the NHLBI recommended reducing blood pressure; in 1985 the institute recommended reducing cholesterol. Both of these approaches were initially based on risk evaluation from observational cohort data—without much data from large, randomized clinical trials to go by. Later the statin trials produced results, proving that lowering cholesterol saves lives; however, there were some other not-so-happy examples.

Anti-arrhythmic therapy was recommended based on observational studies. Yet the randomized clinical trials showed that, rather than prolonging life, the anti-arrhythmics actually increased mortality. Similarly, observational cohort studies showed a high level of cardiovascular benefit from estrogen replacement therapy, while randomized clinical trials are, if any-

- continued on next page, col. 1 -

thing, showing a negative effect.

Friedman looked at the salt controversy. Should you reduce salt intake to reduce hypertension? Observational data are inconsistent. Most randomized clinical trials have been small and short. The few larger longer term trials show quite modest effects on blood pressure. No trials have looked at clinical outcomes. Meta-analyses show statistically significant but quite modest differences. Some advocate reducing salt only in high-risk individuals, since the effect on blood pressure is minimal for most, and salt reduction reduces quality of life. Others favor a population strategy, claiming that even small shifts could have great public health importance. NHLBI held a workshop, which waffled: "The evidence that salt intake contributes to high blood pressure continues to increase. Americans take too much salt. The population strategy could affect cardiovascular mortality as much or more than a high-risk strategy."

Friedman concluded by stating that cardiovascular medicine has been revolutionized by trials. Not all important trials have been done. Randomized clinical trials were interpreted along with observational cohort study (OCS) data.

Caroline Sabin of the Royal Free Hospital in London further discussed the value and limitations of randomized clinical trials versus OCS. We have randomized clinical trials with clinical endpoints, randomized clinical trials with surro-

gate marker data, and OCS, case control studies, etc. Before HAART, progression was faster, clinical endpoints were possible within a 2-3 year time frame, treatment options were limited, drop-outs were 'relatively simple' to deal with,

In the ACTG clinical trials system, losses to follow-up occur more quickly than do study endpoints.

and results were easier to interpret. Even then, however, clinical endpoint trials seemed to take too long. Surrogate marker-based trials were then adopted based on the biology of disease and the need to speed up 'answers.' First CD4 cell counts were used, then plasma viral load.

There are some benefits to observational studies. They reflect routine clinical practice, look at lots of regimens, sometimes have longer follow-up, and are perceived to be quicker. They are still too small to look at rarer, more complex regimens or adverse events, however, and treatment comparisons can come with built-in bias. Compare patients starting regimen A or B without randomization: Do they really share the same prognosis? What determines the choice of regimen A and regimen B? If the choice between A and B is made based on subjective clinical or laboratory evaluation—as it often should be—then the treatment outcomes will necessarily reflect these differences as well as any differences between

the Adult ACTG at \$80 million per year for five years, but had deferred consideration of two other applicants—the CPCRA and the Veterans' Administration (VA) Network—while trying to develop its own long-term effectiveness research agenda. The January 2000 workshop, held at Bethesda's Holiday Inn, was designed to focus on the scientific needs and methodological concerns of this kind of research.

Statistical Methodology Satellite Symposium

First, there was a half-day Statistical Methodology Satellite Symposium, attended mainly by statisticians with a sprinkling of activists and Division of AIDS staff, held on January 11. DAIDS Director Jack Killen opened, stating that, "the long-term effectiveness of treatment—particularly with regard to clinical endpoints—is an area that has not been critically addressed and needs some critical attention." Among the key questions:

When is the best time to start antiretroviral therapy (ART)?

When is the best time to switch?

How to optimize salvage therapy?

What are the long-term outcomes of antiretroviral therapy?

"This an extremely high priority
- continued on next page -

for the NIH,” stated Killen. “Getting a research program in place which can do this is of the highest priority right now. We need to not be paralyzed by fear of not getting it exactly right. We’re moving into new methodological territory so we need a lot of help.”

Michael Hughes, director of the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Statistics & Data Analysis Center (SDAC) at Harvard, discussed ways that randomized, controlled trials could address these long-term questions.

AIDS-related mortality in adults and children in clinical trials has dropped from over 5% in 1995 to less than 1% in 1999. “So to think about mortality—or even morbidity—endpoints means we’re talking about a very long duration of trials. If these trends persist, they might have to be 5-6 years long to have any real meaning; ten years is more likely to be relevant.” How big would these trials have to be? It depends on the magnitude of the effect we’re looking for. To see a two-fold (100%) difference in events between two arms, with 90% power to detect a reduction in events from 10% to 5% over five years, we’d need 1,200 patients; to detect a reduction from 5% to 2.5% we’d need 2,500.

Would we want a trial which only showed a benefit in a small proportion of patients, e.g., the ten or five percent mentioned above. Or

would we want to know the outcome for the larger population? If so, the trial would have to be larger and longer. Importantly, there is also the possibility of early transient effects, as was seen with

ments increase if event rates rise over time. One could also envision nested trial designs in which second randomized regimens could be related to starting regimens [e.g., protease inhibitor sparing vs. protease inhibitor containing, with cross-over, cf. ACTG 384 and CPCRA 059].

‘We need trials with 1,200 events, not 1,200 enrollees.’

J. Neaton, Univ. Minnesota

Hughes stated that we need some event-based randomized clinical trials to underpin cohort-based evaluations. Marker changes and

early AZT in ACTG 019 and Concorde. Hughes also raised other issues related to long-term randomized clinical trials:

clinical effects of protease inhibitors are comparatively large; we’re probably interested in much smaller differences between strategies.

Should a mortality trial be planned now, in anticipation of the failure of available treatments?

In response to a question, Hughes stated that “I don’t think it’s useful to do studies to detect things which will only affect 5-10% of people.” Jim Neaton of the University of Minnesota said that “50% effects—10%, 5%—are totally implausible for the designs you showed. We need trials with not 1,200 subjects but 1,200 events. A combination of larger sample size and longer follow-up.”

Should we use end points other than mortality (such as AIDS-defining events and other morbidities, quality of life)?

Hughes stated that, within the ACTG, losses to follow-up are typically in the range of 5% per year. Thus, losses to follow-up occur more quickly than do study endpoints. How could a large, long-term randomized clinical trial avoid such disparities? [One possibility would be to conduct the study at primary care sites, or in a captive network such as the VA system.]

Victor DeGruttola of the adult ACTG SDAC pointed out that industry or product-specific studies could be nested within strategy comparisons, as is being done in ACTG 384 and FIRST.

Flexible study designs will be key. Patients should be allowed to change strategies or regimens during follow-up. Size require-

Tom Fleming of the University of Washington discussed sample size. Fleming clarified that if we were looking for a 100% improvement, i.e., a change in relative risk

- continued on next page -

of 2.0—we'd need 88 events, so we could get by with 88 endpoints. If you were looking for a 20% improvement, that is, a change in relative risk of 1.2. we'd need 1,200 events. "These are important achievable differences... We need large numbers followed long-term."

Neaton replied, "I don't think a 50% effect is plausible. Is 20% plausible? 1,200 is kind of low. 20% is a very meaningful effect, but I question whether we'll see it in a when-to-start trial. Another way to approach this would be to design trials with interconnected designs and a plan to combine them—non-identical trials, designed in an interlocking way to answer different parts of the puzzle."

