

Public Unhealth

Expert Panel's Decision To Recommend Against Routine HCV Screening Draws Community Ire

'Inconsistent with other bodies'

In March of 2004, the U.S. Prevention Services Task Force's Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults: Recommendation Statement was published in the Annals of Internal Medicine. The USPSTF found insufficient evidence—based on long-term health outcomes—to recommend for or against routine screening for HCV infection in adults at high risk for infection." Tracy Swan reports.

The USPSTF is an independent panel of experts in prevention and primary care that systematically reviews the evidence of effectiveness and develops recommendations for clinical preventative services. The USPSTF is commissioned by the Agency for Healthcare Research and Quality, which is a program of the Department of Health and Human Services.

The USPSTF Recommendation Statement is not consistent with recommendations from other entities. Expert panels convened by the Department of Health and Human Services, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the National Institutes of Health (NIH),

— continued on next page —

Top 10 Therapeutic Drug Classes By U.S. Prescription Sales, 2003

	Sales (\$B)	Growth
Cholesterol reducers	\$13.9	10.9%
Proton pump inhibitors	12.9	12.6
SSRI/SNRI	10.9	11.9
Anti-psychotics	8.1	22.1
Erythropoietins	7.4	16.3
Anti-seizure	6.9	24.4
Anti-arthritis (COX-2)	5.3	9.1
Ca+ channel blockers	4.4	-0.5
Anti-histamines	3.5	-28.3
TOTAL	\$76.5	10.5%

Source: IMS Health

La Confianza Hecha Niños

Las Decisiones de Precio de ABT, Trimeris/Roche Reavivan Viejas Preguntas Acerca de Los Costos R&D

* * *

¿Un ritonavir genérico se acerca?

* *

Luego de que Merrill Goozner, corresponsal de negocios del Chicago Tribune lanzara un nuevo y provocativo libro ("La píldora de los \$800 millones de dólares: La verdad que se esconde tras los costos de nuevas drogas"), TAGline decidió contactarse con Robert Huff, escritor especialista en tratamientos y divulgación de escándalos y hechos de corrupción, para conocer su opinión acerca de los nuevos descubrimientos matemáticos de Goozner. Pero, qué pena, el Dr. Huff estaba camino al rutilante retiro de GSK en California, y quizá un tanto desgastado prematuramente por los inminentes preparativos de la audiencia pública ante el NIH que se realizará el 25 de mayo. Siga sintonizándonos. †

Goodnight, Gracie!

Quirky PK of BI's Tipranavir May Confine Its Use To Limited Rescue Role

Penned in by PK

Advances in HIV pharmacology can theoretically lead to improvements in HIV care. The monitoring of antiretroviral drugs including virologic, immunologic and pharmacologic surveillance can form an integral component in the care of patients living with HIV. At the 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy (April 1-3), lots of this and more were presented in posters and orally. This month, writes Rob Camp, I will just be looking at new drugs in the pipeline and their pharmacokinetic (PK) properties, but in upcoming articles, I will report on the clinical pharmacology of NRTIs, drug-drug interactions of already approved drugs, as well as the latest in therapeutic drug monitoring.

What is a salvage drug? A look at BI's "51" study

One of the most important studies presented at the Pharmacology Workshop was the first analysis of Boehringer-Ingelheim's Phase III trial ("BI 1182.51") which looked at the interaction between tipranavir/r and three other protease inhibitors. The results have important implications.

Tipranavir is dosed at 500 mg and boosted with 200 mg ritonavir, both twice daily. BI's "51" study was

— continued on page 3 —

— continued from first page —

the Veteran's Administration (VA) and the American Association for the Study of Liver Diseases concur; they recommend testing for people who are at risk for hepatitis C:

- People who have shared injection equipment, even once;
- Anyone who has been notified that they received blood from a donor who later tested positive for hepatitis C;
- Anyone who received a blood transfusion or solid organ transplant before July 1992;
- Recipients of clotting factor (s) made before 1997;
- Anyone who has ever been on long-term kidney dialysis;
- Persons with evidence of liver disease such as persistently elevated ALT levels; and
- Because of the overlapping modes of transmission, HCV testing is recommended for all HIV-positive people.

What is the impact of this recommendation? According to Andi Thomas, founder and Executive Director of Hep-C Alert and President of the National Hepatitis C Advocacy Council, "We'll see it over time, as the USPSTF Recommendation Statement gets incorporated into evidence-based prevention programming, CME activities and the education of new doctors."

In fact, a CME program incorporating these guidelines has already appeared on *Medscape*.

The inconsistency between the USPSTF Recommendation Statement and the HCV screening recommendations from NIH and CDC are listed only in the last three bullet points (of 21). One of two "Pearls for Practice" summa-

The failure to recommend HCV testing for high-risk individuals has disturbing implications for the fundamental right to medical care.

riking this CME states:

"There is insufficient evidence that newer treatments improve long-term health outcomes and disease progression. The USPSTF also cannot determine the benefits vs. harms of screening adults at high risk at this time."

The failure to recommend HCV testing for high-risk individuals has disturbing implications for the fundamental right to medical care. People at risk for a chronic, potentially life-threatening illness are entitled to testing, even in the absence of data on the long-term outcomes of those treated for the condition. The Recommendation Statement may have a deleterious effect on public health; without testing, key prevention opportunities are forfeited as people with hepatitis C go undiagnosed.

Under-funded entitlement programs may use the USPSTF Recommendation Statement as a rationale for denying reimbursement for HCV testing. This will have the greatest impact on those at highest risk for HCV infection: current and former injection drug users (up to 90% may be infected), prisoners (estimated prevalence of 30-40%), and African American men from 40 to 49 years of age, among whom HCV is

far more prevalent than the general population (9.8% vs. 1.8%).

According to Thomas, "this is a symptom of a much bigger problem: the lack of funded infrastructure for hepatitis C services in the U.S." Thomas and her colleagues at the National Hepatitis C Advocacy Council have written legislation to create the needed infrastructure (see <http://www.hepcnetwork.org/legislation.htm> for more information about the *Hepatitis C Epidemic Prevention and Control Act*).

