

Co-Conspirators

HIV Spread Threatens Decade's Tuberculosis Treatment/Prevention Success

'New challenges, questions'

TB researchers and policy-makers from around the world gathered on 3-5 June 2002 in Washington, D.C., at the 4th World TB Congress (the 3rd was held ten years ago) to mark progress and map out the next stages of the global campaign to STOP TB, which is led by the World Health Organization (WHO). Daniel Raymond prepared this report for TAGline.

Myco bacterium tuberculosis (TB) is the leading killer of people with AIDS around the world. Immune systems weakened by HIV are more susceptible to the ravages of TB, which itself speeds up progression to AIDS. Like HIV, TB is preventable and treatable, but unlike HIV, it is also curable. An uncomplicated case of drug-susceptible pulmonary tuberculosis can usually be cured with a six month regimen consisting of four drugs taken for two months, followed by two drugs taken for four months. Because many people stop taking their medications after their TB symptoms disappear, the favored approach to TB treatment involves directly-observed therapy (DOT), which increases the cure rate and reduces the incidence of multi-

— continued on page 4 —

"Without a large burden for past research and development... and based on a minimum gross profit of \$75 per dose of Remune sold... gross profit potential could rise to \$35 million [a year] or higher."

James S. Namnath
Chief Executive Officer
Trinity Medical Group

Un Fracaso Encantado

Los Estudios del Virus Resistente Ofrecen Posibilidades Tentadoras Para La Reconstitución Inmune

* * *

'El límite de 1,500 copias'

* *

Cada año, Simposios de Keystone patrocinan dos conferencias paralelas en el patogénesis de VIH y vacunas. Las reuniones suceden en el resorte Keystone alto en las Montañas Rocky, permitiendo a investigadores para mezclar los últimos datos con un viaje del día a las cuestas del esquí. El acontecimiento de este año ofreció penetraciones no muy nuevas, pero proporcionó algunas vislumbres de direcciones futuras en la investigación del VIH. Richard Jeffreys estaba allí para informarnos todo. Su informe repleto está arriba en el sitio de telaraña de TAG, www.treatmentactiongroup.org

— sigue en la página 10 —

Guiding Light

Overwhelming Array of Variable Confounds Interpretation of Co- Infection Studies

'Answers not forthcoming'

Estimates of HCV prevalence among people with HIV in the United States range from 30% to 50%, with even higher rates among people infected through injection drug use. In the U.S., end stage liver disease has become a leading cause of death in people with HIV. Yet national guidelines for the management of hepatitis C infection have conspicuously lagged the current state of the art. A recent government sponsored panel seeks to rectify the situation. Once again, Daniel Raymond attended on behalf of TAG and returned with all the data and dish.

The release on June 12th of a new NIH draft consensus statement, "Management of Hepatitis C: 2002" represents an important milestone in treatment, care, and research in hepatitis C virus (HCV) infection. The consensus statement was drafted by an expert panel chaired by Dr. James Boyer following two days of presentations by researchers with a question and answer period open to the public. The NIH characterizes the consensus statement as an independent report, rather than a policy paper. When the previous consensus statement was

— continued on next page —

— continued from first page —

released in 1997, alpha interferon monotherapy was the standard of care, as ribavirin had not yet been approved for use in combination therapy. The new statement endorses combination therapy in all patients with biopsy results indicating portal or bridging fibrosis and inflammation and necrosis.

The panel recommends first line therapy using ribavirin in combination with pegylated interferon, a newer formulation requiring only once-weekly dosing and providing an improved sustained virological response (undetectable HCV viral load six months after treatment) approaching 50% in mono-infected patients with genotype 1 and about 80% in patients with genotypes 2 and 3. These response rates are roughly equivalent in studies using ribavirin in combination with *Peg-Intron* (pegylated interferon alfa-2b, approved by the FDA) and *Pegasys* (pegylated interferon alfa-2a, submitted for FDA approval), although a comparison study of the two versions has not been conducted.

The 2002 statement also supports treating injection drug users, reversing the 1997 stance of withholding treatment until at least six months of abstinence from drugs. The original statement was guided more by assumption than evidence, which was scant. A letter signed by a broad group of activists, service providers, doctors and researchers supported this revision in the new statement.

Drug users have not always fared so well in the efforts of hepatitis advocates; some established groups have attempted to down play the prevalence of hepatitis C infection among IDUs—as high as to 70-90%, according to some studies—out of concern

for associating the stigma of drug use with people suffering from hepatitis C infection. However, an explosion of interest and concern regarding this population in recent years among service providers has led to widespread initiatives promoting education and

End stage liver disease has become a leading cause of death in people with HIV in the United States.

testing, particularly in HIV outreach and needle exchange programs.

When is the optimal time to initiate hepatitis C treatment in co-infected patients?

Estimates of HCV prevalence among people with HIV in the United States range from 30% to 50%, with even higher rates among people infected through injection drug use. In the U.S., end stage liver disease has become a leading cause of death in people with HIV.

The current state of hepatitis C knowledge—and its limitations—is reflected in the guidance on HIV/HCV co-infection. The consensus statement notes that based on available data, hepatitis C treatment appears safe and reasonably effective in people with HIV. The panel calls for more research into natural history and pathogenesis, treatment safety and outcomes, and optimal dosing and duration of therapy. However, the recommendations fail to address—or, in the current version, acknowledge—the most urgent and vexing question among co-infected people and their doctors in recent years: which should be treated first, HIV or HCV—or both, simultaneously? And when is the optimal time to

initiate hepatitis C treatment in co-infected patients? Research indicates that people with a CD4 count below 200 have a significantly increased risk of progression to cirrhosis, while response rates to hepatitis C treatment improve with higher CD4 levels.

A liver disease specialist looking to this document for guidance on treating a co-infected patients would not find adequate reference to the influence of CD4 counts on disease progression and treatment response rates.