Peter Peduzzi of the Veteran's Administration suggested borrowing the large simple trial concept to get some efficiency: get many patients enrolled as soon as possible. "When trials go on too long, patients drop out and physicians lose interest. Embed substudies to study mechanisms. Ensure the design is flexible."

Next Alvaro Muñoz, chief statistician for the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), addressed the potential role of observational cohort studies in determining long-term effectiveness. Randomized clinical trials, being randomized, are used to determine efficacy of various treatments or strategies. Observational cohort studies can supplement and complement randomized tri-

als by providing additional information on individual and population effectiveness.

Relative Hazard of AIDS by Duration of Infection in MACS

Given the complexities in HIV disease, even large, simple trials are not going to be so simple.

Seroconverters

When adjusted for baseline CD4 count, the MACS data demonstrate about a 50% reduction in the relative risk of developing AIDS after the introduction of AZT and PCP prophylaxis, about a 10% reduction after the introduction of dual-nucleoside therapy and MAC prophylaxis, and a whopping 70% reduction after the introduction of HAART—which has doubled AIDS-free time in the population as a whole.

In the conversation which followed, the general consensus was that observational cohorts are useful to complement or supplement—but cannot replace—randomized trials, and that randomized trials are needed in particular to eliminate bias and to tease out treatment effects more modest than the dramatic short-term impact of HAART.

The rest of the afternoon was taken up by two presentations about the use of mathematical models in randomized clinical tri-

als and observational cohort studies. For those attending who were not mathematically super-sophisticated, this portion of the symposium was relatively incoherent, and its relevance to the topic at hand was unclear.

Amy Justice of the Veteran's Administration brought the conversation down to earth, commenting that, "I've been to three meetings at which these issues have been discussed over the last six months. It's not ran-

domized clinical trials vs observational cohort studies, it's how much do we want to spend, how large are the effect sizes we want to see? If it's two- to four-fold, observational databases are likely to be OK. If it's 20%, I don't see how anyone in this room can be confident that they've measured all the relevant covariates. *How long do we have to follow them? Are there going to be differences in event rates early or late?* These questions we need to answer."

Victor DeGruttola pointed out that, "Having devoted several years of my life to the design of a study of 'tight' versus 'loose' virological control, only to see it bit the dust, I certainly admit these questions are important. But the most difficult aspect of this science isn't the statistics but formulating clinical questions for studies in which doctors and patients are willing to enroll. People have to be willing to live with these questions through several cycles of technological change."

Amy Justice added, "Part of what

OCS Redux

International Statistical Panel Puts Observational Cohort Study Research Possibilities Into Perspective, Identifies Limitations

'Blunt instrument'

One of the most frequent objections to carrying out randomized, controlled trials to answer questions about long-term effectiveness is that observational cohort studies could provide the answers faster, more cheaply and as a closer proxy to real world clinical experience.

The National Institutes of Health funds many observational cohort studies such as the men only Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), the Women's Interagency Health Study (WIHS), and the ALIVE study of injection drug users. The Centers for Disease Control and Prevention also funds some observational cohorts such as the Adult & Adolescent Spectrum of Disease (AASD), in over 23,000 HIV-infected patients, and the Hospital Outpatient Study (HOPS), in about 5,000.

Researchers—both cohort-based as well as trial-based—provided a number of explanations to why observational studies will be inadequate to tease out the answers to “When to start?” “What to start with?” “When to change?” and “What to change to.” Here are a collection of quotes and phrases from the Division of AIDS

Satellite Statistical Symposium, held on January 11, 2000.

1. Cohort studies complement and supplement—but do not replace—randomized clinical trials.

Alvaro Muñoz, chief statistician for the MACS, which has followed 5,000 gay men since 1984, said that “Cohort studies supplement randomized clinical trials by measuring individual effectiveness and complement them by providing measures of population effectiveness.” Thus, the MACS showed that single- and dual-nucleoside therapy had time-limited effects on AIDS morbidity and mortality, and that HAART had dramatic effects. Both treatment periods—the nucleoside era and the HAART era—showed 50% or greater reductions in mortality and morbidity compared to the preceding one—an effect which is possible to measure in a cohort study. Smaller, but still clinically significant effects (e.g., smaller than 50-100%) cannot be detected by such studies.

2. Cohort studies provide suggestive information for generating hypotheses and designing randomized trials.

Five ongoing European cohort studies following over 12,000 HIV-infected individuals have indicated that the dramatic benefit of HAART seen in advanced HIV infection (people entering with $CD4 < 200$ cells/mm³) is not seen in those with higher levels (*see table, front page*).

Statistician Steve Self of the Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle stated that these studies are provocative, and raise

important questions, but that, “You can only get rid of that level of uncertainty by doing a randomized clinical trial.”

3. Cohort studies can only detect large differences.

Jim Neaton, chief statistician for the CPCRA, pointed out that “MACS hit this [the efficacy of HAART] with a blunt instrument. It didn't need a more sensitive one because HAART had an 80% effect. But the kind of *strategy* treatment effects we're trying to look for are unlikely to be as large. The methods are rigorous for evaluating the introduction of a potent regimen; you could be dead wrong with a 20% difference, with an 80% difference you'd have to be half-dead not to notice it.”

Tom Fleming, chair of the adult ACTG and CPCRA Data & Safety Monitoring Board, said, “Cohort studies are a useful approach to look at a population for prognostic factors, changing use of therapies over time, event rates evolving over time... Cohort studies provide a blunt instrument: if the effect is big, you can see it (the signal is bigger than the bias inherent in the lack of randomization). You need to be sure that your 'signal' is greater than the factors that influence your choice of early vs. late.”

4. Cohort studies, unlike randomization, cannot control for unrecognized covariates.

Fleming continued, “The covariates that are recognized are the tip of the iceberg. So my ultimate answer: randomization... The integrity of randomization is only preserved if you follow everyone. If

- continued on next page -

- continued from previous page -

missingness [losses to follow-up, or missing data points] occurs in a dependent manner, it introduces bias... What if the real, unknown, dominant covariates are not captured? My idea is to randomize and maximize follow-up.”

5. Cohort studies cannot detect small but clinically relevant differences.

Jim Neaton said, “With the moderate effects, e.g., with two nukes versus one or zero, you’re ‘off,’ or you got the wrong answer, but with the protease inhibitors we got knocked over the head. It was a huge difference. [He was referring to the fact that the MACS analysis, unadjusted for baseline CD4, was unable to detect significant benefits with single- or dual-nucleoside therapy. When adjusted for baseline covariates, the MACS detected the ~50% reduction in short-term mortality conferred by AZT.]

6. Cohort studies cannot reliably detect “equivalence.”

Amy Justice, from the Veterans' Administration, said, “In a When-to-Start (WTS) trial, we want to know if they're equivalent, not whether one is better—and that's the hardest to do from a power standpoint. How small of a difference is so small we wouldn't want to know about that?”

7. There is no substitute for randomization.

Glenn Satten, of the CDC said, “Randomization is better than anything else” for answering these questions. Steve Self said, “There

is no substitute for randomized clinical trials to give us answers to strategy questions that can give us an even 20% [relative risk = 1.2] effect.”

When can we justifiably rely on observational data? Only when the treatment effect is large; that is, greater than a two-fold difference between groups.