The CDC just announced that they are trimming two million dollars from their already meager Viral Hepatitis budget; now less funding will be going towards integration of HCV education and testing into HIV programming (among other demonstration projects). We need these programs; what benefits people who are at risk for, or infected with, hepatitis C will benefit coinfecting people as well. Hepatitis C is an opportunistic infection of HIV disease. End-stage liver disease resulting from hepatitis C coinfection has become a leading cause of death among people with HIV. †

Now available at the TAG web site
www.treatmentactiongroup.org

*HHS Blocks Participation at
Bangkok Conference*
Letter of protest

*2004 Antiretrovirals
Pipeline Report*
by Rob Camp

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

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

Response to U.S. Preventative Services Task Force Recommendations on Screening for HCV Infection

The Treatment Action Group (TAG) believes the U.S. Preventative Services Task Force (USPSTF) should reconsider their recent recommendation on routine screening for persons at high risk of infection with the hepatitis C virus (HCV). The USPSTF "... found insufficient evidence to recommend for or against routine screening for HCV infection in adults at high risk for infection ... and no evidence that screening for HCV in adults at high risk leads to improved outcomes."

TAG believes that this recommendation is ill advised for several reasons:

- The USPSTF recommendation does not benefit individual and public health. Individuals who are at high risk for a serious, potentially life-threatening illness deserve the opportunity to find out whether or not they are actually infected, regardless of the amount of data on long-term treatment outcomes.
- The USPSTF recommendation can be used by third-party payors and under-funded entitlement programs as a rationale to withhold reimbursement for HCV testing. Lack of coverage for HCV testing will be especially devastating for high-prevalence populations such as current and former injection drug users, prisoners, homeless persons and the poor.
- HCV is a transmissible disease. Diagnosis of transmissible diseases such as HCV is a cornerstone of prevention of new infections. People who are aware of their HCV status can take proactive steps to prevent transmission to others.
- HIV-positive people are at high risk for HCV coinfection, due to overlapping modes of transmission. HCV is prevalent among people with HIV infection, approximately 300,000 of whom are HCV coinfecting. Hepatitis C is an opportunistic infection of HIV disease because HIV accelerates HCV disease progression and increases risk of mortality; HCV-related end-stage liver disease has become a leading cause of mortality in people with HIV. Expert panels convened by The U.S. Public Health Service (USPHS), the Centers for Disease Control (CDC), the National Institutes of Health (NIH), the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and the Veteran's Administration (VA) all recommend HCV screening for all HIV-positive persons. Are people with HIV, a high-risk population, included in this recommendation?
- According to the NIH's 2002 Consensus Statement on Management of Hepatitis C, "All patients with chronic hepatitis C are potential candidates for antiviral therapy." It would be outrageous not to recommend screening of individuals at high risk for any other illness, particularly for a disease that can be eradicated with treatment.
- The majority of people with HCV in the United States have been infected for at least 15 years, and will become more vulnerable to complications from HCV in upcoming years. It is estimated that complications such as cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma will increase dramatically in the next fifteen years, not for lack of effective treatment, but for lack of knowledge. Most people who have HCV are unaware that they are infected. Screening of high-risk individuals, and treatment for those who require it may save thousands of lives.

The USPSTF recommendation contradicts screening recommendations from expert panels at the U.S. Public Health Service, the Centers for Disease Control, National Institutes of Health, the American Association for the Study of Liver Diseases, and the Veteran's Administration. TAG shares the concerns of the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Liver Foundation regarding the U.S. Preventative Services Task Force (USPSTF) Recommendation on Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults.

— continued from first page, col. 3 —

designed to look at the PK interaction with a second full dose protease inhibitor: saquinavir, amprenavir or lopinavir/r. Whereas ritonavir is a potent inhibitor of CYP3A4, tipranavir is an *inducer* (as are the NNRTIs and the TB drug rifampin) of the same enzyme.

Enrollment criteria for 1182.51 included triple-class experience and three or more "universal" protease-associated mutations (at codons 33, 82, 84 and 90). The median viral load for study partici-

pants at baseline was around 100,000 copies/mL, while the median CD4 count stood at 140 cells/mL (range 0-867 cells/mL). Tipranavir/r was added to a steady-state optimized background (OB) regimen of each of the three protease regimens (SQV, AMP, LPV/r) after two weeks and compared to a tipranavir/r only + OB regimen.

One immediate comment is that while these were "extra" people from other trials (people who enrolled in this study were "too resistant" to enroll in the large

RESIST tipranavir/r trials) who in fact needed a new regimen, this new regimen could have been better designed. For example, to find out the interactions of TPV/r and other protease inhibitors, a PK study could have been nested within a larger study of TPV/r +OB vs. TPV/r + a second active agent + OB, where the OB could have included the other PIs. As it turns out, 300 people with major resistance patterns were generally given just *one new drug*. Yes,

— continued on next page —

— continued from previous page —

approximately 15% of patients were able to add T-20 to the mix, but this was not facilitated, simply “allowed.” A weird attitude in a salvage therapy trial.

BI “51” safety and PK analyses

Results from 296 patients were included in the safety data set. Two hundred ninety in the PK trough data set and 86 (out of 134 patients in the intensive PK substudy) had evaluable data at two visits to be reported on here.

The addition of tipranavir/r at Week 2 caused concentrations of the other PIs to fall well below target for the majority of patients, although a small number of people did achieve therapeutic concentrations. Trough, peak and total drug exposure of saquinavir, amprenavir, or lopinavir/r were significantly decreased when TPV/r was added to the regimen. TPV trough levels did not appear to differ significantly between the treatment arms. Unfortunately, no precise dosing recommendations can be made for these second protease inhibitors when used with TPV/r. Additional studies are necessary to define the magnitude of these drug interactions and their appropriate doses. *Very disappointing.*

At Week 8, 55-60% of people in each study arm reported at least one side effect. Of these, diarrhea (5.3% saquinavir, 15.8% amprenavir, 10.1% lopinavir/r, 13.6% tipranavir/r) and nausea were the most common. Incidence of laboratory abnormalities was similar in all study arms, with elevated triglycerides the most commonly reported lab event at Week 8.

Virologic efficacy in the study was driven by TPV/r, with people in all groups achieving a median HIV-RNA reduction of >1.0 log by Week 4, (after tipranavir/r was added). In

this highly experienced group, viral load drops proved transient, and by Week 8 median viral load was already heading back to baseline. The 24-week analysis is due to be presented at Bangkok in July, and we will see if this trend continues.

Tipranavir/r cut lopinavir’s trough by 45%, amprenavir’s by 50% and saquinavir’s by 80%.

Dwindling PI concentrations were at least partially the cause of these viral rebounds. Adding tipranavir at Week 2 cut lopinavir’s trough by about 45%, amprenavir’s by about 50%, and saquinavir’s by about 80%. Peak concentrations and AUCs also fell when teamed up with tipranavir. The CYP3A4-inducing effect of tipranavir may have undercut the inhibiting effect of ritonavir, although in a study of healthy volunteers a single dose of tipranavir/r (500/200 mg) nearly completely inhibited hepatic CYP3A4 activity (by 96%, *see below*).