Hepatitis C treatment, HIV treatment and the risks of hepatotoxicity from anti-

retroviral medications

Major concerns for co-infected persons and their doctors include balancing decisions about whether and when to start hepatitis C treatment with the risks of hepatotoxicity from antiretroviral medications used to treat HIV. The clinical relevance of antiretroviral hepatotoxicity to risk of hepatitis C disease progression has not been established; however, the incidence of HAART-related hepatotoxicity is significantly higher in people co-infected with hepatitis C (and/or with hepatitis B). Certain medications, including nevirapine and ritonavir, have been linked to a higher rate of hepatotoxicity, but it's not clear how that should inform decisions about treatment regimens, although frequent monitoring of ALT levels and for symptoms is clearly necessary.

Does hepatitis C infection affect immune reconstitution?

A great deal of uncertainty and guesswork still governs the thinking among both patients and clinicians in the treatment of HIV/HCV co-infection. A rapidly increasing number of studies explore a range of questions related to treatment strategies, but they often yield conflicting results, use small sample sizes, have limited follow-up,

or lack randomized controls. Comparisons between studies are made difficult due to inconsistent analysis and reporting of variables that may influence results. For instance, as Michael Marco reported in the May 2001 *TAGline* (volume 8, issue 4), while HIV infection's tendency to accelerate hepatitis C disease progression has been well documented, it's less clear whether hepatitis C infection worsens HIV disease.

More recently, a number of studies have examined the effect of hepatitis C infection on immune reconstitution following the initiation of HAART. The touchstone for this debate is the Swiss HIV Cohort Study, which reported that co-infected patients showed a blunted immunological recovery on treatment which could not be attributed to poorer virologic response. A subset analysis of 56 co-infected subjects matched for baseline HIV viral load and CD4 count as well as age and sex found no correlation between HCV viral load and immunologic response, although genotype 3a was significantly associated with CD4 increases below 50 in the first year on potent antiretroviral therapy.

The interpretation of the subset analysis is complicated by the fact that 25% of the co-infected subjects had no detectable HCV viremia, implying a resolved infection. Some subsequent studies have found that despite comparable virologic responses, co-infected patients exhibit a diminished immunologic response to treatment as measured by gains in CD4 cells; others, however, report no immunologic differences.

This question has potential implications for treatment decisions, but a conclusive answer does not seem

forthcoming. Some of the confusion relates to differences in study design. Three studies presented this year at the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections illustrate this theme.

The most urgent and vexing question for co-infected people and their doctors—which infection to treat when—remains unaddressed by the new NIH recommendations.

The ACTG 383 study (which added a retrospective component to a prospective study when the original trial failed to meet its target enrollment of 60 patients) found no differences in immunological response to HAART, following subjects out to 48 weeks; however, a Spanish prospective cohort study following clinic patients for 24 months found that impaired immunological recovery among co-infected patients becomes evident after the first year of HAART. A Thai analysis from the HIV-NAT trial also reported diminished immune reconstitution among HIV/HCV co-infected patients, although at 48 weeks there were no significant differences in risk of HIV disease progression.

A report from an observational study of the Frankfurt HIV Clinic Cohort also found that co-infected patients experienced CD4 cell increases of lesser magnitude, but qualified by noting that in their sample hepatitis C infection was closely linked to a history of injection drug use, which could be associated with another variable—the authors suggested adherence—that accounted for impaired immunologic response.

How should these divergent results be interpreted?

Co-infection studies—particularly those involving HAART—pose a potentially overwhelming array of confounding variables. In hepatitis C research, age, sex, degree of fibrosis, HCV viral load, race, genotype, and alcohol use can influence disease progression and/or response to treatment; various biochemical markers as well as quasispecies diversity may also play a role. HIV studies can incorporate variables including baseline CD4 count and viral load, nadir CD4 count, history of anti-

retroviral treatment, specific drug classes and regimens, adherence, and other more esoteric virological and host immunological factors such as phenotype and immune activation. None of the studies listed above considers all of these factors, nor could they; the resolution of such debates lies in identifying factors most likely to influence outcomes.

These lines of inquiry may ultimately lead us towards a less monolithic view of co-infection, as understanding of the interaction between the two viruses (and potentially hepatitis B virus and hepatitis G virus) and host responses continues to improve. It would be helpful to explore the possibility of identifying the varying patterns of co-infection based on rate of progression. Accelerated disease progression of one virus, or both might for instance, characterize a particular co-infection pattern, or neither until CD4 counts fall below a certain threshold. Such a classification system would have significant relevance to treatment decisions, but would ultimately require long-range cohort studies to better characterize the natural history of co-infection and the long-term clinical impact of various interventions. †

drug resistant (MDR) TB.

Worldwide, infection with tuberculosis is, along with HIV and malaria, the leading infectious killer. Moreover, the HIV pandemic has caused an upsurge in worldwide TB-related disease and death, in spite of a massive scale-up over the past ten years which has led to significant advances in the treatment and prevention of tuberculosis in resource-poor settings.

The Congress marked the culmination of a decade of astonishing advances and success, while ushering in a period filled with new challenges and questions. A concerted international effort, coordinated by the WHO, has led to the wide-scale adoption of DOTS (Directly Observed Therapy, Short Course), whose key elements include:

1. Sustained national political commitment to TB control;
2. Passive case detection of active TB disease via sputum microscopy;
3. Standardized short-course (six months) chemotherapy;
4. Reliable procurement and distribution systems for quality-assured drugs; and
5. A surveillance and reporting system documenting individual patient outcomes.

The DOTS strategy—devised in the early 1990s and now adopted by 148 countries—is a global public health priority due to the fact that one third of the world’s population harbors TB infection, of whom 8.4 million people develop active tuberculosis, from which nearly two mil-

lion die each year. Multidrug-resistant TB cases are rising in many areas, while the HIV epidemic is fueling a resurgence of TB in many high HIV prevalence areas, particularly sub-Saharan Africa and parts of Southeast Asia and the former

The Congress marked the culmination of a decade of astonishing advances and successes in the global treatment and prevention of tuberculosis.

Soviet Union. Indeed, tuberculosis accounts for at least one third of all HIV-related mortality worldwide.