8. We do not have any large-scale randomized studies which can show clinically the benefit of early vs. later initiation of antiretroviral therapy.

Tom Fleming said, “We need to have all these types of studies. In particular, now, large-scale *randomized* trials—are lacking in the landscape in treatment trials. These need to be long-term and large studies... Here I'm an advocate of large simple trials. In cardiology the large simple trial has established itself as a very important tool. The complexities in HIV disease mean that we're not going to be able to design these studies as simply.”

9. Such randomized clinical trials may need to be big enough to detect at 20%—not just a 50 to 100%—difference between strategies.

The size of the clinical difference to be measured has a major impact on the size and duration of the clinical trial design. Tom Fleming compared two “When-to-start” sample sizes presented by Michael Hughes (SDAC, Harvard) and Jim Neaton (CPCRA,

Minnesota). He concluded that, as estimated by Mike Hughes, “The difference of a relative risk of 2.0, a 100% improvement, would require 88 events. Jim Neaton calculated a 20% improvement, or a relative risk of 1.2, which would require 1,200 events. “These are important achievable differences,” Fleming added. “We need large numbers followed long-term.”

Amy Justice added, “I've been to three meetings

at which these issues have been discussed over the last six months. It's not randomized trials vs. cohort studies, it's how much do we want to spend? How large are the effect sizes we want to see? How long do we have to follow them for? Are there going to be differences in event rates early or late?”

10. The duration of these studies will be question-specific.

Fleming concluded, “These questions (e.g., length of study) are study specific. I'd want these trials to be revealing some insights at 5-7 years, but for front-line, I want to know *ten years* [especially

Now Available on the TAG Web Site: www.aidsinfonyc.org/tag

NIH-Funded AIDS Vaccine Research: A Critical Review
by Gregg Gonsalves

Survey of Structured Treatment Interruptions (STIs) from the Seventh Retrovirus Conference, 2000
by Mark Harrington

TAGline is now available for download

¡Ruptura!

La Alta Tecnología Revela su Lado Oscuro Mientras Que Investigadores y Pacientes Luchan por Interpretar el Ruido

'El sida regresó'

Cuando se le preguntó sobre su aprovechamiento en la reunión de Retrovirales de Chicago y el estado del cuidado clínico del VIH en su totalidad, con un relativamente alto perfil, un doctor de SIDA de Florida reafirmó con su característicamente deliberada articulación tipo trance, "La buena noticia es que los pacientes que les ha ido bien con la terapia les continuara yendo bien por mucho tiempo." Al día siguiente, Merck presentó el seguimiento de 3 años de su estudio "035": las medidas de respuestas reportadas han disminuido de una escala cerca de 90% a alrededor de 60%. Por lo menos, las notas de prensa oficiales de las compañías farmacéuticas están comenzando a reflejar lo que muchos doctores del SIDA han venido viendo en sus prácticas por ya un tiempo. ¿Será que la burbuja de la euforia terapéutica ha comenzado a reventarse?

En este número de *TAGline*, Mark Harrington describe su (y de dos colegas) reciente viaje en la montaña Rusa en el expreso de las terapias antirretrovirales, impartiendo un grado de franqueza raramente conseguida en estas páginas. Reflejando en todavía otras

muertes recientes de un viejo amigo y camarada-junto a la debilitadora consecuencia de esfuerzos de fé de otro amigo de escapar ese destino-Mark aclaró que, a pesar que se ha escapado de la hacha esta vez, solo es cuestión de tiempo para que la resistencia le llame.

"Llama a la oficina del doctor." ese brusco mensaje me daba la bienvenida a my regreso del festival de fármacos de las farmacéuticas en Glasgow. Solo se puede significar una cosa.

Me sacaron la sangre antes de mi partida, pero no medio tiempo de recogerlo antes que me fuera. Después de mantener por dos años la carga viral por debajo de los límites de detección (mas recientemente, poco antes de Ginebra, <25 copias/ml), mi carga viral ha aumentado a 5,379 copias. ¡Una ruptura! llame a la oficina del doctor.

"Deberías de venir y repetir la prueba," me dijo secamente el encargado de la oficina. Me aterroricé. La disciplina obsesiva de triple terapia tomándola tres veces al día trabajo solo por dos años entonces, aparentemente falló. Mi primer régimen antirretroviral ha acabado, cuando estaba de regreso en mi descenso de tu sabes que.

La reacción de mis amigos y colegas fue como una mancha de tinta en sus propias posturas hacia la epidemia. "Solo es un blip," me reafirmo Spencer Cox. "[Mi doctor] ve esto todo el tiempo."

"Es una ruptura viral," dice Gregg

Gonsalves, el pesimista de la casa de TAG. "Deberías de intentar un régimen mas fácil."

"¿Debería de hacerme un examen de resistencia?"

"Tal vez podrías conseguir uno mucho mas rápido con tu otro doctor que conmigo. Mientras tanto, vamos a tomar sangre para otra carga viral."

La carga viral de diciembre regreso en 1,656-medio log mas bajo, pero todavía detectable. Sin ninguna pista.

"Probablemente es una ruptura-pensaría que al 3TC," adivinaba mi otro doctor, "ven a la consulta para tomar otra muestra de sangre."

Bueno, si el virus es resistente solo al 3TC, supongo que puedo continuar tomando my d4T y mi inhibidor de proteasa, y agregar otro nucleosido, como, ddI y hidroxiuria. Poco antes de Navidad me saque muertas de sangre para una prueba de resistencia de fenotípico. Me prometieron los resultados dentro de dos semanas. Gaste mucho tiempo preguntándome que cambio tendría que hacer, y preguntándome a quien le debería decir. ¿Que si yo soy solo una falsa alarma? ¿Será que no seguido correctamente mi tratamiento?

FedEx arruino el envío, así que el 28 de diciembre tuve que ir para otra muestra de sangre. La compañía también quería sugerencias sobre que precio deberían de cobrar para su nuevo examen. La

— viene de la página anterior —

competencia (LabCorp/ViroLogic) carga hasta \$900 por sus productos. Les dice que \$500 cada examen si quieren que su ensayo sea usado en todas partes. Miren a Merck. Ellos cobran los precios mas bajos de cualquier inhibidor de proteasa. De todas manera, el ADAP estaba casi quebrado manteniendo al día con los precios de *Sustiva* y *Ziagen*, cada uno el más caro en su clase. Ellos toman otra muestra de sangre.

El nuevo comenzó de mala manera. Paul Corser, un sobreviviente de mucho tiempo y colega de AmFAR, murió el 4 de enero. Esa misma semana, uno de mis buenos amigos me llamo para decirme que después de un año completo de haber parado las medicinas sus células T regresaron en unos niveles desastrosamente bajo.

Siguiendo los consejos de su doctor, el comenzó un "mega-HAART" régimen: cuatro fármacos viejos y tres de los nuevos. Siete en total, incluyendo el ultimo en llegar con un toque financiero generoso, efavirenz (*Sustiva*). Según el, *Sustiva* es como un viaje malo. Luego de acoger de mala gana la promesa voluble del "mega HAART," gasto buena parte de un mes mas o menos inmovilizado mientras que su cuerpo batallaba para adaptare a la sofocante quimioterapia. Encarando mortalidad en sus ojos-y con efectos colaterales intolerables de los medicamentos los cuales supuestamente impedían esa mortalidad-

se tomo dos semanas libres y reviso el libro de las políticas de incapacidad de TAG.