(Another potential issue is the in-house combination of nevirapine and TPV/r. Both are BI drugs. But both are also inducers of CYP3A4. It doesn’t look hopeful.)

The preliminary conclusions from this large (~300 people) PK study at eight weeks were that:

1. TPV/r alone or in combo with other PIs is well tolerated for up to 4 weeks,
2. The PK parameters of all 3 PIs are reduced in the presence of TPV/r (although dosing adjustments can’t be made at this time), and

3. The clinical utility of dual-boosted PI regimens containing TPV (/r) may have been reduced by these adverse PK reactions.

What is a salvage drug?

So maybe we should ask, “What is a salvage drug?” Answer: One that works well after various treatment failures, including other drugs of the same class. Salvage drugs don’t actually exist (maybe *Kaletra* is the closest), so it is a hard thing to criticize TPV/r about. When Boehringer-Ingelheim felt that TPV/r had a place in

salvage treatment, they went whole hog to show it—and failed! (Well, at least in this study; there is another study, BI 1182.52, where the data might be better; but here, efficacy seems limited.)

Does tipranavir fit the bill?

For TPV/r to be effective in a salvage setting, the person needs at least one other active drug (and, especially in the case of TPV/r, this needs to be from another drug class); therefore, tipranavir is not a true salvage drug.

Is it time for expanded access?

Is expanded access for TPV/r needed right now? The combined use of at least one drug that still works from another drug class (including the entry class, but this begs the question: How to access T-20? Why are there no studies with TPV/r and an entry inhibitor?) is the absolute minimum needed in order to stand a chance of meaningful viral suppression with TPV/r in a salvage setting. Some people in 1182.51 were, in fact, taking *Fuzeon* (18% in the TPV/r arm, 12% in the TPV/r/amprenavir arm, 11% in the TPV/r/saquinavir arm, and 14% in the TPV/r/lopinavir/r arm), but investigators provided no information on how these patients’ T cells performed. That would be very interesting data to see.

Further complicating things, potential TPV/r takers of a tipranavir expanded access program will likely need to pay exorbitant sums for the ritonavir component (BI is not ready to foot that bill), putting it out of reach for many. Some might think this BI's responsibility; after all, tipranavir doesn't work without it.

TPV/r and atorvastatin or antacids

Tipranavir/r (500/200 mg BID) skyrocketed exposure of atorvastatin nearly nine times, while the antacid *Maalox* lowered tipranavir concentrations by up to 29% in a study of twenty-three healthy volunteers in Ottawa. The three drugs were looked at in twelve women and eleven men with a median age of 32 years.

Atorvastatin had no apparent effect on tipranavir levels. But the author did rate the atorvastatin surges "clinically relevant" and recommended close monitoring of people who take it with tipranavir/r.

TPV/r plus antacid compared to tipranavir/r alone showed substantial drops in tipranavir exposure. Because the antacid lowers tipranavir levels, clinicians prescribing these drugs with TPV/r will have to consider the timing of the antacid dose; e.g., *Maalox* should be taken 1 hour before or 2 hours after the administration of TPV.

These volunteers must have been glad when the study ended because all but one of them suffered some kind of gastrointestinal distress. During treatment with TPV/r alone, 17 (74%) had diarrhea, 11 (48%) had nausea, and 9 (39%) had abdominal pain. Sixteen people (70%) reported some central nervous system complaint, including headache and loss of taste. These problems were reported as mild. There was one clinically

relevant lab abnormality, a grade 3 ALT gain (within 23 days). This study also showed that single-dose TPV/r reduced hepatic CYP3A4 activity by 96%, so why it had the effects it did have on other PIs is a mystery.

The antacid *Maalox* lowered tipranavir concentrations by up to 29% in one study of HIV-negative volunteers.

In one poster looking at the effect of TPV/r 500/200 mg twice daily on the PK of fluconazole 100 mg in HIV-negative volunteers, fluconazole plasma concentrations were not affected by TPV/r; the TPV 12-hour concentration, however, increased 104%. The clinical relevance of this interaction is "unclear" and needs to be further explored.

TMC114/r and food

In a study of 50 PI-experienced people on a failing PI regimen, TMC114/r doses of 300/100 or 600/100 twice daily or 900/100 mg once daily lowered median viral loads from 1.24 to 1.50 logs over 8 weeks. In that period no one changed the nucleosides in their baseline regimen. Food interactions were shown on a new 400-mg solid formulation of TMC114 and an oral solution, both given with ritonavir.

The four-way crossover study design called for 16 healthy volunteers to take the tablet or oral solution with or without a standard breakfast. They also took 100 mg of ritonavir twice daily from 2 days before to 1 day after dosing of TMC114. One person withdrew consent during the washout after the first dosing period. Others reported mild or moderate nausea, vomiting, dyspepsia, and headache.

Intake of food with the tablet formulation increased the amount of drug in the body or AUC approximately 42%. No differences in systemic exposure were noted for the oral solution between the fasted and fed states.

Tibotec concludes that the TMC114 tablet formulation should be taken with food.

Note: after the sad results of TPV/r, the community is asking en force that double-investigative trials of both TMC compounds, the NNRTI and the PI, get

under way tout suite. Tibotec is talking about early next year, by which time, the same disappointing results will have been seen individually in the tested salvage populations (of successive monotherapy) that it is being looked at in.

Elvucitabine (ACH-443)

Is it time to start thinking about once-weekly therapy? At the pharmacology workshop, we saw a glimmer of a drug that might be just—the nucleoside analog elvucitabine from Achillion Pharmaceuticals.

In vitro work (PK/PD modeling) shows that elvucitabine has 5- to 10-fold greater antiviral activity than 3TC against wild-type HIV and HBV at 50% inhibitory concentrations of 4.8 and 1.0 nM. At doses of 50 mg or more daily, the nucleoside also slowed replication of 3TC-resistant M184V mutant virus, but the daily dosing up to now has caused bone marrow toxicity in the HIV-negative and HBV-positive volunteers studied.

Achillion has thus opened a safe and secure therapeutic window of a steady-state 24-hour AUC of 300 µg o h/mL and a C_{min} of at least 2 µg/L. To prevent bone marrow toxicity the C_{min} must stay below 23 µg/L, which would keep peak concentrations

— continued on next page —

under 40 µg/L in bone marrow. With an estimated elimination half-life of 175 hours, elvucitabine might be a candidate for once-weekly therapy. Computer PK simulations settled on three once-weekly doses that yielded a C_{min} , C_{max} , and AUC within the therapeutic window: 40, 50, and 75 mg, respectively.

These hematologic toxicities, including neutropenia, may affect neutrophil function, and there are no plans to look at them right now. Mitochondrial DNA damage will also need to be assessed.