Mario Raviglione from the WHO STOP TB Program reviewed developments over the last decade that spurred a renewed global commitment to fighting TB. He noted that widespread media coverage surrounding outbreaks of MDR-TB in urban settings in the developed world in the early 1990s (including New York and San Francisco) reversed two decades of decline in global concern during which TB was largely controlled in the West while in developing countries dedicated TB funding and staff were folded into broader infectious disease programs. Raviglione cited the World Bank’s 1993 World Development Report as critical in establishing the cost effectiveness, and hence feasibility, of treating TB even in resource-poor settings, using the DOTS strategy.

In 1991 the World Health Assembly set targets of 70% detection of active cases and 85% cure rate of those cases. The momentum from this revived focus on TB control led to the establishment of multi-sectoral working groups, including the Stop TB Partnership, the Global Alliance on TB

Drug Development, and the Global TB Drug Facility, as well as groups focusing on MDR-TB and vaccine and diagnostics development. Over the past decade WHO successfully persuaded health and finance ministers in 148 countries to implement DOTS. Ten million cases of TB disease have been treated under DOTS, and seven million people have been cured.

In contrast to the mood of optimism in TB research—including progress towards the development of new drugs and effective vaccines—the conference sessions addressing the impact

of HIV on the TB epidemic had a more somber tone. People with HIV are more susceptible to TB infection and much more likely to develop active TB. In some sub-Saharan countries, which account for 70% of the world’s HIV/TB coinfection cases, 40-60% of people with active TB disease are HIV positive. **Peter Godfrey-Fausett** from the London School of Hygiene and Tropical Medicine noted that “no country with a severe HIV epidemic is controlling TB,” including those with established, well-functioning national TB control programs.

The convergence of these two epidemics has worsened the impact of each: in countries with high HIV prevalence, people are often reluctant to seek out TB treatment as they fear being tarred with the social stigma of “TB-AIDS.” In some areas TB drugs such as rifampin used to treat TB are being taken to manage opportunistic infections, increasing the risk of developing MDR-TB. Moreover, while isoniazid (“INH”) therapy—used as TB prophylaxis to prevent active disease—may prevent active TB, some research suggests that it does not reduce overall mortality after two to

.....

Consensus Statement in Opposition to Licensure of *Remune As Monotherapy for HIV Infection in Thailand*

We wish to express our strong concern about pending plans for the so-called Remune HIV vaccine to be sold as a drug to combat HIV infection in Thailand. Remune is an inactivated HIV preparation that has developed by the Immune Response Corporation originally of Carlsbad, CA. The company's original plan for Remune was that it should be a vaccine to prevent HIV infection, a role for which it is ill-suited, and for which it has yet to demonstrate any form of efficacy. In recent years, Remune has been evaluated extensively in the U.S. and Europe as a therapeutic vaccine, initially by itself, more recently as an adjunct therapy in people receiving combinations of approved antiretroviral drugs. There is no scientific evidence to support the use of Remune as monotherapy; it does not work, and it is unlikely ever to be licensed by the U.S. FDA for this purpose in the U.S. Studies in both the U.S. and Europe are in progress to determine whether Remune might have some role as an adjunct therapy, but the available data are ambiguous at best, and controversial at worst.

Remune has been licensed by the Immune Response Corporation to the Trinity Medical Group, a Thailand-based company, for development within Thailand. Clinical trials of Remune are ongoing in Thailand, in part conducted by a leading official in the Trinity Medical group who is also an influential figure in the Thai medical/business community. A recent decision was made by Trinity Medical Group to have Remune evaluated by the Thai FDA as a drug, not as a vaccine, a decision that is ill-founded in science but which has been perceived as providing the company with an easier route to licensure. The practices that have led to the now-pending licensure of Remune in Thailand would not be permitted in the U.S., due to procedural breaches. The problems appear to include, but may not be limited to, inattention to conflict-of-interest regulations that should apply to the conduct of clinical trials by a product's sponsor.

It now appears that Remune will be licensed as a drug for use in Thailand as front-line monotherapy (i.e., the drug will be sold to HIV-infected Thai people to be used as the only therapy they are taking against HIV), despite the lack of any evidence of clinical benefit. We deplore and condemn this situation. A product developed by an American biotechnology company should not be sold to HIV-infected people in the developing world unless it has been proven to be safe and effective in the population for which the product is to be marketed, in studies which meet U.S. ethical and regulatory standards. Studies of HIV vaccine products may need to be conducted in different populations depending on the viral strains on which they were based, and taking into account the hypothesis being studied in the particular vaccine trial). That situation does not apply to Remune in this case. Indeed, all the available scientific evidence strongly suggests that Remune has no effect on the course of HIV disease when used as monotherapy. It is morally unacceptable for an American company and its Thai subsidiary to profit in any way from the sales of an ineffective drug. The sums of money spent by Thai citizens on this product will be wasted; instead, the treatment priorities in Thailand should be the provision of highly-active antiretroviral therapy (HAART) and of treatment and prophylaxis for opportunistic infections and tuberculosis.

There is an urgent need for the countries of the Western world to bring effective HIV therapies to the nations of the developing world. These efforts will be compromised if American companies behave other than ethically in attempting to sell their products. The sale of an ineffective drug in Thailand could have serious, long-term and widespread adverse implications for the reputations of Western science and industry. We therefore demand that the Immune Response Corporation and its local affiliate cancel all their attempts to make money from sales of Remune in Thailand, unless and until they develop clear evidence from properly-performed, well-controlled clinical trials that Remune preserves health or prolongs life among HIV-infected individuals when it is used, as is now proposed, as the sole modality.

Arthur Ammann
Global Strategies for HIV Prevention

Julie Davids
Critical Path AIDS Project

Lynda Dee
AIDS Action Baltimore

Terje Anderson
National Association of People with AIDS

Mark Feinberg
Emory University

Gregg Gonsalves
Gay Men's Health Crisis

— continued from page 4 —

three years of follow-up—either because of TB re-exposure and reinfection or because of other HIV related causes of mortality.