Antes de irse por dos semanas al Caribe, Peter Staley llamo,

‘La ciencia está progresando, pero mis amigos no.’

"Pareciera que estamos en caminos paralelos," dijo. (Comenzamos el mismo régimen con HAART, en el mismo día de agosto de 1996.) "Acaba de dejar de funcionar: 1,600." "Bien, podría ser solo un blip," dije, no muy convencido a Spencer en noviembre. Gregg Gonsalves llevó a Peter a realizarse una prueba de resistencia antes de irse por dos semanas al sol.

Más tarde ese mismo día, recibí los resultados del examen de resistencia. "Estoy viendo los resultados aquí en la pantalla," explicó mi doctor, "y estoy tratando de averiguar como imprimirlos. Pudieron de ver virus en tus muestras pero sin evidencias de resistencia a ninguno de los 15 fármacos del panel."

"¿Que podría significarse eso? ¿Estando detectable al virus sin ninguna señal de resistencia a los medicamentos que estoy tomando?"

"Cada ves vemos más y más de esto," dijo, sin comprender

porque, como y donde el virus salvaje podría estar viniendo. (De hecho, ruptura del virus tipo salvaje ha sido reportado extensamente al principio del verano pasado en Ginebra. En ese momento, solo una minoría de alerta virológicas pagaron el informe al respecto debido. Nadie, no obstante, han podido realmente cuadrar este fenómeno con el modelo generalmente aceptado de la patogenesis del VIH.)

"¿Debería de identificar mi terapia?"

"¿Por que no vienes y hablamos sobre eso?" Entonces, el día de Martin Luther King, desafío un fuerte aguacero para hacer todavía un tercer viaje para tratar de resolver esta pesadilla del rebote viral. Mi doctor me entrego el resultado del fenotipo. Ambos, mi virus y el virus control tipo salvaje han sido probados a la sensibilidad de quince medicamentos antirretrovirales. Los resultados fueron tramados juntos en el mismo par de hachas. Ahí estaba mi patrón de resistencia viral, puestas con una línea azul sinuosa manteniéndose una de tras del otra con una línea roja; eso sobre el virus contra del tipo salvaje. Por ahora, las líneas localizadas cerca la una de la otra. Pero un día se pueden separar, y podría encarar las consecuencias, mientras tanto, fue instructivo observar la estabilización que puede traer un simple blip viral.

Más tarde ese mismo día, recibí

— viene de la primera página —

dios de cohorte de observación (Observational Cohort Studies—OCS) podrían proporcionar las respuestas. La NIH patrocina muchos de los estudios de cohorte de observación, tales como el estudio multicéntrico de cohorte sobre el SIDA (Multicenter AIDS Cohort Study - MACS) (para hombres), el estudio interdepartamental de salud para mujeres (Women's Interagency Health Study - WIHS), el estudio ALIVE (para usuarios de drogas), etc. Los centros de control de enfermedades (Centers for Disease Control - CDC) también patrocinan algunos de los estudios de cohorte de observación, tales como el análisis de enfermedades de adultos y adolescentes (Adult & Adolescent Spectrum of Disease - AASD) de más de 23,000 pacientes infectados con el VIH y, el estudio de pacientes externos de hospitales (Hospital Outpatient Study - HOPS) de aproximadamente 5,000 individuos.

Los investigadores - tanto los que realizan estudios de cohorte como los que realizan pruebas - proporcionaron un número de respuestas a la razón por la cual los estudios de observación serán inadecuados para obtener las respuestas a las preguntas tales como: "¿cuándo comenzar a usar el tratamiento HAART?", "¿con qué hay que empezar?", "¿cuándo hay que cambiar de medicamento para usar el tratamiento HAART?" y "¿en qué sentido hay que cambiarlo?" He aquí una serie de citas y paráfrasis del Simposio Satélite de Estadística DAIDS, llevado a cabo el 11 de enero del 2000, en Bethesda, antes del Taller de

Investigación sobre la Efectividad a Largo Plazo.

1. Los estudios de cohorte complementan y refuerzan las pruebas controladas, al azar, pero no las substituyen.

Álvaro Muñoz, estadístico en jefe del estudio multicéntrico de cohorte sobre el SIDA, en el cual se ha dado seguimiento a 5,000 hombres gay desde 1984, dijo que los "estudios de cohorte refuerzan las pruebas controladas, al azar, al medir la efectividad individual y las complementan al proporcionar mediciones de la efectividad del grupo". Por esto, el estudio multicéntrico de cohorte sobre el SIDA mostró que la terapia de nucleósidos sencillos o dobles tuvo efectos limitados por el tiempo sobre la morbilidad y mortandad del SIDA y que el tratamiento HAART tuvo efectos dramáticos. Ambos períodos de tratamiento - el tratamiento de nucleósidos y el tratamiento HAART - conllevaron un 50% más de reducciones en la mortalidad y morbilidad, a comparación con el tratamiento precedente - un efecto el cual es posible medir en un estudio de cohorte. Dichos estudios no pueden detectar los efectos más pequeños (más pequeños que el 50 al 100%) pero los cuales son clínicamente significativos.

2. Los estudios de cohorte proporcionan información sugestiva para generar hipótesis y diseñar pruebas controladas, al azar.

Cuatro estudios de cohorte europeos recientes - en los cuales se dio seguimiento a más de 12,000 individuos infectados con

el VIH - han indicado que el beneficio dramático del tratamiento HAART, observado en individuos con infecciones del VIH avanzadas (individuos con cuentas de células inductoras CD4<200), no es visible en aquellos individuos con niveles más altos.

El estadístico Steve Self, del Centro de Investigación de Cáncer Fred Hutchinson de Seattle indicó que dichos estudios son provocativos y generan preguntas importantes, pero que "solamente se puede eliminar dicho nivel de incertidumbre realizando una prueba controlada, al azar".

3. Los estudios de cohorte solamente pueden detectar diferencias grandes.

Jim Neaton, estadístico en jefe de la CPCRA, señaló que "el estudio multicéntrico de cohorte sobre el SIDA logró tal cosa [la eficacia del tratamiento HAART] por medio de un instrumento poco sofisticado. No necesitó un instrumento más sensible, porque el tratamiento HAART tuvo un 80% de efectividad. Pero es poco posible que los efectos de tratamiento de estrategia que estamos tratando de encontrar sean tan grandes. Los métodos son rigurosos para evaluar la introducción de un régimen potente; uno podría estar completamente equivocado con una diferencia del 20%, con una diferencia del 80% uno tendría que estar prácticamente muerto para no darse cuenta de ésta".

Tom Fleming, presidente de la AACTG y la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad (Data & Safety Monitoring Board - DSMB) de la

.....
— viene de la página anterior —
CPCRA, dijo: "los estudios de cohorte son un método útil para observar un grupo con factores de pronóstico, cambiando el uso de las terapias al paso del tiempo, incluso con los índices evolucionando al paso del tiempo... los estudios de cohorte ofrecen un instrumento poco sofisticado - si el efecto es grande, uno puede verlo (la señal es más grande que la tendencia inherente en la carencia de aleatoriamiento). Si uno necesita asegurarse de que la "señal propia es mayor que los factores que la influyen, la selección de uno es comparable entre la temprana o la tardía)".