AMD070 dosing

A phase I study of AMD070, an orally bio-available CXCR4 antagonist, showed a dose response effect, with most 12-hour concentrations of the 400 mg dose above the protein binding-adjusted EC90 of 125 nM.

AMD070 levels were looked at in HIV-negative men taking single daily doses of 50, 100, 200, or 400 mg, twice daily doses of 100 or 200 mg, and a single daily 400 mg dose with food. Food had no impact on the drug's bio-availability.

The C_{max} and AUC proved dose-proportional across doses, although inter-individual variation was wide among the 12 volunteers. White blood cell gains, a possible marker of CXCR4 inhibition, ranged from 1.3- to 1.6-fold with the 50 mg dose and from 1.5- to 2.9-fold with 400 mg. AMD070 concentrations 12 hours after a single 400 mg dose ranged from 79 to 155 nM, although two thirds of the people at that dose had a concentration above the EC90. Multiple dosing did not result in drug accumulation. Some volunteers reported mild headaches.

UK-427 and CYP3A4

The CYP3A4 inducers rifampin and efavirenz lower levels of the

CCR5 antagonist UK-427, according to Pfizer. Doubling the dose of UK-427 compensates for this inducing effect.

The placebo-controlled, two-group study involved 36 HIV-negative men who took 100 mg of UK-427 twice daily from study

The dose of Pfizer's CCR5 antagonist, UK-427, will need to be doubled when used in combination with efavirenz or rifampicin.

days 1 through 21. On days 8 through 21, they also took 600 mg of rifampin once daily, 600 mg of efavirenz once daily, or placebo. By comparing UK-427 troughs on days 7 and 17, they gauged the effect of the CYP3A4 inducers and adjusted the dose of the antagonist if necessary on days 22 through 28.

Pfizer calculates a 6.6-fold increase in CYP3A4 induction with rifampin and a 2.4-fold increase with efavirenz. Both drugs substantially lowered UK-427 exposure compared with placebo. By Day 28 the dose adjustment had lifted UK-427 exposure back to levels comparable with UK-427 plus placebo. So UK-427 will need to be dose-doubled if administered with either rifampicin or efavirenz.

In two other abstracts, the effects of UK-427 on CYP3A4 substrates and the effects of CYP3A4 inhibitors on UK-427 were looked at. The combination of UK-427 + midazolam, a substrate for 3A4, was looked at, and midazolam AUC and C_{max} both increased slightly (118% and 121%) There were no clinically relevant differences in T_{max} or $t_{1/2}$ in either the males or females studied. Also, UK-427 did not show signs of

inducing 3A4, which was measured by looking at the 6B-hydrocortisol/cortisol ratio only in men.

3A4 inhibitors' effects on UK-427 were looked at through the co-administration of ketoconazole and saquinavir. UK-427 C_{max} was raised by some 338% with ketoconazole and 332% with saquinavir, while the AUC rose by some 501% with ketoconazole and 425% with saquinavir. Effects on T_{max} or $t_{1/2}$ were not significantly altered.

A fourth poster looked at the CYP-based drug-drug interaction possibilities of UK-427. UK-427 seems to be a weak inhibitor of CYP activity and is unlikely to inhibit the metabolism of co-administered CYP substrates. But because UK-427 is a substrate for 3A4, its pharmacokinetics probably will be altered in the presence of agents that do modulate 3A4: the protease inhibitors.

HIV+ thymidine kinase

Levels of the nucleoside activator thymidine kinase (TK) are significantly higher and vary more widely in people with HIV infection than in HIV-negative individuals. TK levels were measured in PBMCs from 46 antiretroviral-naïve HIV-positive and 10 HIV-negative volunteers. AZT and 3TC were used as a substrate for the enzyme. TK activity ranged widely in people with HIV infection and much less so in the HIV-negative controls. Deoxycytidine kinase activity varied more widely in the HIV+ people than in the controls, but mean activity was not significantly higher in the HIV group.

Viral or cellular factors may contribute to these differences in people with HIV and the effects of such factors on response to antiretroviral therapy is being investigated. †

Farmacia por Decreto

Prohibición Poco Percibida Acerca de Una Droga Poco Utilizada Dispara Investigación Poco Conocida

Verificaciones y balances

*El 9 de abril, un médico de New York que proporciona tratamientos, el Dr. Paul C. Bellman, envió una carta de protesta tan extensa como un tratado, a los miembros del panel del Public Health Service (PHS), responsable por hacer cumplir los lineamientos del gobierno en el tratamiento antiretroviral de las personas infectadas con HIV en los Estados Unidos. Lo que motivó la acción del Dr. Bellman fue haber descubierto que el panel decidió prohibir el uso de *hydroxyurea* (aka *hydroxycarbamide*) en el entorno de HIV—un uso que el Dr. Bellman experimentó con considerable éxito en algunos pacientes difíciles. El panel citó a un estudio de ACTG diseñado (y ejecutado) de manera ridículamente pobre, como única evidencia para dicha decisión (ACTG 5025), muchos de cuyos autores son parte del mismo panel de Lineamientos. También se analizó el rol que jugó la influencia de Bristol-Myers, particularmente en el diseño e interpretación del estudio 5025.*

*Tal como suele suceder con estos eventos catalíticos, la respuesta del Dr. Bellman a la prohibición de la *hydroxyurea* lo condujo (y, posteriormente, a un editor de TAGline) a tener una mirada más amplia sobre el modo en que se conforma y opera el panel de Lineamientos y luego, con mayor profundidad aún, sobre la naturaleza incestuosa de toda la empresa: desde el desarrollo de drogas y pruebas clínicas, hasta las aprobaciones regulatorias y el premio final de ser designado como preferido o no preferido. Sin considerar los prejuicios subjetivos pre-*

vios o reflexivos acerca de esta droga en particular, sería útil examinar sus problemas más importantes? TAGline piensa que sí.

