

La Terapia Antivirale: Quali Evidenze

Dott. Andrea Amadori
A.P. Oncologia Ginecologica,
Referente Screening II livello,
Controllo di Qualità II livello
Screening Cervicale Regione
Emilia Romagna
U.O. Ostetricia e Ginecologia,
Ospedale Morgagni
Pierantoni, Forlì

Azienda USL di Modena
in collaborazione con
Regione Emilia-Romagna
Assessorato politiche per la salute



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

**La sorveglianza epidemiologica
dello screening dei tumori del collo
dell'utero nella Regione Emilia-Romagna**

Seminario di studio

Bologna, 21 marzo 2019

Sala 20 maggio 2012
Viale della Fiera 8 – Bologna

Topics

- **Concetto di Terapia e Principi di Validazione**
- **Trattamento delle patologie genitali HPV correlate**
- **Trattamento delle pazienti HPV positive in assenza di lesioni genitali HPV correlate, con o senza conferma istologica di displasia lieve**
- **Considerazioni Finali**

1

Concetto di Terapia e Principi di Validazione



terapia

Vocabolario on line

Crea un ebook con questa voce | Scaricalo ora (0)

Condividi    

terapia s. f. [dal gr. *θεραπεία*]. – 1. In medicina, studio e attuazione concreta dei mezzi e dei metodi per combattere le malattie: *una t. giusta o sbagliata, efficace o senza effetto*; secondo le

Studio Clinico

- **La più importante applicazione del Metodo Scientifico nella sperimentazione terapeutica**
- **La probabilità che da uno Studio Clinico emergano risultati utili è strettamente legata al disegno dello Studio, che deve prevedere:**
 - **obiettivi ben definiti**
 - **selezione di popolazioni omogenee di pazienti**
 - **l'inclusione di gruppi di controllo adeguati**
 - **scelta di parametri significativi e sensibili per la valutazione degli effetti farmacologici osservati.**
- **La *conditio sine qua non* di ogni Studio è che esso sia **CONTROLLATO****
- **la **RANDOMIZZAZIONE IN DOPPIO CIECO** è il tipo di disegno sperimentale che più facilmente consente di evitare errori.**