4. Los estudios de cohorte, a diferencia del aleatoriamiento, no pueden controlar las covariables no reconocidas.

Fleming dijo a continuación: "las covariables reconocidas son la punta del iceberg. Por lo que mi respuesta final consiste en - el aleatoriamiento... La integridad del aleatoriamiento se conserva solamente si uno le da seguimiento a todos los individuos. Si ocurre una falta [carencias de seguimiento o puntos de datos faltantes] de manera dependiente, eso generará una tendencia... ¿Qué pasará si no se capturan las covariables desconocidas reales? Mi idea consiste en el aleatoriamiento y en maximizar el seguimiento".

5. Los estudios de cohorte no pueden detectar diferencias pequeñas, pero relevantes clínicamente.

Jim Neaton dijo: "con los efectos moderados, tales como de dos armas contra una o cero, uno ya sea está equivocado o tiene la respuesta incorrecta, pero con los PI tuvimos consecuencias serias -

Solamente se puede eliminar dicho nivel de incertidumbre realizando una prueba controlada, al azar.

fue una diferencia enorme". [Se estaba refiriendo al hecho de que el análisis del estudio multicéntrico de cohorte sobre el SIDA, no ajustado para una línea de base de células inductoras CD4, fue incapaz de detectar beneficios significativos con la terapia de nucleósidos sencillos o dobles. Al hacer el ajuste para las covariables de la línea de base, el estudio multicéntrico de cohorte sobre el SIDA detectó la reducción de aproximadamente un 50% de la mortalidad resultante por el uso del AZT.]

6. Los estudios de cohorte no pueden detectar la "equivalencia" confiablemente.

Amy Justice, de la Administración de Veteranos, dijo: "en una prueba de tipo 'When-to-Start - WTS', es necesario saber si son equivalentes, no si uno es mejor - y eso es lo más difícil de hacer desde el punto de vista de control. ¿Qué tan pequeña debe ser una diferencia como para no tener que notarla?"

7. No hay sustituto para el aleatoriamiento.

Glenn Satten, de los Centros de Control de Enfermedades, dijo: "el aleatoriamiento es mejor que cualquier otra cosa" para contestar estas preguntas.

Steve Self dijo: "no hay sustituto para las pruebas de control, al azar, para obtener las respuestas a las preguntas estratégicas que nos pueden dar un efecto redondo del 20% [con un riesgo relativo del 1.2]".

8. No tenemos estudios aleatorios de gran escala, los cuales puedan mostrar clínicamente el beneficio de la iniciación ART temprana a comparación de la tardía.

Tom Fleming dijo: "necesitamos tener todos estos tipos de estudios. En particular, ahora, las pruebas de ALEATORIAMIENTO a gran escala - no se dan tan frecuentemente en el campo de las pruebas de tratamiento. Estos estudios deben ser a LARGO PLAZO y a GRAN ESCALA... Aquí, soy el promotor de las PRUEBAS SENCILLAS A GRAN ESCALA - en cardiología, dicho tipo de pruebas es un instrumento muy importante. Las complejidades relacionadas a las enfermedades causadas por el VIH significan que no vamos a ser capaces de diseñar dichos estudios de una manera tan simple".

9. Dichas pruebas controladas, al azar, necesitan ser lo suficientemente grandes como para detectar bajo una diferencia

Adelante Inmunología

Escondido por Mucho Tiempo en la Sombra de los Exitos Antivirales, Terapias Inmunes Son Llamadas al Centro del Escenario

¿Cómo enseñar al sistema

El crepúsculo de erradicación puede anunciar un nuevo amanecer para la investigación inmunológica del VIH, que han sido apocadas fuertemente por los avances en las terapias antiretrovirales en los pasados tres años—y ahora esta mostrando su mantra, "Es el virus, estúpido." En una reciente reunión en el Instituto para Virología Humana (IVH) de Robert Gallo, 60 inmunólogos del VIH de los EE.UU. y Europa vieron con entusiasmo el año 1998 como el año de regresar a el modelo de enfermedades inmunocéntricas que caracterizaban a los principales investigadores durante los años 80 y principios de los 90. Craig Sterritt preparo este informe para TAGline.

La reunión titulada "Función Inmune y Marcadores substitutos: Preparando las Líneas Metas" fue cargada principalmente discutido la inmunología actual del VIH y la investigaciones de la terapia de base-inmune (IBT, siglas en inglés). Entre la metas planteadas están el planear los caminos futuros para aplicar datos inmunológicos y la teoría hacia el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas, así como los

marcadores substitutos que pueden ser utilizados para la evaluación de la actividad biológica y para predecir la eficacia clínica de esas intervenciones. Robert Siciliano, convoco las sesiones científicas con una revisión de sus mas recientes resultados referentes al "tercer comportamiento" de la causa viral—es decir las células-T duradera abrigando el VIH ADN integrado. Expertos del VIH dicen que los informes del Dr. Siliciano junto con la corroboración de unos otros laboratorios, han puesto el kibosh en las hipótesis de tiempo de erradicación de David Ho y otros. Esencialmente, ahora se ve poco probable que HAART pueda efectuar la erradicación viral dentro de 10 años—dejando solo 2 o 3.

Aunque los nuevos regímenes antiretrovirales altamente activos pueden dar lugar a la erradicación, estudios inmunofenotípico y funcionales longitudinales han demostrado que pueden conducir a marcadores mejorados en diversos parámetros de la inmunocompetencia. El groups—uno condujo por Brigitte Autran en la París y el otro Michael Lederman del Case Western Reserve en los EE.UU.—habían buscando al qué sucede al sistema inmune que sigue el lanzamiento de HAART. Ellos están encontrando que las sistemas inmune de gente quien alcanzar y mantener imperceptible viral carga en HAART gradual comenzar para normalizar y mirar más como inmune sistema VIH-negativa gente y VIH-infected a largo plazo non-progressors (sigla en inglés, LTNP). Especifico, la cuenta de células-T cuenta ir para arriba, etiqueta de plástico inmune

hyperactivation disminuir, y células-T subconjunto, incluyendo CD4+, CD8+, memoria y naive células-T, cada tipo que ser desproporcionado o aumentar o reducir durante VIH infección, tendencia hacia uno más normal estado. Estos efectos se creen para ser los correlativos inmunológicos de los efectos clínicos de HAART: resistencia creciente a las infecciones, a la progresión reducida de la enfermedad, y a la supervivencia mejorada.

Lo más perceptiblemente posible, el Dra. Autran señaló la recuperación de las inmunorespuestas celulares a los antígenos de memoria previamente "perdidos." (Es decir, patógenos específicos tales como mTB.) Dr. Fred Valentine de la Universidad de Nueva York (NYU) también señaló la vuelta de la reactividad inmune al candida y a otro los antígenos de memoria en algunos pacientes que recibían HAART. Citando un ejemplo de un paciente con respuestas imperceptibles de la células-T a PCP que PCP experimentado después de que continuar la profilaxis consecutiva a la células-T substancial de CD4+ aumente en HAART, el Dr. Valentine sugirió que el criterio inmunológico medía este el análisis de la proliferación del linfocito del responses (sigla en inglés, LPA) sea una herramienta clínica útil para determinar se si continuar o parar la profilaxis para las infecciones determinadas en pacientes individuales. Los estudios adicionales de esta etiqueta de plástico inmunológica serán requeridos, sin embargo, como el Dr. Lederman presentó evidencia

que las respuestas mejoradas de LPA a los antígenos de memoria pueden ser transitorias. Su grupo observó respuestas antígeno-específicas mejoradas de LPA después de 12 semanas de HAART, pero observó ninguna diferencia de la significación de la línea de fondo en 48 semanas.