Discussing the prospects of linking antiretroviral therapy to TB treatment in Africa, **Nicola Hargreaves** from the Malawi National TB Control Program observed that rifampin has known interactions with some antiretroviral medications, notably protease inhibitors and nevirapine. She also described a reactivation, or immune reconstitution, syndrome experienced by some patients with latent TB infection upon initiating HAART, which may lead to serious complications. Furthermore, she cited figures indicating that almost 60% of HIV+ people who die of TB despite treatment die in the first two months of TB treatment. Given these considerations, she suggested a model for treating patients presenting with both active TB and HIV:

CD4 count below 50 —Initiate antiretroviral therapy during the first two-month intensive phase of TB treatment

CD4 count between 50 and 200 — Initiate antiretroviral therapy during the subsequent six-month continuation phase of TB treatment

CD4 count above 200 — Initiate antiretroviral therapy after TB treatment

She acknowledged that this algorithm presumed access to CD4 testing which is generally unavailable in resource poor settings. Nevertheless, Hargreaves called for a package of TB and HIV care that explicitly included ART, noting the preliminary successes of pilot ProTEST programs in South Africa and elsewhere which using voluntary counseling and testing for HIV as an entry point into various

services including TB screening, opportunistic infection prophylaxis with cotrimoxazole (*Bactrim*), treatment of sexually transmitted diseases (STDs) and safer sex counseling, and psychosocial support services.

Some speakers and audience members questioned whether ART would have an impact on TB control, given that many people with HIV develop active TB when their CD4 counts are still well above 200, a time when most would not be on antiretroviral therapy. Peter Godfrey-Fausett remarked when TB and HIV were treated concurrently, it would be more difficult if not impossible to identify the cause of drug-related side effects such as hepatotoxicity and neuropathy which might lead some patients to discontinue prematurely their TB regimens.

David Cohn of the Denver Department of Public Health and University of Colorado argued that initiating antiretroviral therapy during TB treatment increased the risk of side effects, adherence problems, drug interactions, and paradoxical reactions (immune reconstitution syndrome). He called for carefully designed pilot studies with an operational research component. Support for the impact of antiretroviral therapy on TB rates came from a timely article appearing in the *Lancet* after the World TB Congress, showing that among HIV+ patients in South Africa, HAART reduced the incidence of TB by over 80%. The effect of HAART on TB was most pronounced in people with a CD4 count below 200.

Christopher Dye from WHO presented compelling data that called into question the long-term success of current strategies utilizing vertical approaches based on DOTS. While DOTS implementation has proven successful in some areas at increasing cure rates to the 85% target, the goal of 70% case detection has proven more elusive.

According to Dye's models, even with expanding DOTS to provide full coverage across the world, case detection rates will level off at about 40% of all active TB cases. Many of the "missing" cases are presumably people seeking care outside of public health systems. Cure rates are much lower in the private health care sector, which may help account for the rise in MDR-TB in some places. Dye stated that it would be necessary to broaden case-finding to the private sector, possibly by providing incentives to private providers, or to try other means of broadening the cadre of physicians who understand the DOTS approach.

The managerial discourse dominating discussions of TB control underlies the aversion towards health sector reform approaches, which raise the specter for National TB Control Programs (NTPs) of loss of budget control, disruption of lines of communication and supervision, and net loss of TB expertise and specialized experience.

The management paradigm may also explain the almost total absence of discussion during the conference of strategies for community involvement and mobilization. Ample evidence from the field and the literature indicates that people with TB take an active role in managing their health. NTPs rely on passive case finding—typically patients presenting for care with a persistent cough—but many people with TB are clearly making choices about their health care that don't necessarily lead them to NTPs. While more research is needed on the health management strategies of people with TB, it would be a mistake to frame this phenomenon solely as a "management problem" for NTPs, rather than an opportunity to develop methods to engage communities in actively participating in TB control. †

Terapia Comunal

El Fin del Modelo Voluntario Se Agotó La Fuente de Nuevas Activistas—Pero Facilitó

Una llamada a reclutar, entrenar

Inspeccione el liderazgo de las mayores organizaciones de sida, escudriña a los vigías de publicaciones de tratamiento. Es muy probable que se encuentran nombre después nombre de alumnos/as de ACT UP T+D y de TAG. Pimentados a través de los grados de programas de residencia para médicos, las organizaciones del servicio de sida, los grupos VIH de vacuna y laboratorios de investigación a través de la tierra son los hombres y las mujeres jóvenes que eran primero iniciados en la combinación vertiginosa de la ciencia, la norma social y la protesta por el campamento de instrucción de activismo de tratamiento de los años noventa.

Y como estos mismos pioneros, muchos de ellos sorprendieron de encontrar a sí mismo todavía entre los vivientes, pasan elegantemente en sus años medianos, ellos dejan en sus plazos algo de un hueco de reclutas frescos. Los unidades activista M.A.S.H. han, hace mucho tiempo, enrollado sus tiendas e quitado el pueblo. Los aprendizajes de activista son ahora algo de un anacronismo, si no extinto enteramente. Los NATAFs y ATACs y CCGs prometan a institucionalizar la identificación e instrucción de nuevos protegidos ambiciosos. ¿Pero probarán ellos suficiente, en esta edad postmilenaria de activista, para asegurar una maduración constante de agudas idealistas? David Barr inspecciona el paisaje, el pasado y presente, para reflexionar qué nos hemos sacrificado para llegar

dónde estamos nosotros hoy.

Uno de las cosas que hizo ACT UP tan especial era que se compuso de gente ordinaria que quería hacer una diferencia en la lucha contra el descuido de la crisis de sida. Muchos de nosotros estábamos viviendo con el VIH, y nuestro activismo nos proporcionó con una manera de defendernos y encontrar la fuerza. Particularmente para esos de nosotros que obtuvimos implicado con activismo de tratamiento e investigación, el trabajo era un proceso de aprender constante y desafiante. La mayoría de nosotros tuvo poco a ningún fondo en la ciencia ni la medicina. Nosotros nos enseñamos uno al otro acerca de cómo drogas se desarrollan, cómo se conduce investigación clínica, y cómo entender los resultados de estos estudios.