*Más abajo incluimos lo que, por cuestiones de espacio, hemos podido reproducir de la carta de Paul. Pero antes, algunas consideraciones: El Dr. Bellman era el médico que trataba a este editor, poco después de la erradicación del error Vancouver—jaja—cuando se descubrió que era uno de los pocos médicos en New York que en ese momento ofrecía el ultra sensible análisis de PCR. Dicho editor, ocasionalmente pide consejo médico al Dr. Bellman, aún hoy. También publicaron juntos una carta en la edición de 1998 de *Lancet*, describiendo el uso en pacientes de *hydroxyurea* para destetarlo de HAART. Ponemos a disposición para consulta una versión no publicada de la carta del Dr. Bellman, completa y con referencias, un análisis detallado del estudio 5025, así como otros estudios relevantes y apuntes menores acerca de la activación inmunológica y la resistencia celular.*

Abril 9, 2004 A quien corresponda:

El objetivo de esta carta es alertarlos acerca del serio error que contienen los Lineamientos recientemente publicados por el Departamento de Salud y Servicios Humanos ("Lineamientos para la utilización de Agentes Antiretrovirales en Adultos y Adolescentes infectados con HIV-1). Si dichos lineamientos se siguieran, podrían potencialmente poner en peligro la salud de mis pacientes y la de otros, así como impedir que médicos y pacientes elijan entre opciones apropiadas y razonables de tratamiento en diversos escenarios para el cuidado del HIV. Puse mi atención en los Lineamientos a partir de que uno de mis pacientes, mencionado (en su revista) como siendo tratado por mí, su médico, con una combinación de DDI e *hydroxyurea*, cuando los Lineamientos vigentes sugieren que la *hydroxyurea* no debería ser ofreci-

da a ningún paciente infectado con HIV. En su carta, (este paciente), dice que sugeriré un tratamiento con DDI e *hydroxyurea*, como posible alternativa a una interrupción en la terapéutica que él tenía la intención de producir.

Luego de revisar los Lineamientos y el suplemento explicando por qué no debería utilizarse la *hydroxyurea*, siento que se ha cometido un serio error en el que la eficacia bien conocida e informada de este tratamiento, no ha sido adecuadamente abordada. Asimismo, la toxicidad de las terapias basadas en *hydroxyurea* fue dramáticamente exagerada. Creo que la eficacia y la toxicidad de los tratamientos en base a *hydroxyurea* no fueron abordados adecuadamente, y que se excluyó de toda consideración el resto de la literatura médica relevante.

Dado el valor potencial que la *hydroxyurea* posee para salvar las vidas de algunos pacientes graves que viven con la infección de HIV, la enfática desaprobación de esta medicación por parte de los Lineamientos produce gran preocupación y, creo, genera importantes dudas acerca de los potenciales prejuicios a partir de los cuales dichos lineamientos han sido desarrollados. Siento que es necesario abordar estos prejuicios y los discutiré con cierto grado de detalle en esta carta.

Los Lineamientos, publicados en Julio del 2003, sostienen específicamente que la *hydroxyurea* "no debería ser ofrecida" por los médicos a pacientes con HIV "en ningún momento". También afirman que esta recomendación se basa en evidencia (DII) y miden la fortaleza de la recomendación en base a dicha evidencia. Me sorprende y perturba que el Comité sienta que pueda reducir toda la información e investigaciones existentes acerca de la *hydroxyurea* a esta prohibición, a pesar del hecho de que numerosos estudios clínicos que se han publicado muestran la importancia, eficacia y seguridad de esta droga.

Quizá anticipando las críticas que pudiera causar su recomendación, el comité de consenso subrayó los motivos de esta decisión más específicamente en un suplemento, fechado el 23 de marzo del 2004. En mi opinión, una lectura cuidadosa de este suplemento muestra que la recomendación acordada acerca de que la hydroxyurea “no debería ser generalmente ofrecida en ningún momento”, se basa en una lectura altamente selectiva y hasta restrictiva del cuerpo de literatura médica que existe sobre la droga. Esta lectura excluye el cuerpo sustancial de evidencia médica acerca de la eficacia y actual toxicidad y cita información de un único ensayo clínico realizado por los programa de ACTG., ACTG 5025, publicado en AIDS que discutiré en detalle. Sin embargo, este ensayo no fue diseñado para abordar específicamente la eficacia del antiviral o la toxicidad de la hydroxyurea, y su utilización por parte del panel para arribar a una conclusión fue poco considerada.

Considero que el panel de Lineamientos de NIH/PHS tiene sus raíces en un paradigma médico que, desafortunadamente, no ha sido adecuadamente examinado, cuestionado e internamente criticado por los miembros del panel, o externamente, por otras partes interesadas. Este paradigma de la clínica del HIV, tal como se representa a través de los Lineamientos consensuados, abarca múltiples cuestiones. Incluye no sólo la síntesis de la investigación científica, los estudios clínicos y la experiencia clínica que presenta en sí mismo, sino que también incluye los prejuicios individuales y colectivos que se informan en estos Lineamientos.

Estos lineamientos fueron creados en un contexto económico, cultural y político que específicamente abarca factores tales como el modo en que los médicos se educan, la influencia que ejercen los productores de

drogas en la agenda de la mayoría de las investigaciones clínicas, la manera en que se brinda la asistencia médica en las pruebas clínicas, los incentivos económicos de todos los participantes del sistema de asistencia médica, la manera en que sólo algunos médicos son selec-

Dado el valor potencial que la hydroxyurea posee para salvar las vidas de algunos pacientes graves, la desaprobación de esta medicación produce gran preocupación.

cionados para formar parte del panel de consenso, las fuentes de ingresos de dichos médicos, las sumas que los laboratorios pagan a los médicos, etc. En el caso de la hydroxyurea, una droga genérica, creo que los intereses de los laboratorios para maximizar los beneficios, imbuidos de un paradigma en el que no existen las verificaciones y los balances apropiados, han llevado a que esta droga sea inconscientemente excluida.

Mi propuesta para este paradigma emergente no tiene la intención de ser, ni debe ser considerado como un ataque personal o moral a los miembros del panel. Constituye un examen fáctico que, si se considera adecuadamente, puede ayudar a que el paradigma evolucione de modo tal que permita cubrir más efectivamente las necesidades de cuidado de los pacientes.

El suplemento del panel comienza afirmando que la hydroxyurea está indicada para el tratamiento de algunas formaciones malignas y anemia falciforme. El suplemento también sostiene que la seguridad y eficacia potenciales para el tratamiento de HIV no han sido establecidas y que los clínicos deberían ser conscientes de ciertas precauciones de seguridad con relación a su uso. Luego, el suple-

mento describe el mecanismo potencial de acción de la hydroxyurea. Hasta este punto, la información presentada es correcta y razonable. En el párrafo siguiente, sin embargo, se dice que la hydroxyurea es tanto altamente tóxica como inefectiva como tratamiento del HIV, en base a un estudio al que se refiere en detalle. Estoy en desacuerdo con varios puntos esta afirmación y los he elaborado en los párrafos siguientes.