Incluso con la vuelta de la inmunidad general y patógeno-específica mejorada, qué se ha observado hasta la fecha se puede referir solamente como reconstitución inmune parcial. Esto es porque en algunos casos (pero no todos), cuando HAART para el trabajar, el sistema inmune invierte rápidamente a su estado de pre-HAART: las células-T declinan y otras marcadores inmunes se convierten de nuevo—es decir, progresión de la enfermedad del VIH continúa. Aunque HAART puede proveer del sistema inmune un período de la recuperación significativa, este temporal cesa el fuego no conduce al parecer a la inmunidad mejorada del VIH. Como el Dra. Autran explicado en la reunión de IVH , incluso después 2 años del 1/2, ella los estudios no hayan rendido ninguna evidencia que HAART puede restablecer las inmunorepuestas asociadas al control mejorado del VIH, tal como ésos vistos en VIH-infected LTNP.

Con respecto a la reconstitución inmune completa, qué podría ser lograda idealmente es que las nuevas terapias (basados inmune) podrían ser utilizadas para fortificar las sistemas inmunes del pacientes contra el VIH y otros patógenos mientras que sus niveles del VIH están siendo suprimidos por HAART. De esta manera,

si VIH reviene—si personas tratado con HAART encuentran "virologic failure"—sus sistemas inmunes serían mejor preparado para controlar el VIH. Si colocamos la investigación contemporánea de IBT dentro de este contexto, HAART se puede ver para proporcionar a una "ventana de la oportunidad" durante el cual la inmunidad óptima del ordenador principal al VIH (y a otros patógeno) pueda ser restablecida. Como Dr. Valentine indicado sucinto en la reunión de IVH que, "Ma definición de la reconstitución inmune está trayendo detrás un sistema inmune a el cual pueda mejor responder y mejor controlar a la infección del VIH."

Es posible que reconstitución inmune definida pues tal puede ocurrir, por lo menos a un grado moderado, en alguna gente tratada con HAART. Es clínico evidente, aunque el fenómeno no se ha capturado en estudios del Dra. Autran o del Dr. Lederman, que alguna gente que "fail" terapia con HAART continúa haciendo bien inmunológicamente y clínicamente. Estas cajas son caracterizadas por el establo o CD4 de aumento cuenta en la presencia del descubrimiento virologic, en donde la carga viral llega a ser perceptible pero no vuelve a los niveles del tratamiento previo. Es enteramente desconocido porqué ocurre éste, cuáles la base inmunológica para ella es, o si un estado de carga viral levantamiento tan anómalo de las cuentas durables (¡o aumentandas!) de las células-T. Es posible, sin embargo, que la situación marca un grado avanzado de la reconstitución inmune realizable con

HAART, pero hasta ahora por estudios clínicos. El Dr. Valentine y otros está reclutando con impaciencia inmunológico a pacientes del descubrimiento de "failure" virologic para caracterizar determinantes inmunológicos potenciales de este fenómeno.

Con respecto a intervenciones terapéuticos, el futuro de la investigación de IBT en enfermedad del VIH se concentrará en la inducción de las inmunorepuestas potentes de anti-VIH y de anti-IO en los pacientes que experimentan la reconstitución inmune parcial en HAART. La investigación inmediata se está centrando en el uso de la vacunación terapéutica con los antígenos del VIH. Como TAGline señalado en enero, las respuestas fuertes de anti-VIH CD4+ LPA se han documentado en los monos inoculados con una vacuna de la DNA. Un estudio clínico preliminar ha demostrado que este acercamiento es seguro para el uso en seres humanos. En la reunión de IVH , Dr. Ron Moss de Immune Response Corp. señaló que la vacunación con el inmunogen de Salk VIH-1 indujo las respuestas fuertes al inmunogen sí mismo de CD4+ LPA y al antígeno purificado p24 derivado del inmunogen. Cruz-clade (los clades B y E) respuestas de anti-VIH LPA también fueron documentados en un estudio pequeño por el Dr. Moss y colegas. Además, el Dr. Moss señalado perceptiblemente aumentó la producción de las beta-quimoquinas (RANTES, MIP-1alpha y MIP-1beta) después de la inmunización con el inmunogen de Salk VIH-1. Finalmente, un equipo de los investigadores de NCI ha anuncia-

— viene de la página anterior —
do el desarrollo de un inmunogen hecho inactivo del VIH que conserva las características estructurales y funcionales de las proteínas del sobre de VIH. Todos dichos, los grupos numerosos alrededor del mundo se están preparando para comenzar a vacunar a pacientes tratados con HAART con los antígenos del VIH y/o los antígenos de anti-OI. Los ensayos iniciales se centrarán en la capacidad de intervenciones de inducir o de aumentar respuestas antígeno-específicas de LPA, respuestas citotóxicas de los linfocitos-T, y el desbloquear beta-quimoquinas.

Qué permanece ser aclarada completamente es cómo las mejoras en pruebas inmunológicas específicas (tales como éstos citados arriba) se pueden utilizar para predecir la eficacia clínica de una intervención terapéutica. A pesar de su título tan ambicioso "Immune Function and Surrogate Markers: Setting the Goal Line," no empujó con eficacia adelante la causa de identificar las metodologías convenientes para la reconstitución inmune calificativa y de cuantificación. Hasta la fecha, la única etiqueta inmunológica se ha validado que pues un sustituto para la eficacia clínica es la cuenta de las células-T CD4+.

Aunque los nuevos regímenes antiretrovirales altamente activos pueden dar lugar a la erradicación, estudios inmunofenotípico y funcionales longitudinales han demostrado que pueden conducir

a marcadores mejorados en diversos parámetros de la inmunocompetencia. El groups—uno condujo por Brigitte Autran en la París y el otro Michael Lederman del Case Western Reserve en los EE.UU.—

¿Como podríamos restaurar el sistema inmunológico en personas con VIH y contrarestar el virus?

habían buscando al qué sucede al sistema inmune que sigue el lanzamiento de HAART. Ellos están encontrando que las sistemas inmune de gente quien alcanzar y mantener imperceptible viral carga en HAART gradual comenzar para normalizar y mirar más como inmune sistema VIH-negativa gente y VIH-infected a largo plazo non-progressors (sigla en inglés, LTNP). Especifico, la cuenta de células-T cuenta ir para arriba, etiqueta de plástico inmune hyperactivation disminuir, y células-T subconjunto, incluyendo CD4+, CD8+, memoria y naive células-T, cada tipo que ser desproporcionado o aumentar o reducir durante VIH infección, tendencia hacia uno más normal estado. Estos efectos se creen para ser los correlativos inmunológicos de los efectos clínicos de HAART: resistencia creciente a las infecciones, a la progresión reducida de la enfermedad, y a la supervivencia mejorada.