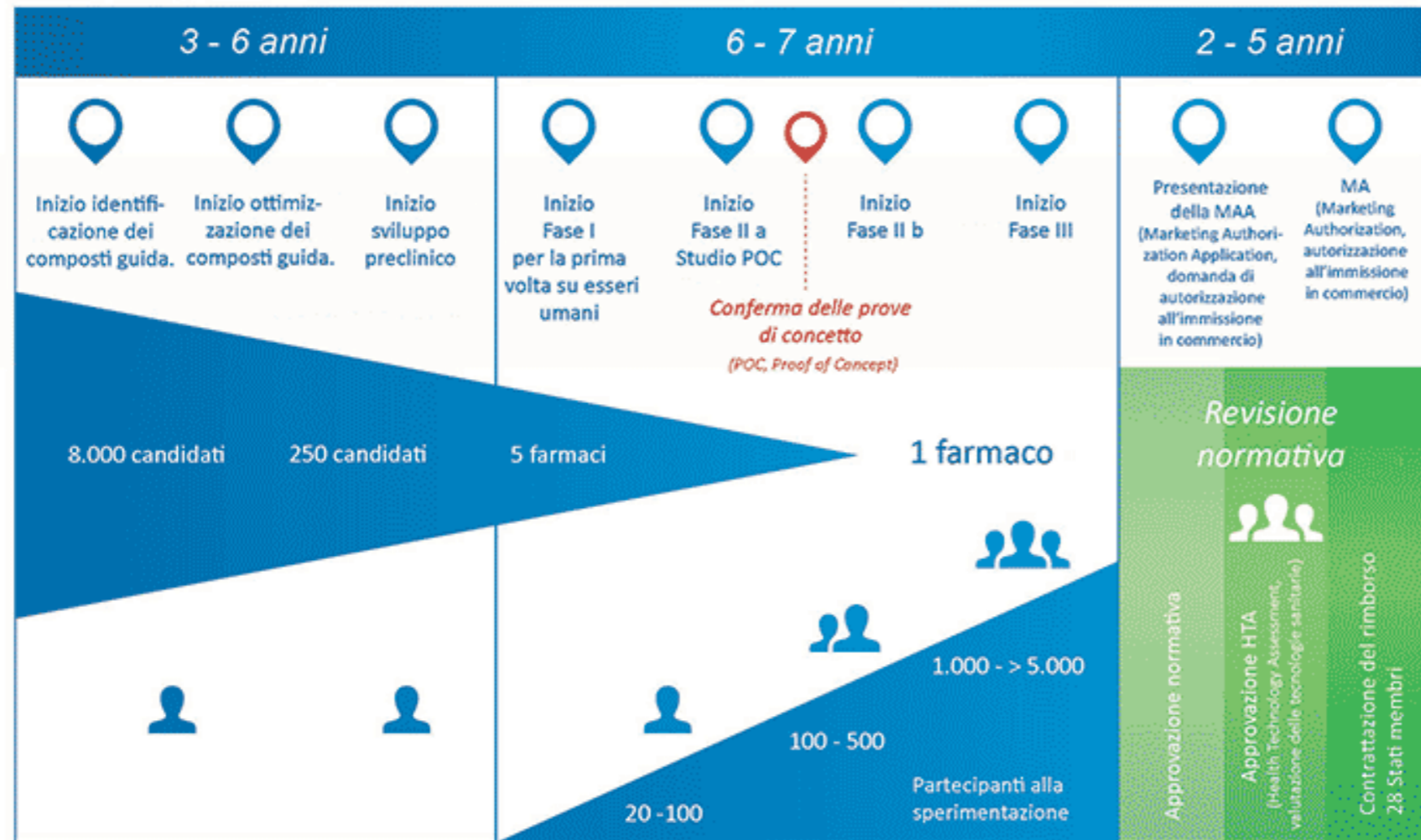
Disegno sperimentale

- Effetti Specifici della Terapia
- Precisione della diagnosi e gravità della patologia
- Dosaggio del farmaco o dei farmaci
- Fenomeni di effetto placebo
- Aderenza al protocollo sperimentale
- **Dimensioni del campione**
- Considerazioni etiche

Panoramica sui punti decisionali e sulle fasi di sviluppo nella ricerca e nello sviluppo di farmaci



Quadro strategico



Lancio



Variazione cambiamento



Fine dell'offerta di mercato

Le nuove terapie non raggiungono i pazienti fino a questo punto

Ricerca e scoperta

Sviluppo preclinico

Sviluppo clinico Fase I, II e III

Gestione del ciclo di vita post-approvazione e farmacovigilanza



Coinvolgimento del paziente



Punto di decisione

Principali difficoltà di uno Studio Clinico obiettivo

- **Considerazione delle variabili in grado di indurre risultati non attendibili (cofattori, veridicità delle risposte nei questionari)**
- **elevato costo dello Studio Clinico**
- **assenza di conflitti di interesse nella progettazione, attuazione e valutazione dei risultati**

2

Trattamento delle patologie genitali HPV correlate

Trattamento delle lesioni Genitali

ESTERNE HPV correlate

Trattamento delle **lesioni HPV correlate** esterne (condilomi vulvo-perineali)

Chirurgico

Medico

Auto-somministrato

Somministrato da Medico Specialista

- **Imiquimod** (effetto immunomodulante)
- **Unguento con Sinecatechine** (effetto immunomodulante)
- **Podofillina** (arresto della divisione cellulare - metafase, conseguente morte cellulare)

- **Acido tricloroacetico** (denaturazione o precipitazione delle proteine, conseguente distruzione delle verruche genitali)
- **Podofillina** (arresto della divisione cellulare - metafase, conseguente morte cellulare)