En primer término, la prueba 5025 de la ACTG, única prueba clínica controlada que se cita en el suplemento, y que es tam-

bién la única prueba clínica que la ACTG realizó en relación con la hydroxyurea, es utilizada para derivar conclusiones significativas y, en mi opinión, injustificadas, acerca de la seguridad y eficacia de la droga. La prueba 5025 de la ACTG fue un experimento realizado en varios centros, parcialmente ciego, en una muestra de 202 sujetos infectados con HIV presuntamente seleccionados al azar, que se llevó a cabo para determinar si la intensificación de la terapia mejora las tasas de supresión viral a largo plazo. Esencialmente, la determinación se realiza manteniendo indetectables las cargas virales. Se trabajó al azar de la siguiente manera: un tercio continuó con su tratamiento anterior, otro tercio cambió su tratamiento a d4T/ddI/indinavir, y el tercio restante cambió a d4T/ddI/indinavir e hydroxyurea. El objetivo del estudio fue ver si los pacientes que habían cambiado su tratamiento lograban mejores resultados en mantener la carga viral indetectable. La prueba mostraría que ddI/d4T podría ser una combinación más potente que AZT/3TC con un inhibidor de proteasa.

El suplemento informa que la prueba muestra que “no se registraron diferencias en la supresión de la carga viral entre los pacientes que recibieron 600 mg. de hydroxyurea

dos veces al día en combinación con ddI/d4T/indinavir, en comparación con aquellos que recibieron la combinación sin la hydroxyurea". Ésto sugiere falsamente que el examen mostró que la hydroxyurea carece de potencia antiviral. Como clínico familiarizado con los diferentes estudios sobre terapias combinadas y preocupado por maximizar la potencia antiviral, alcanzando y manteniendo la supresión viral y minimizando el desarrollo de resistencia y toxicidad en tratamientos a largo plazo, los resultados de esta prueba no significan nada en términos de medir el efecto antiviral de la hydroxyurea por los siguientes motivos.

AZT/3TC/indinavir y ddI/d4T/indinavir constituyen regímenes altamente potentes que alcanzarán y mantendrán niveles indetectables de virus en virtualmente cada inocente paciente que los tome. Los factores limitantes de estas combinaciones que impiden que los pacientes logren que sus cargas virales sean indetectables, no se refieren con su potencia, sino más bien a su adherencia asociada y problemas de toxicidad. Cambiar de AZT/3TC a d4T/ddI generó mayores desafíos de adherencia, requiriendo por lo menos, cinco dosis diarias separadas en un estómago vacío. De la misma manera, d4T/ddI es una combinación marcadamente más tóxica que AZT/3TC. De hecho, los resultados de las pruebas informaron que "las toxicidades limitadas a las dosis administradas y no las repercusiones virológicas, fueron responsables por las diferencias en las fallas de los tratamientos entre las ramas del estudio". Los autores del estudio no arribaron a ninguna conclusión acerca de la potencia de la hydroxyurea, pero el panel de consenso, sí.

De manera sorprendente, este estudio no fue ni siquiera diseñado para comparar los efectos de agregar o remover la hydroxyurea para lograr

la indetectabilidad. Fue diseñado para conocer los efectos de la hydroxyurea en mantener la indetectabilidad. Como clínico, los factores limitantes para mantener la eficacia de un régimen una vez que se ha logrado la indetectabilidad, son, una vez más, los problemas de toxicidad y adherencia. Los estudios señalan que, una vez que los

Numerosos estudios clínicos que se han publicado muestran la importancia, eficacia y seguridad de esta droga.

pacientes logran la indetectabilidad, casi la totalidad de los que continúan tolerando y adhiriendo a la terapia, mantienen su indetectabilidad o maximizan la supresión viral. Entonces, cómo se podría esperar que el agregado de hydroxyurea a terapéuticas de combinaciones altamente potentes de pacientes adherentes que toleran el régimen y que ya estaban indetectables, provea una medida de su poder antiviral?

El suplemento sostiene que los resultados de los estudios muestran que la hydroxyurea no proporciona ningún efecto antiviral adicional, lo que implicaría demostrar que la hydroxyurea no es potente. De hecho, ninguna droga, sin importar qué tan potente sea, mostraría potencia antiviral al ser agregada a regímenes de pacientes que ya estaban indetectables. Ningún laboratorio probaría jamás una droga en un escenario clínico semejante para evaluar su potencia! Aún si las decenas de miles de pacientes hubieran podido ser aumentados para que esta prueba diera validez estadística a cualquier diferencia clínicamente insignificante entre la hydroxyurea y el grupo que no contiene la droga en términos de mantener la indetectabilidad, que era el objetivo explícito del experimento, a la larga, los problemas de toxicidad y adherencia serían los que lideren los resultados. De hecho, las diferencias

entre los grupos en este estudio se produjeron enteramente por problemas de adherencia y toxicidad. En mi opinión, si bien se trató de un experimento clínicamente controlado realizado por la ACTG, la prueba es inválida si su objetivo era mostrar o no el efecto antiviral de la hydroxyurea.

De hecho, varios estudios han confirmado la potencia antiviral de la hydroxyurea en escenarios clínicos de este tipo. Por ejemplo, Montaner y sus colegas demostraron que se alcanza una potencia antiviral significativa

cuando se agrega hydroxyurea al ddI—y se pierde tan pronto como se discontinúa la administración de hydroxyurea. Cuatro semanas después de haber agregado hydroxyurea a la monoterapia con ddI en pacientes resistentes al ddI, se observó una reducción de 0.63 log en la carga viral en los sujetos que recibían dosis de 1.000 mg. de hydroxyurea. Biron y sus colegas demostraron descensos importantes en la carga viral con hydroxyurea y ddI, que fueron muy superiores a las caídas observadas cuando se administraba únicamente ddI. Luego de 12 semanas de terapia, la mediana en la caída del RNA del HIV fue de 1.7 log copias/mL en seis de doce pacientes que completaron el estudio con cargas virales indetectables de menos de 200 copias/mL.

Los primeros ensayos controlados de placebo para la hydroxyurea, fueron realizados por el Dr. Franco Lori y sus colegas. Se seleccionaron 57 pacientes al azar y recibieron solamente ddI, o ddI más hydroxyurea. Transcurridas veinticuatro semanas, la reducción de los niveles de RNA del HIV en el grupo que tomaba la combinación de las dos drogas fue significativamente mayor que en el grupo que sólo tomaba ddI. El primer grupo mostró una caída del 93% (-1.32 log) y el segundo, una caída del 53% (-0.78 log). Se observó un rebote en la carga viral en

algunos pacientes del grupo que tomaba ddI, cosa que no sucedió entre el grupo que recibía la combinación. De manera interesante, se observó la aparición de mutantes resistentes al ddI bajo la terapéutica combinada que mantuvieron su sensibilidad al ddI en combinación con la hydroxyurea

Creo haber establecido sin equivocarme que el uso exclusivo del estudio 5025 para negar la eficacia de la hydroxyurea por parte del panel es incorrecta. Es más, traeré a cuenta algunos puntos que creo también negarán las conclusiones del panel en cuanto a la toxicidad. En la prueba 5025 de la ACTG, se reportaron tres pacientes muertos durante el estudio, todos dentro de la rama del tratamiento que contenía hydroxyurea. Como resultado, el Consejo de Monitoreo de Información y Seguridad (DSMB) interrumpió apropiadamente el estudio e impidió su finalización. Se informó que dos de los tres pacientes fallecieron a causa de una pancreatitis y uno a consecuencia de una falla hepática. Ello llevó a concluir que la adición de hydroxyurea al ddI/d4T incrementa el riesgo de eventos fatales de manera potencialmente inaceptable, y algunas personas concluyeron a partir de aquí que la hydroxyurea fue la responsable de este problema. Sin embargo, una revisión cuidadosa de la literatura clínica asociada y de la experiencia con hydroxyurea sugiere que éste no fue el caso.