Lo más perceptiblemente posible,

el Dra. Autran señaló la recuperación de las inmunorespuestas celulares a los antígenos de memoria previamente "perdidos." (Es decir, patógenos específicos tales como mTB.) Dr. Fred Valentine de la Universidad de Nueva York (NYU) también señaló la vuelta de la reactividad inmune al candida y a otro los antígenos de memoria en algunos pacientes que recibían HAART. Citando un ejemplo de un paciente con respuestas imperceptibles de la

células-T a PCP que PCP experimentado después de que continuar la profilaxis consecutiva a la células-T substancial de CD4+ aumente en HAART, el Dr. Valentine sugirió que el criterio inmunológico media este el análisis de la proliferación del linfocito del responses (sigla en inglés, LPA) sea una herramienta clínica útil para determinar se si continuar o parar la profilaxis para las infecciones determinadas en pacientes individuales. Los estudios adicionales de esta etiqueta de plástico inmunológica serán requeridos, sin embargo, como el Dr. Lederman presentó evidencia que las respuestas mejoradas de LPA a los antígenos de memoria pueden ser transitorias. Su grupo observó respuestas antígeno-específicas mejoradas de LPA después de 12 semanas de HAART, pero observó ninguna diferencia de la significación de la línea de fondo en 48 semanas.

Incluso con la vuelta de la inmunidad general y patógeno-específica mejorada, qué se ha observado

— viene de la página anterior —
 hasta la fecha se puede referir solamente como reconstitución inmune parcial. Esto es porque en algunos casos (pero no todos), cuando HAART para el trabajar, el sistema inmune invierte rápidamente a su estado de pre-HAART: las células-T declinan y otras marcadores inmunes se convierten de nuevo—es decir, progresión de la enfermedad del VIH continúa. Aunque HAART puede proveer del sistema inmune un período de la recuperación significativa, este temporal cesa el fuego no conduce al parecer a la inmunidad mejorada del VIH. Como el Dra. Autran explicado en la reunión de IVH, incluso después 2 años del 1/2, ella los estudios no hayan rendido ninguna evidencia que HAART puede restablecer las inmunorepuestas asociadas al control mejorado del VIH, tal como esos vistos en VIH-infected LTNP (e.g., respuestas perceptibles de LPA al antígeno p24; vea *TAGline*, enero de 1998).

Con respecto a la reconstitución inmune completa, qué podría ser lograda idealmente es que las nuevas terapias (basados inmune) podrían ser utilizadas para fortalecer las sistemas inmunes del

pacientes contra el VIH y otros patógenos mientras que sus niveles del VIH están siendo suprimidos por HAART. De esta manera, si VIH reviene—si personas tratado con HAART encuentran "virologic failure"—sus sistemas inmunes serían mejor preparado para controlar el VIH. Si colocamos la investigación contemporánea de IBT dentro de este contexto, HAART se puede ver para proporcionar a una "ventana de la oportunidad" durante el cual la inmunidad óptima del ordenador principal al VIH (y a otros patógeno) pueda ser restablecida. Como Dr. Valentine indicado sucinto en la reunión de IVH que, "Ma definición de la reconstitución inmune está trayendo detrás un sistema inmune a el cual pueda mejor responder y mejor controlar a la infección del VIH."

Es posible que reconstitución inmune definida pues tal puede ocurrir, por lo menos a un grado moderado, en alguna gente tratada con HAART. Es clínico evidente, aunque el fenómeno no se ha capturado en estudios del Dra. Autran o del Dr. Lederman, que alguna gente que "fail" terapia con HAART continúa haciendo bien inmunológicamente y clínica-

mente. Estas cajas son caracterizadas por el estable o CD4 de aumento cuenta en la presencia del descubrimiento virológico, en donde la carga viral llega a ser perceptible pero no vuelve a los niveles del tratamiento previo. Es enteramente desconocido porqué ocurre éste, cuáles la base inmunológica para ella es, o si un estado de carga viral levantamien-

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 Agüais

Board of Directors
Barbara Hughes
President

Laura Morrison
Secretary/Treasurer

Lynda Dee, Esq.
Paul Dietz
Richard Lynn
Sally Morrison
Bruce R. Schackman

Founding Director
Peter R. Staley

Senior Policy Director
Mark Harrington

Policy Director
Gregg Gonsalves

Director, Infections/Malignancies Project
Michael Marco

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

Would you like to continue

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

Treatment Action Group (TAG)
350 Seventh Avenue, Suite #1603
New York, New York 10001

(If you have previously sent TAG a donation of \$30 or more, we would like to

A and B.

Sabin showed data—generated earlier by Andrew Phillips—comparing three randomized clinical trials and three observational cohort studies looking at the relative benefits of AZT vs. AZT/ddI and AZT/ddC. Here, the three randomized clinical trials—ACTG 175, CPCRA 007, and Delta—and the three observational cohort studies—EuroSIDA, the French Hospital Cohort and the Swiss Cohort—showed comparable results. The databases agreed. This was nice.

However, in a second comparison—using ACTG 320 as the randomized clinical trial and the same cohort studies—ACTG 320, EuroSIDA and the Swiss Cohort all *agreed*. But the gargantuan French Hospital Cohort study (N= 70,000) went in exactly the *opposite* direction, suggesting that you'd be better off adding just 3TC, not 3TC and indinavir, to your AZT. Has the database given us the wrong answer to the correct question, the correct answer to a different question, or *what*?

Observational cohort studies are also of limited use unless the strategies are in current practice. They can be quick if retrospective data exist, but they will take nearly the same amount of time as a randomized clinical trial if data must be collected prospectively. OCS are also confounded by amount of prior treatment received. For example, the earliest individuals to go on HAART are likely to have been on mono or dual nucleoside therapy the longest, whereas later HAART starters probably had less prior nucleoside exposure. No surprise, then, that the late HAART group experienced greater benefit than the earlier group. With pulsed ther-

apy studies—because pulsed therapy is a recent-to-emerge strategy—OCS will, like randomized clinical trial data, need to be collected *prospectively*.

Finally, when can we justifiably rely on OCS data? Only in case where the treatment effect is large? Where many independent, well-run OCS are consistent? When there is no apparent confounding in studies? Or when the confounding occurs in opposite directions in different studies? On balance, long-term studies are essential to consider clinical events and toxicities and long-term surrogate marker values. If randomized clinical trials are feasible and ethical, we should do them. †

randomization is trying to buy us a simple design so that clinicians can understand the results. If they don't understand the results, they're not going to believe them. So for God's sake let's keep it simple: clinical endpoints."

In summary, Steve Self of the Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle said, "There is no substitute for randomized trials to give us answers to strategy questions that can give us an even 20% effect." Tom Fleming added, "There's so much we don't know regarding the disease process, multiple endpoints, intended and unintended intervention effects, ancillary care effects. We need to have all these types of studies. In particular, now, large-scale *randomized* trials—that's what are lacking in the landscape... These need to be *long-term* studies and *large* studies... I'm an advocate of *large simple trials*—in cardiology they've established themselves as very important tools. But, given the complexities in HIV disease, these trials are not going to be as simple. The length of these trials... I'd like them to be revealing some insights at 5-7 years. But for front-line therapy, I want to know *ten years*. Those will be expensive trials. The size and length of these studies will be study specific. If important insights emerge over five to seven years—or if there's a [r]evolution in clinical care—we need to be sure the question we've formulated will remain relevant over time."