Cuando gente nueva vendría en el doblez, ellos aprenderían de los que ya habían desarrollado alguna comprensión. Tuvimos “teach-ins,” entrenamientos, y innumerables reuniones donde tema después que tema sería discutido y sería debatido. La gente se ofrecería para proyectos: a ser “compañeros de fármacos,” siguiendo el progreso de investigación de cada nueva droga, idear un plan para mover la investigación más rápida o lo hace mejor. La gente nueva aprendió de la gente más experimentada. Eso era cómo el modelo de activista de tratamiento se creó.

Cuando nosotros partimos de ACT UP en 1991 para formar TAG, la estructura de la organización nueva no difirió realmente del Comité de Tratamiento y Datos de ACT UP/Nueva York. Éramos todavía un grupo voluntario que condujimos nuestro trabajo por nuestras reuniones semanales—cada martes por la noche inicialmente en el apartamento de Charlie Franchino y luego en lo de

Marvin Shulman.

Las prioridades fueron puestas por un voto de los miembros. La gente nueva aprendió y subió por los grados asistiendo esas reuniones, alistándose a los comités, é ofreciéndose para proyectos. Esto no sólo permitió los recién llegados a encontrar un lugar para sí mismos y, por lo tanto, cumple su necesidad personal para la activismo. Significó también que TAG tuvo un mecanismo institucional para introducir cada vez más gente para hacer el trabajo, ensanchar el orden del día de la organización, y reemplazar a esas gente que necesitó parar trabajar cuando su enfermedad finalmente los agobiaría. Esta estructura también nos proporcionó con un sentido de comunidad y seguridad que era tan importante—sino más—como el trabajo si mismo.

Esas reuniones de TAG produjeron algún trabajo monumental, pero las cenas que a menudo siguieron ellos eran así como importantes a mí. El compañerismo nosotros sentíamos nos proporcionó consuelo y el apoyo. Sí, era a menudo un ambiente competitivo, pero las amistades creadas por TAG en esos años eran fuerte y, a pesar del discutir de la competencia y la constante, profundo y satisfactorio.

Como el tiempo pasaba, sin embargo, el trabajo llegó a ser más complicado, más especializado. Cuando activistas llegaron a ser más de una parte del proceso de investigación, la necesidad para trabajadores de jornada completa creció. Un grupo pequeño de gente llegó a ser responsable de la mayoría del trabajo. Esta gente necesitó apoyo financiero de la organización para hacer esta jornada completa del trabajo. También, porque el liderazgo de TAG llegaba a ser responsable para la mayoría del

— sigue en la próxima página —

— viene de la página anterior —

trabajo, ellos necesitaron la autoridad para tomar decisiones y para poner las prioridades para el grupo. Las necesidades administrativas y de la recaudación de fondos crecieron también. El éxito de la organización requirió un cambio en la estructura.

TAG movió a un modelo más tradicional de un organización—uno del apoyo gobernó por una Junta Directiva y dirigió por un personal pagado. Este cambio—la “profesionalización” del activista de tratamiento—era esencial. Sin este cambio, la próxima fase del trabajo no se habría alcanzado. Eso trabaja, inclusive el informe esencial sobre el esfuerzo de investigación al NIH y el pasaje del Acto Revitalización de NIH, requirió a gente de jornada completa que recibió el apoyo—financiero y administrativo—que sólo una estructura de junta directiva/empleada podría proporcionar. El valor de ese cambio estructural se ve en el éxito continuado de TAG y otras organizaciones de tratamiento semejanzas.

Pero eso cambia vino también al un costo. Qué se sacrificó era los miembros. TAG no era más un lugar donde recién llegados podrían aprender. No era más un lugar donde se podría aprender ofreciendo para un proyecto y trabajando arriba por los grados en una posición del liderazgo. Esas oportunidades llegaron a ser contadísimas. También perdido era el sentido de apoyo y comunidad que el modelo de asociación proporcionó. De los que han sobrevivido, muchos han derivado porque ellos no más tenían un papel.

Los cambios en la estructura de TAG eran esenciales. TAG no

habría continuado crecer y ser tan efectivo como lo llegó a ser sin ellos, pero los costos eran magníficos. La asociación supo que el cambio se necesitó y fue votado de aprobar el cambio a una junta directiva/empleada. Era una discusión difícil y dolorosa. Las reuniones de la aso-

Los cambios en la estructura de TAG eran esenciales, pero los costos eran magníficos.

ciación y el comité continuaron, pero gradualmente, su valor disminuyó. El verdadero trabajo ahora sucedía fuera de las reuniones. Al vez de sesiones de la estrategia, las reuniones llegaron a ser sesiones de reportaje. Cuando los miembros no sentían más que su presencia ayudaba a producir cambios, ellos pararon la venida.

Un resultado negativo de este cambio era—y es—la dificultad de construir un liderazgo nuevo. Otro resultado era un elitismo creciente entre el grupo pequeño de abogados que ahora fueron empleados para asistir las reuniones con el gobierno y la industria, para escribir informes, y implementar estrategias para afectar cambio. Verdaderamente, el proceso inicial de subiendo “por los grados” nunca era exitoso en asegurar que todas comunidades afectadas por el VIH tomaban parte en este trabajo. El apoyo de investigación es un área lujosa de activismo. Activistas de comunidades más pobres a menudo tienen que trabajar en el acceso del cuidado de la salud, en las necesidades de alojamiento, y en otras prioridades antes ellos pueden girar su atención al mundo refinado de la investigación clínica.

Hay una necesidad urgente de crear una infraestructura más formal para enseñar, entrenar y promover un grupo diverso de activistas para comprometer en la investigación y el proceso del desarrollo de nuevos fármacos. De otro modo, nosotros arriesgamos perdiendo las ganancias que hemos hecho en la meta de crear una voz permanente para pacientes en la investigación y el proceso del desarrollo de drogas. Hay algunas tentativas buenas de hacer esto: los Community Constituency Groups del Instituto Nacional para la Alergia y

Enfermedades Contagiosas han ayudado a servir esta función; y el Instituto americano Africano de las Normas sobre VIH ha desarrollado un programa de entrenamiento sobre tratamiento muy ambicioso. Mas reciente, la formación de las promesas de la Coalición de Activistas para Tratamiento del Sida (“ATAC,” por sus siglas en inglés) para proporcionar un suelo de entrenamiento excelente para nuevos abogados así como también una infraestructura para la inclusión más grande.