Imiquimod e Lesioni Intraepiteliali HPV-correlate

- VIN III: efficace, conveniente, autogestito, ben tollerato (piccole lesioni, HPV correlate, pazienti non fumatrici)

Grimes C et al. Int J Women Dermatol. 2016 Mar; 2(1):35-38

- CIN 2-3: possibile utilizzo

(TOPIC - 2 TRIAL) Van De Sande AJM et al, BMC Cancer, 2018;18:655

Imiquimod for the Treatment of Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Review of the Literature

Source	No. of patients (T/C)	Treatment method	Pathologic regression			Mean follow up (mo)	No. of recurrences (CR/C)	Progression to invasive disease (CR/C)
			CR Tn (%) (%)/Cn (%)	PR Tn (%) (%)/Cn (%)	NR Tn (%) (%)/Cn (%)			
Mathiesen et al. (2007)	21/10	16 weeks: qWeek for 2 weeks, BIW following 2 weeks, TIW last 12 weeks. Biopsy taken 2 months after end of treatment.	17 (81)/0*	2 (9.5)/0	2 (9.5)/0	2	NM	0/0
Le et al. (2007)	33	16 weeks: qWeek for 2 weeks, BIW following 2 weeks, TIW last 12 weeks. Biopsy taken at end of 16 week treatment.	21 (64)/NM	9 (27)/NM	3 (9)/NM	16	5 (24)/NM (54) [†]	0
Van Seters et al. (2008)	26/26	16 weeks: BIW for 16 weeks. Biopsy taken at end of 20 weeks	8 (30)/0	10 (38)/(4)	8 (30)/25(96)	12	0/NM	0/2
Terlou et al. (2011)	24/-	Long-term follow-up of CR in van Seters et al. for at least 5 years	-	-	-	86	1 (11)	0

Sinecatechine



- **Estrate dal Thè Verde, in unguento al 10%, sono efficaci nel trattamento dei condilomi esterni**
- **Tassi di efficacia in studi di FASE III superiori a quelli ottenuti con Podofillotossina 0,5% o Imiquimod 5%**
- **Posologia: applicare il prodotto tre volte al giorno**

Sinecatechine



- **Influenza la proliferazione dei cheratinociti favorendo:**
 - **l'arresto del ciclo cellulare nei cheratinociti HPV infetti in G1**
 - **l'apoptosi e l'autofagocitosi delle stesse cellule**

**Attualmente, il trattamento delle
lesioni genitali **INTERNE**
HPV correlate è chirurgico
(destruente o ablativo)**

3

**Trattamento delle pazienti HPV positive
(in assenza di lesioni genitali HPV correlate),
con o senza conferma istologica di displasia lieve**



Strategia terapeutica dei prodotti più diffusi

Molecole che agiscono sulla stimolazione del sistema immunitario e sulla risposta immunitaria fisiologica dell'organismo ai patogeni, HPV inclusi (Beta Glucano, ecc.)

Molecole capaci di indurre in diversa misura una rigenerazione e riparazione tissutale: la mancanza di una integrità dell'epitelio cervicale costituisce un fattore in grado di favorire la penetrazione dell'HPV. (Coriolus Versicolor, Aloe Vera, Centella, Acido ialuronico, Estratto di Neem)



Utilizzo di principi in grado di favorire il ripristino del fisiologico microbiota cervico-vaginale (BioEcolia)



Svantaggi degli approcci:

- **ATTENDISTICI:**

- **ansietà che si produce nella paziente nel corso dei Follow Up**
- **casi di progressione *non controllati***
- ***necessità di rivolgersi a centri specializzati di II livello***

- **DISTRUTTIVI**

- **effetti collaterali connessi alle terapie fisico-distruttive**
- **costi**
- **eventuali recidive**

Principali trattamenti

Indicated to:

- Controlling and re-epithelizing the cervical transformation zone to prevent the risk of HPV-induced lesions (LSIL).
- Adjuvant treatment of HPV-induced intra-epithelial lesions.
- Repairing and re-epithelizing lesions of the cervical-vaginal mucosa.
- Rebalancing vaginal microbiota.
- Improving vaginal health.
- Creating the conditions for rapid healing of lesions caused by scratching due to burning and pruritus.