In summary, we need:

A comprehensive research program that addresses layers of questions.

The formulation of key scientific questions that are valid over time with evolving technology.

Randomized clinical trials with long-term follow-up for clinical endpoints with high retention.

To develop models that provide a more comprehensive description of disease progression. †

if we're looking at lifelong therapy].”

Jack Killen closed the workshop by remarking, “We’re still rounding out the adult therapeutics agenda and are about to go into recompeting the pediatrics agenda... An astonishing amount has been accomplished here, and there has been an astonishing amount of agreement—which I would not have imagined seeing even six months ago. We’re coming away from this that there are very important questions—this is *the* highest “new” adult priority; and a key component in the pediatrics research agenda; these will be very difficult, very high-risk studies; randomized controlled clinical trials are optimal because of the magnitude of effects we want to measure: large ‘N’ with long-term follow-up; cohorts complement randomized clinical trials; there are currently *no* on-going randomized clinical trials that directly address these needs. Some plans may be in the wings in a couple of the cooperative groups.”

“What's next?,” Killen added. “We need to assess the plans in the wings for how they relate to the scientific and operational requirements that have been defined here. Move forward with due haste *but also* with due care and diligence—feasibility, complexity of study designs, need for equipoise and buy-in among providers and subjects. Once again, we are breaking ground in HIV.”†

los resultados del examen de resistencia. "Estoy viendo los resultados aquí en la pantalla," explicó mi doctor, "y estoy tratando de averiguar como imprimirlos. Pudieron de ver virus en tus muestras pero sin evidencias de resistencia a ninguno de los 15 fármacos del panel."

"¿Que podría significarse eso? ¿Estando detectable al virus sin ninguna señal de resistencia a los medicamentos que estoy tomando?"

Regrese al downtown y comencé a escribir. La ciencia esta progresando, pero mis amigos no. Esta es la paradoja de nuestro trabajo. Estoy a salvo por ahora-todavía acobijandome bajo la sombrilla de privilegios de acuerdo a algunos de nosotros que comenzamos terapia y que aun no han tomado medicamento y quienes tienen acceso a la nueva tecnología y ultima información. ¿Pero seguro por cuanto tiempo? Pequeños, incrementación de descubrimiento en la ciencia inmunología eran fascinantes, pero no iban le iban a conseguir a mis amigos un nuevo régimen con HAART. O hacer el fármaco menos inadecuado, menos costoso y menos tóxico. La semana pasada estuve cenando con nuestra presidente de la junta, Barbara Hughes.

"La euforia se fue," dije, "y para mucha, también la energía se les fue."

"Sentimos la urgencia por la experiencia de nuestros amigos," ella reafirmó, "pero no es como en los viejos tiempos." El SIDA regreso, no con un golpe, pero si con un quejido. †

entre estrategias del 20%, no simplemente del 50 al 100%.

El tamaño de la diferencia clínica que uno desee medir tiene un gran impacto en el tamaño y la duración de la prueba clínica que uno desee diseñar. Tom Fleming comparó dos tamaños de muestra de tipo "When-to-Start", presentados por Michael Hughes (SDAC, Harvard) y Jim Neaton (CPCRA, Minnesota). "La diferencia de un riesgo relativo de 2, una mejoría del 100%, requeriría de 88 eventos, tal y como lo calculó Michael. Jim calculó una mejoría del 20% ó un riesgo relativo de 1.2, lo cual requeriría de 1,200 eventos. Estas son diferencias importantes que se pueden lograr. Necesitamos números grandes bajo seguimiento a largo plazo".

Amy Justice añadió: "he acudido a tres juntas en las cuales se han discutido estos temas durante los últimos seis meses. No se trata de comparar pruebas controladas, al azar, con los estudios de cohorte, ¿qué no se trata de cuánto queremos gastar? ¿Qué tan grandes deben ser las magnitudes de los efectos que deseamos ver? ¿Por cuánto tiempo debemos darles seguimiento? ¿Habrá diferencias en los índices de los eventos a principios o a finales de los mismos?"

10. La duración de estos estudios será específica a la pregunta de investigación.

Fleming concluyó lo siguiente: "estas preguntas (tales como de la duración del estudio) son específicas al estudio. Me gustaría que dichas pruebas revelaran algunas ideas a los 5 a 7 años, pero en el caso de las respuestas principales,

me gustaría saber a los DIEZ AÑOS [especialmente si se trata de terapia de por vida]". †

to tan anómalo de las cuentas durables (¡o aumentandas!) de las células-T. Es posible, sin embargo, que la situación marca un grado avanzado de la reconstitución inmune realizable con HAART, pero hasta ahora por estudios clínicos. El Dr. Valentine y otros está reclutando con impaciencia inmunológico a pacientes del descubrimiento de "failure" virologic para caracterizar determinantes inmunológicos potenciales de este fenómeno.

Con respecto a intervenciones terapéuticos, el futuro de la investigación de IBT en enfermedad del VIH se concentrará en la inducción de las inmunorrespuestas potentes de anti-VIH y de anti-IO en los pacientes que experimentan la reconstitución inmune parcial en HAART. La investigación inmediata se está centrando en el uso de la vacunación terapéutica con los antígenos del VIH. Como TAGline señalado en enero, las respuestas fuertes de anti-VIH CD4+ LPA se han documentado en los monos inoculados con una vacuna de la DNA. Un estudio clínico preliminar ha demostrado que este acercamiento es seguro para el uso en seres humanos. En la reunión de IVH, Dr. Ron Moss de Immune Response Corp. señaló que la vacunación con el inmunogen de Salk VIH-1 indujo las respuestas fuertes al inmunogen sí mismo de CD4+ LPA y al antígeno purificado p24 derivado del inmunogen. Cruz-clade (los clades B y E) respuestas de anti-VIH LPA también fueron documentados en un estudio pequeño por el Dr. Moss y colegas. Además, el Dr. Moss señalado perceptiblemente aumentó la producción de las beta-quimoquinas (RANTES, MIP-1alpha y MIP-1beta) después

de la inmunización con el inmunogen de Salk VIH-1. Finalmente, un equipo de los investigadores de NCI ha anunciado el desarrollo de un inmunogen hecho inactivo del VIH que conserva las características estructurales y funcionales de las proteínas del sobre de VIH. Todos dichos, los grupos numerosos alrededor del mundo se están preparando para comenzar a vacunar a pacientes tratados con HAART con los antígenos del VIH y/o los antígenos de anti-IO. Los ensayos iniciales se centrarán en la capacidad de intervenciones de inducir o de aumentar respuestas antígeno-específicas de LPA, respuestas citotóxicas de los linfocitos-T, y el desbloquear beta-quimoquinas.

Qué permanece ser aclarada completamente es cómo las mejoras en pruebas inmunológicas específicas (tales como éstos citados arriba) se pueden utilizar para predecir la eficacia clínica de una intervención terapéutica. A pesar de su título tan ambisioso "Immune Function and Surrogate Markers: Setting the Goal Line," no empujó con eficacia adelante la causa de identificar las metodologías convenientes para la reconstitución inmune calificativa y de cuantificación. Hasta la fecha, la única etiqueta inmunológica se ha validado que pues un sustituto para la eficacia clínica es la cuenta de las células-T CD4+.†