En los años ochenta y noventa, la gente con sida creó un papel nuevo para pacientes en el proceso de investigación y el desarrollo de fármacos. Nuestro argumento era siempre que incluir a gente viviendo con VIH en este proceso no sólo mejor satisfaría nuestras necesidades como consumidores, pero también resultarían en mejor ciencia. Creo que ese argumento ha sido probado verdad repetidamente otra vez. Para continuar ese esfuerzo, nosotros no podemos fiarnos en voluntariado fortuito. Tenemos que proporcionar la educación, el entrenamiento, el apoyo financiero, y la infraestructura. La importancia de nuestro trabajo los merece. †

TAG Cumpla 10: El Año 1995

- 4 enero Servicio conmemorativo para el escritor y miembro de ACT UP David Feinberg.
- 8 enero Junta directiva de TAG decide hacer Michael Marco y Spencer Cox empleados de jornada completa en abril 1995.
- 11 enero Activista y cineasta Steve Brown se muere de leucoencefalopatía progresivo multifocal (PML).
- 14 enero Activista Lee Schy se muere de asepsia stafylococis resistente de vancomicina.
- 8 feb Atovaquone (*Mepron*) es aprobado para el tratamiento de PCP.
- 10 feb Reunión decepcionada con Merck sobre acceso ensanchado para el indinavir (Crixivan).
- 21 feb Michael Marco es elegido al Comité Ejecutivo del ACTG.
- 23 feb Gregg Gonsalves, Spencer Cox, Peter Staley al D. C. para una reunión de la Fuerza Nacional Sobre el Desarrollo de Fármacos Para Sida sobre los inhibidores de proteasa. Publique "Los Problemas con Planes de Desarrollo Para Inhibidores de Proteasa."
- 5 abril Debut del "Informe de Proyecto de Linfoma," por Michael Marco.
- 13 mayo Servicio conmemorativo para el poeta James Merrill.
- 1 junio Aprobación del acceso ensanchado para saquinavir (*Invirase*).
- 5 junio Mark entrega discurso en una reunión del NCI sobre "Sarcoma Kaposi y la Cara Cambiante del Activismo."
- 6 junio Michael Marco entrega discurso sobre "¿Tenemos un estándar de cuidado para KS?"
- 5 julio Carl Parisi, primo de Gregg Gonsalves, se muere de aspergillosis y linfoma.
- 12 julio Crisis del presupuesto al Oficina de la Investigación sobre Sida (OAR).
- 18 agosto Spencer Cox termine su informe: "Regulación de Fármacos Anti-VIH al FDA: Una Revisión Crítica."
- 1 sep Aprobación del uso compasivo para el cidofovir (*Vistide*) para recaer retinitis de citomegalovirus (CMV).
- 18 sep 37a ICAAC, San Francisco. Resultados finales de ACTG 175, mostrando que monoterapia de ddl y terapia combinada con AZT/ddl o AZT/ddC son cada uno superior al monoterapia de AZT en individuos no pre-tratados.
- 3 oct El juicio para OJ Simpson: "no culpable."
- 8 oct Trabajo sobre "TAG Hace ICAAC." Aprobación de claritromicin (*Biaxin*) para la prevención del complejo por micobacterium avium (MAC).
- 16 oct Foro Nacional de Abogados Sobre Tratamiento Para Sida (NATAF), Los Angeles. Todo TAG lo asiste.
- 19 oct Primera reunión del Comité consultores para revisar el progreso al informe del Comité Levine.
- 24 oct Reunión de Roche sobre saquinavir (*Invirase*).
- 27 oct Aprobación de ganciclovir oral (*Cytovene*) para la profilaxis de CMV.
- 6 nov El FDA vota para una indicación ancha sobre 3TC (*Epivir*): "para el uso en combinación con AZT."
- 7 nov El FDA recomienda la aprobación de saquinavir (*Invirase*) en combinación — pero no como monoterapia.
- 8 nov Reunión del FDA sobre la aprobación completa para d4T. Luz verde dada aunque el ensayo era demasiado pequeño para mostrar un diferencia significativa estadísticamente.
- 14 nov Newt Gingrich cierre el gobierno nacional.
- 17 nov Aprobación de doxorubicin liposomoso (*Doxil*) para el carcinoma Kaposi (KS).
- 20 nov Aprobación de 3TC (*Epivir*) para el uso en la combinación con AZT.
- 6 dic Aprobación de saquinavir (*Invirase*), el primer inhibidor de proteasa.
- 21 dic Aprobación completa para d4T (*Zerit*, stavudine).

— viene de la primera página —

Mike McCune y el Hipótesis Goldilocks:

“Apenas suficiente virus, apenas el tipo correcto, quizás sea bueno.”

Muchos individuos que aparecen estar fallando terapia con combinaciones basados en inhibidores de proteasa—basado por una carga viral perceptible y la presencia de mutaciones—siguen estar bien ambos virológicamente y inmunológicamente. En Keystone, Mike McCune del Instituto Gladstone en San Francisco revisó los esfuerzos de explicar este tipo de respuesta discordante, que coloca un desafío a nuestras definiciones tradicionales del “fracaso del tratamiento.” En colaboración con Steve Deeks del Hospital General en San Francisco, McCune empezó engendrando una serie de hipótesis:

- o Virus resistente al inhibidores de proteasa puede haber reducido la capacidad replicativa comparado al virus de tipo “wild-type.”
- o La reducida capacidad replicativa se puede ser asociado con la activación reducida de células T.
- o La reducida capacidad replicativa en el tejido tímico puede preservar la producción de células T por el timo.
- o La reducida capacidad replicativa puede facilitar la generación de respuestas CD4 y CD8 VIH específico más fuertes.