Franco Lori, un pionero en el uso de hydroxyurea, publicó un estudio en AIDS, respondiendo a la cuestión del riesgo por pancreatitis. Su estudio demuestra que el riesgo de que se produzca una pancreatitis es en función de altos niveles pico de ddI. Los estudios del Havlir utilizó la antigua fórmula aprobada por la FDA de 200 mg., en tabletas recubiertas administradas dos veces al día y, en su reemplazo, administró dos tabletas, ó 400 mg., una vez al

día, produciendo niveles pico más altos de suero de ddI—lo que se correlaciona con el riesgo de que se produzca una pancreatitis. La nueva fórmula EC de ddI de 400 mg., como la antigua dosis de tabletas de 200 mg. dos veces al día, alcanza niveles

pico mucho menores y más seguros que administrando dos tabletas de 200 mg. una vez al día.

Además, Lori publicó una nota en AIDS, titulada “La Toxicidad Mitocondrial Directa de las Drogas Antiretrovirales” en el que ensayó la toxicidad mitocondrial de los análogos de nucleósido con o sin hydroxyurea. Basándose en trabajos *in vitro*, que correlacionan con experiencias clínicas conocidas e informadas, halló que la hydroxyurea con ddI incrementa la toxicidad en las células del páncreas en presencia de altas concentraciones de ddI. La hydroxyurea por sí misma no genera toxicidad pancreática. Lori no estudió el efecto sinérgico potencial sobre la toxicidad pancreática que podría haber tenido la coadministración de ddI y d4T.

Dra. Havlir admite que el grado de pancreatitis observado en el estudio 5025 de la ACTG no es consistente con la literatura publicada acerca de la hydroxyurea y del ddI. Lori informa que no se registraron casos de pancreatitis en cuatro pruebas con ddI/hydroxyurea con cerca de quinientos pacientes, en su mayoría tratamientos naive. Explica que la hydroxyurea puede incrementar los niveles intracelulares de ddI y que las dosis más altas de hydroxyurea pueden haber influido en la muerte de estos pacientes. En los estudios

sobre hydroxyurea realizados durante varios años, Lori menciona que no ha visto ninguna muerte por pancreatitis y que no ha visto más pancreatitis que la resultante de un tratamiento con ddI únicamente. En los primeros estudios de ddI acerca de las correlaciones relativas a las dosis para desarrollar pancreatitis, se estableció que dosis de 500 mg. o más se correlacionan con un riesgo mucho más alto de contraer pancreatitis. Sería posible que BMS haya buscado desviar la atención del dúo ddI/d4T (ambas ramas de las doble

“d” demostraron un incremento de graves efectos colaterales) y señalaron a hydroxyurea como la responsable? En aquel momento, ddI/d4T seguía siendo considerada una alternativa potencial (lucrativa) para combatir al líder del mercado (AZT/3TC). Por supuesto, ahora sabemos que no debemos combinar estas dos drogas “d”.

En concordancia con la publicación AIDS, Barreiro y sus colegas informaron recientemente un “bajo riesgo de pancreatitis” en pacientes infectados con HIV bajo tratamiento con hydroxyurea y ddI. Su informe se basó en un grupo de 114 pacientes que iniciaron el tratamiento con ddI e hydroxyurea luego de mantener un nivel de RNA de HIV menor de 50 copias/mL mediante la terapia con la triple combinación durante un año. Los datos se recolectaron luego de un año completo de tratamiento—más extenso que en el estudio Havlir. Los resultados ubicaron la incidencia de pancreatitis en un nivel de 0.87% por persona-año, lo que cae dentro del rango esperado para la monoterapia con ddI. Es interesante observar cómo los triglicéridos cayeron del 40% en HAART al 18% en el tratamiento con ddI e hydroxyurea, disminuyendo posiblemente el riesgo de pancreatitis. Los autores concluyen que la asociación de ddI e hydroxyurea parece ser segura, tal como se deter-

mina a partir de individuos con un buen estado inmunológico.

En síntesis, el panel de consenso malutilizó los resultados del estudio 5025 de la ACTG para asegurar falsamente que la hydroxyurea no pudo demostrar potencia antiviral y exagerar su toxicidad. Las preocupaciones acerca de la toxicidad, reflejan el uso equivocado de la antigua fórmula de ddI con un socio altamente tóxico como el d4T, y una dosis de hydroxyurea inusualmente alta. Además, se incluyeron algunos pacientes que murieron y que no debieron haber sido admitidos en el ensayo por poseer altos niveles preexistentes de triglicéridos. Si el panel hubiera concluido que la combinación en cuestión, ddI/d4T/hydroxyurea juntos, no debería ser utilizada, yo respaldaría su decisión en tanto se dejara abierta la opción para excepciones clínicas inusuales.

Me molesta que se hubieran podido realizar tantos experimentos controlados útiles con hydroxyurea a través de la ACTG para extender o desafiar los resultados de estudios clínicos más pequeños y positivos. Como clínico que intenta ofrecer a sus pacientes la mejor terapia, que requiere del balance entre la eficacia a corto y largo plazo, junto con la preocupación por la toxicidad, creo que hay muchas situaciones clínicas donde la hydroxyurea podría formar parte de un régimen efectivo. Vería con buenos ojos las pruebas clínicas controladas que actualmente abordan la situación clínica en la cual un médico conocedor y experimentado pudiera elegir hydroxyurea. Es necesario examinar por qué se realizó la prueba 5025 de la ACTG y luego fue utilizada por el panel de consenso con tan poco criterio—y lo que es más importante aún, por qué no se efectuaron mayores pruebas controladas con hydroxyurea diseñadas para verificar su eficacia y toxicidad

en escenarios clínicos más relevantes.