La primera hipótesis, sugerido inicialmente por datos de tubo de prueba, fue confirmado por Steve Deeks en un ensayo de la interrupción del tratamien-

to. En este estudio, los individuos con virus resistente que eran fijos en una combinación antiviral conteniendo un inhibidor de proteasa pararon terapia por doce semanas. Sobre las primeras pocas semanas después de la interrupción, el virus resistente permaneció

La magnitud de la respuesta CD8 específica para VIH tenía una correlación con la conservación de una carga viral fija sobre cuatro meses de seguimiento.

perceptible y los conteos de células CD4 permanecieron fijo, pero entonces el VIH del tipo “wild-type” (no resistente) surgió rápidamente y reemplazó enteramente a la población de virus resistente. Esta salida de virus de tipo “wild-type” se asoció con un aumento significativo en la carga viral y una decadencia en conteos de células CD4.

Moviendo a la segunda hipótesis, McCune midió marcadores de activación de células T en tres grupos de individuos: diecisiete sin tratamiento, 36 con el fracaso virológico (definido como una carga viral >2,500 copias/ml por >24 semanas a pesar de está en el tratamiento conteniendo un inhibidor de proteasa para por lo menos dieciocho meses) y dieciocho con éxito virológico (definido como una carga viral de <50 copias/ml para >24 semanas después de recibir el tratamiento conteniendo un inhibidor de proteasa para por lo menos dieciocho meses).

Comparando la expresión de activación por los marcadores CD38 y el HLA-DR en células CD4 entre grupos, McCune informó que ellos fueron reducidos significativamente en el grupo del fracaso virológico comparado a los individuos sin tratamiento. Los marcadores de

activación eran también significativamente mas bajo en el grupo con éxito virológico comparado al grupo del fracaso.

Un retrato semejante surgió cuando los mismos marcadores de activación en células CD8 se midieron. El marcador Ki67 (de proliferación) exhibió un modelo algo diferente: en células CD4, la expresión era significativamente más alta en individuos sin tratamiento comparado al éstos con fracaso o éxito, pero no había una diferencia significativa entre los postreros dos grupos.

McCune midió también el movimiento de células T en diecisiete individuos con fracaso de virus usando una técnica de Marc Hellerstein (de la Universidad de California en Berkeley). En este caso, los datos fueron comparados con los controles históricos (ambos sin tratamiento y éstos con éxito virológico) de un estudio previo que ha usado la misma técnica. El movimiento de la célula CD4 era reducido significativamente en la cohorte del fracaso comparado con los individuos sin tratamiento, pero, cuando visto con Ki67, la diferencia entre los grupos de fracaso y éxito no era significativo.

El “half-life” mediana de células CD4 para los tres primeros grupos eran 22 días (sin tratamiento), 68 días (el fracaso virológico) y 82 días (éxito virológico). McCune acentuó que en la infección sin tratamiento, la carga viral tiene correlación con el grado de la activación de la células T, mientras que en individuos con virus resistente al inhibidores de proteasa esta correlación se pierde. El especuló que esta situación puede ser análoga a cual de monos sooty mangabey, que sostienen niveles de carga viral (VIS) altos pero el manifies-

— sigue en la última página —

Carta enviada al Directore de ONUsida

El año 2000, en agosto, la Asamblea General de la ONU decidió tener una Sesión Especial de su Asamblea General sobre sida (UNGASS), del 25 al 27 de junio de 2001. Decretó una resolución al efecto que contempla la participación de las organizaciones de la sociedad civil en la misma.

25 de enero, 2001 Sr, Piot Director UNAIDS Ginebra

Estimado Dr. Piot:

Por medio de la presente, quiero comunicarle mi deseo de participar en la Asamblea General especial de las Naciones Unidas sobre Sida, programada para el mes de Junio del año en curso. Soy Director de la Asociación Agua Buena de San José, Costa Rica.

A modo de introducción quiero mencionar algunos de los propósitos de la Asociación Agua Buena, entre estos están: Luchar contra las violaciones de los derechos humanos cometidas contra personas viviendo con VIH/sida en América Central, así como impulsar y participar en acciones que apoyan el acceso a los tratamientos médicos. En los últimos tres años, he viajado en repetidas ocasiones por América Central y he tenido la oportunidad de preparar y presentar talleres para personas viviendo con VIH.

Los talleres están diseñados para que los participantes desarrollen habilidades y estrategias que les permitan luchar de manera mas eficaz por el acceso a la medicación, de igual forma los prepara en la práctica del desarrollo organizacional y el empoderamiento.

Trataré de cumplir con todos los requerimientos que figuran en el listado que recibí por Internet titulado: "Guía para la participación de ONGs en la sesión especial de la Asamblea General de la Naciones Unidas sobre VIH/sida, del 25 al 27 de junio de 2001" y a la vez, estaré enviando material a Nueva York y Ginebra.

Lamento que las iniciativas de la Asamblea General de la ONU parezcan haber sido desarrolladas de forma tal que excluye a muchos activistas de los países más pobres de Latinoamérica, muchos de los cuales no tiene acceso regular a Internet ni hablan inglés. Como es sabido el material de acreditación sólo puede ser presentado en inglés o francés, lo que virtualmente deja afuera a la región latinoamericana.

Al mismo tiempo, lamento que muchos activistas que conozco personalmente, quienes realizan un trabajo de campo encomiable, no hallan tenido los recursos financieros necesarios para legalizar y acreditar sus organizaciones. Habría sido ideal la creación de algún tipo de programa de ratificación tendiente a ayudar a estos grupos a cumplir con los requerimientos exigidos para participar en la sesion especial de la Asamblea General. Sin lugar a dudas, el aporte de estos activistas habría sido de gran valor.

Es preocupante observar la brecha creciente, entre los que tienen acceso a la medicación y los que no. En muchos casos (con notables excepciones), existen organizaciones en las cuales la mayoría de sus miembros han logrado tener acceso a los medicamentos antirretrovirales; estos son los grupos que más frecuentemente se ven representados en la "Red de PVVIH" y en las conferencias internacionales.