En mi opinión, la utilización de este experimento por parte del panel de consenso está impulsado por el actual paradigma que rige el

Creo que este paradigma contiene prejuicios que favorecen un tratamiento por la vida con drogas de marcas conocidas que son altamente lucrativas para el gran negocio farmacéutico.

tratamiento del HIV. Creo que este paradigma contiene prejuicios que favorecen los tratamientos con drogas de marcas conocidas que son altamente lucrativas para el gran negocio farmacéutico. Este paradigma dirigido por el gran negocio farmacéutico está en contra del uso de drogas genéricas sin marca, tales como la hydroxyurea y no está dispuesto costear la investigación de dichos tratamientos, así como ciertamente, no dará soporte a estudios que investiguen la interrupción de los tratamientos. El constantemente promocionado paradigma del HIV como una enfermedad crónica pero no curable justifica el modelo del tratamiento sin fin, que, por supuesto, siempre se puede mejorar, y que confina a los pacientes a un tratamiento de por vida con antivirales en base a drogas de marcas conocidas.

El concepto de interrupción del tratamiento, especialmente en combinación con terapias inmunológicas que reducen más aún la necesidad de tratamiento, constituye una amenaza para este paradigma. Los Lineamientos advierten contra de la interrupción del tratamiento para todos los escenarios clínicos del HIV—en oposición, me permito agregar—lo que establece su par británico (BHIVA—Lineamientos Británicos) y, nuevamente en mi opinión, basados

en una lectura parcial y prejuiciosa de la literatura médica.

Creo que estamos frente a una crítica falta de cuestionamiento hacia los grandes laboratorios por parte de los médicos, lo que tácitamente apoya este prejuicio y directamente moldea las recomendaciones del panel de consenso, así como el cuidado del paciente. Creo que los pacientes, médicos y cualquier otra parte interesada, necesita conocer más acerca de esta situación. Todos los individuos elegidos por el Departamento de Salud y

Servicios Humanos están altamente calificados en la medicina del HIV. Sin embargo, también se encuentran significativamente ligados, de manera directa o indirecta, a los grandes laboratorios en términos de convenios de consultoría, comisiones por discursos, editoriales médicas y demás intervenciones públicas, así como la dominante participación de los grandes laboratorios en el sistema de la ACTG.

Por ejemplo, la Dra. Diane Havlir, autora del estudio 5025 de la ACTG, es una consultora paga de Bristol-Myers Squibb, los fabricantes de d4T y ddI. Martín Hirsch, uno de los coautores del estudio 5025 de la ACTG, también participa en el panel de consenso de Lineamientos. (A veces, los conflictos de intereses académicos pueden resultar más comprometedores que los conflictos financieros). Pero por encima de todo, no creo que los médicos el panel de consenso sean lo suficientemente conscientes y críticos acerca de la influencia de los grandes laboratorios.

Quizá sea importante que se examine el rol y la selección de médicos académicos que colaboren en el diseño y la implementación de pruebas clínicas a través del sistema de la ACTG con el soporte de los productores de drogas, con asiento también en la FDA y en los paneles de con-

senso. Desde mi punto de vista, estos médicos, si bien están altamente calificados, no suelen tener gran experiencia en las prácticas con HIV, en las que tienen una relación de médico-paciente uno-a-uno durante varios años. Los médicos académicos generalmente dedican gran parte de su tiempo a la investigación clínica, a las responsabilidades educativas y administrativas y pueden estar menos involucrados directamente en el cuidado de pacientes. Como resultado, no toman de manera directa el pulso de la naturaleza evolutiva de los tratamientos de HIV en relación con los problemas de los pacientes y los tratamientos, ya que el marco de tiempo de los experimentos clínicos es demasiado corto como para captar este pulso.

Tomar este pulso es una parte vital del cuidado de los pacientes con HIV, dada la complejidad y variabilidad del HIV y de los tratamientos. La evolución del conocimiento clínico necesita ser estratégicamente trasladado a recomendaciones de tratamiento individualizado. Puede que un médico académico no experimente la angustia de un paciente y las preocupaciones por su médico respecto de cuestiones tales como una atrofia facial progresiva, una densidad ósea anormal que lleva a fracturas de caderas, hiperlipidemia, intolerancia glucosa, funciones hepáticas anormales, ataques cardíacos y diabetes y, en consecuencia, puede no medir las preocupaciones sobre

la toxicidad de los tratamientos, junto con cuestiones de potencia y resistencia.

Estos efectos colaterales que a veces ponen en riesgo la vida, pueden ocurrir aún cuando la carga viral sea indetectable y cuando el recuento de células T sea satisfactorio. Durante el tercer, cuarto o quinto año de tratamiento, puede que el médico académico no escuche con claridad la súplica de su paciente, "Debo continuar tomando estos medicamentos?" El médico académico puede ver las cosas en términos de blanco y negro, sin ver el esfuerzo necesario del paciente y del médico para hallar un equilibrio entre la eficacia y la toxicidad de la medicación, particularmente en ausencia de datos sobre estudios clínicos de largo plazo.

Kaletra (lopinavir/r), por ejemplo, es una gran droga que hasta pueda convertirse en un gran descubrimiento con relación a su potencia. Pero es correcto elevarla al rango de tratamiento elegido-tal como se indica en los Lineamientos- en vistas de sus problemas de toxicidad? Sería de más ayuda si los Lineamientos reconocieran las grandes brechas que existen en nuestro conocimiento y que permitieran que médicos y pacientes luchan por ese tratamiento de equilibrio, en lugar de imponer reglas y prohibiciones que no se basan en evidencia y que, además, oscurecen cuestiones críticas como el balance entre los beneficios y ries-

gos de los tratamientos en el contexto de nuestros objetivos compartidos por médicos y pacientes de supervivencia a largo plazo, calidad óptima de vida y esperanza de cura.

Cordialmente,

Dr. Paul Curtis Bellman
99 University Place, 3rd Floor
New York, NY 10003
T.E.: 212-673-1000

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

Alexander E. McCurry

Board of Directors

Barbara Hughes
President

Laura Morrison

Secretary/Treasurer

Lynda Dee, Esq.
Richard Lynn, Ph.D.
Alby P. Maccaroni, Jr.
Mark O'Donnell

Jason Osher
Bruce R. Schackman, Ph.D.
Gregory Thompson

Founding Director

Peter R. Staley

Executive Director

Mark Harrington

Basic Science Project Director

Richard Jefferys

Antiviral Project Director

Rob Camp

Coinfection Project Director

Tracy Swan

Administrator

William Berger

Honorary Board of Advisors

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

Treatment Action Group

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

Would you like to continue receiving TAGline?

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

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

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