Por lo general, muchas de estas personas despues de que logran recibir la medicación, es natural que el foco de sus preocupaciones evolucione y emerjan otras prioridades. Puede que hagan un excelente trabajo, pero su prioridad son los miembros de su organización y no necesariamente aquellos que en su mismo país o región aún están luchando para tener acceso al tratamiento. Este punto fue ampliamente ilustrado en el Foro 2000, realizado en el mes de noviembre en la ciudad de Rio de Janeiro, donde más del 98 % de las PVVIH que participaron (más de mil personas según las estimaciones) ya tenían acceso a los ARV.

En mi opinión muy poco se hizo en dicha Conferencia, relacionado con el acceso al tratamiento para los miles de personas que aún no lo tienen en América Latina y el Caribe.

Esta población que por lo general tampoco tiene muchas oportunidades de acudir a este Es necesario un fuerte "Affirmative Action Program", ('discriminación positiva') para incluirlos en actividades en las que potencialmente puedan suceder cambios. tipo de actividades, estuvo lastimosamente subrepresentada.

Se debe tener presente que muchos sistemas gubernamentales de seguridad social en el mundo en desarrollo están divididos y brindan servicios sólo a un porcentaje de la ciudadanía. Por ejemplo, en Guatemala solamente alrededor del 15 % de la población se halla bajo la cobertura del Instituto de Salud Social de Guatemala, y este 15% representa un segmento de la población con cierto poder adquisitivo. El restante 85% esta excluido incluso de recibir los cuidados médicos básicos.

La Asociación Agua Buena, dentro de sus posibilidades, ha procurado siempre representar los intereses de aquellosPVVIH/sida que no tienen acceso a tratamiento médico y si participáramos en la reunión de la Asamblea General éste sería nuestro objetivo. Muchos de los puntos a continuación, son importantes en relación al tema del acceso al tratamiento médico. (NB: Y se encuentran al sito web: www.aguabuena.org).

Richard Stern, Director
Agua Buena Asociación de Derechos Humanos
Coronado, Costa Rica
(506) 234-2411
www.aguabuena.org

— viene de la página 10 —

tan poca evidencia de la activación de células T y ninguna progresión de la enfermedad.

Dirigiendo a la tercera hipótesis, McCune notó que los efectos virológicos directos en la producción tímica son difícil a medir en humanos. El timo no se prueba fácilmente, y medidas directas de la salida de células T desde este órgano carecen todavía. El apoyo más fuerte para la idea que virus resistente al inhibidores de proteasa puede ser más fácil en el timo viene de un estudio que usó un sistema de la cultura.

Ambos especímenes de VIH resistente al inhibidores de proteasa y los de tipo "wild-type" fueron tomados de participantes en el estudio de la interrupción del tratamiento de Steve Deeks. La habilidad de éstos especímenes para replicar en una cultura de órgano timo entonces fue comparado y, como predicho, virus resistentes al inhibidores de proteasa reprodujeron compararon menos bien comparado a sus contrapartes de tipo "wild-type."

McCune era capaz de producir un cuerpo de datos más grande a favor de su cuarta hipótesis. El equipo de Gladstone empleó un sistema de citoquinas manchadas para medir la magnitud de las respuestas CD4 y CD8 específicos para VIH. Este análisis incluyó 28 individuos sin tratamiento, 66 con fracaso virológico, y 87 clasifica-

dos como éxitos virológicos en tratamiento proteasa. McCune informó que la respuesta CD4 específica para la proteína *gag* de VIH era significativamente más alta en el grupo del fracaso que el grupo sin tratamiento o lo de éxito virológico. También había una correlación significativa entre las respuestas CD4 y CD8 específico para el *gag* de VIH en todos grupos.

McCune enfatizó el hecho que la magnitud de la respuesta CD8 específica para VIH tenía una correlación con la conservación de una carga viral fija sobre cuatro meses de seguimiento. Mirando la magnitud de la respuesta T específica para VIH y el nivel de carga viral desde un solo punto de tiempo, McCune encontró que los datos quedaron un "curva de campana": los individuos con una carga viral menos de 1,500 copias mostraron una correlación positiva entre el tamaño de la respuesta T específica para *gag* y la carga viral, mientras éstos encima del límite de 1,500 copias exhibieron una correlación negativa.

McCune concluyó su presentación con el provocativo "Hipótesis de Goldilocks:" que en algunos casos, la presencia persistente de virus resistente al inhibidores de proteasa puede ser benéfico en términos de la prevención de la activación inmune, preservando la función del timo y fomentando respuestas CD4 y CD8 anti VIH funcionales. Esto aparece justificar el "desconecta" visto en la cohorte de Deeks y otros "fracasos"

virológicos que mantienen o aumentan a conteos de células CD4 y no progresan clínicamente a pesar de una carga viral continuamente mensurable. La comprensión de la causa fundamental de este cambio en el patogenicidad virológica podría potencialmente revelar los misterios antiguos de las infecciones benignas del VIS vista en los monos sooty mangabey y verdes Africanos y así abre avenidas nuevas de investigación de VIH. †

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

Editor
Mike Barr

Translation
Jesús Agüais

Board of Directors
Barbara Hughes
President

Laura Morrison
Secretary/Treasurer

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

Founding Director
Peter R. Staley

Senior Policy Director
Mark Harrington

Basic Science Project
Richard Jefferys

Administrator
William Berger-Gomez

Honorary Board of Advisors
Arthur J. Ammann, M.D.
Constance Benson, M.D.

Ross Bleckner
David Caddick
Barry Diller
Matthew Epstein
Judith Feinberg, M.D.
Harvey V. Fineberg, M.D., Ph.D.

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

Mike Isbell
Donald Kotler, M.D.
Mathilde Krim, Ph.D.
Susan E. Krown, M.D.
Jonathan M. Mann, M.D., M.P.H. (*In memoriam*)

Michael Palm (*In memoriam*)
James G. Pepper
William Powderly, M.D.
Joseph A. Sonnabend, M.D.
Timothy J. Sweeney

Tommy Tune
Urvashi Vaid
Simon Watney

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

Would you like to continue

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.)