Instructions for use:

Insert a single-dose cannula into the vagina, preferably before bedtime. Start treatment after period.



First month :
everyday for 21
consecutive days
then 7 days off
(or during the period)



Month 2 to 6:
every other day then
off during the period

Coriolus Versicolor I

- **Potenzia la capacità di riepitelizzazione della cervice**
- **Induce un miglioramento dei sintomi da flogosi vaginale**
- **Esplca un effetto significativo sulla negativizzazione dell'HPV**



Coriolus Versicolor II

- **Trattamento di VENTUNO** pazienti (HPV+, PAP-) (una applicazione al giorno per 21 giorni consecutivi).
- **Studio esplorativo, prospettico non comparativo.**
- **Endpoint:**
 - **modifiche del grado di riepitelizzazione cervicale**
 - **modifica dei segni clinici e dei sintomi della vaginite**
 - **modifiche del microbiota**
 - **soddisfazione della paziente (benessere, soddisfazione soggettiva dei risultati ottenuti)**
- **Risultati**
 - **Trend positivo (+20%) nel miglioramento dei processi di riepitelizzazione della Cervice uterina**
 - **Trend positivo nel miglioramento dei sintomi**
 - **soddisfazione moderata/completa nell'84% e 90% delle pazienti**
- **.....e la positività dell'HPV test?**

Coriolus Versicolor III

- Studio pilota, randomizzato.

- Risultati:

- Negativizzazione di Pap test e Colposcopia

- a 3 mesi (dati disponibili su 41 pazienti: 26 nei due gruppi trattati, 15 nel gruppo-

CI SI PUO' BASARE SU QUESTI NUMERI?

- a 6 mesi (dati disponibili su 25: 15 nei due gruppi trattati, 10 nel gruppo-controllo) 13% in più di pazienti nei due gruppi trattati: 11 (73%) vs 6 (60%)

- Negativizzazione HPV a sei mesi: 43% in più di pazienti nei due gruppi trattati: 73% (8) vs 30% (3)

- % pazienti Pap- e Colposcopia- a 3 e 6 mesi

- % pazienti HPV- a 6 mesi

Informazioni e Indicazioni, a cosa serve [redacted] ginec 20ml+10ap?

[redacted]

Dispositivo medico CE.

Gel vaginale nebulizzabile.

Argento micronizzato e carbossimetilbetaglucano in polycarbophil.

([redacted] sulla cervice uterina dove, grazie al processodi bio-adesione, si consegue una uniforme e duratura azione degli ingredienti attivi delpreparato.

Trattamento utile per il controllo delle zone di trasformazioneecervico-vaginali.

Modalità d'uso

[redacted] in unica **Somministrazione** per 20 giorni di trattamento al mese, per 2 mesi.

Formato

Flacone con erogatore da 20 ml.

Bibliografia

- **Efficacia** del carbossimetilbetaglucano nella regressione nellealterazioni citologiche cervicali di basso grado HPV correlate.
- P. Scardamaglia, C. Carraro, P. Mancino, P. Stentella. Centrod Laserchirurgia e Patologia Cervico-Vaginale, Università degli Studi "Sapienza" di Roma.

Beta - Glucano



- **Polisaccaride, componente parete cellulare di Lieviti, Funghi, Batteri, considerato modulatore della risposta biologica immunitaria**
- **Non sintetizzata dall'uomo, quindi riconosciuto come Non - Self dal sistema immunitario**
- **Si lega ai Toll Like Receptor, sulla superficie dei macrofagi, che fagocitano il patogeno e producono citochine pro-infiammatorie**
- **Esse stimolano le cellule Natural-Killer e i Linfociti T**

Minerva Ginecologica 2010 October;62(5):389-93

Copyright © 2010 EDIZIONI MINERVA MEDICA

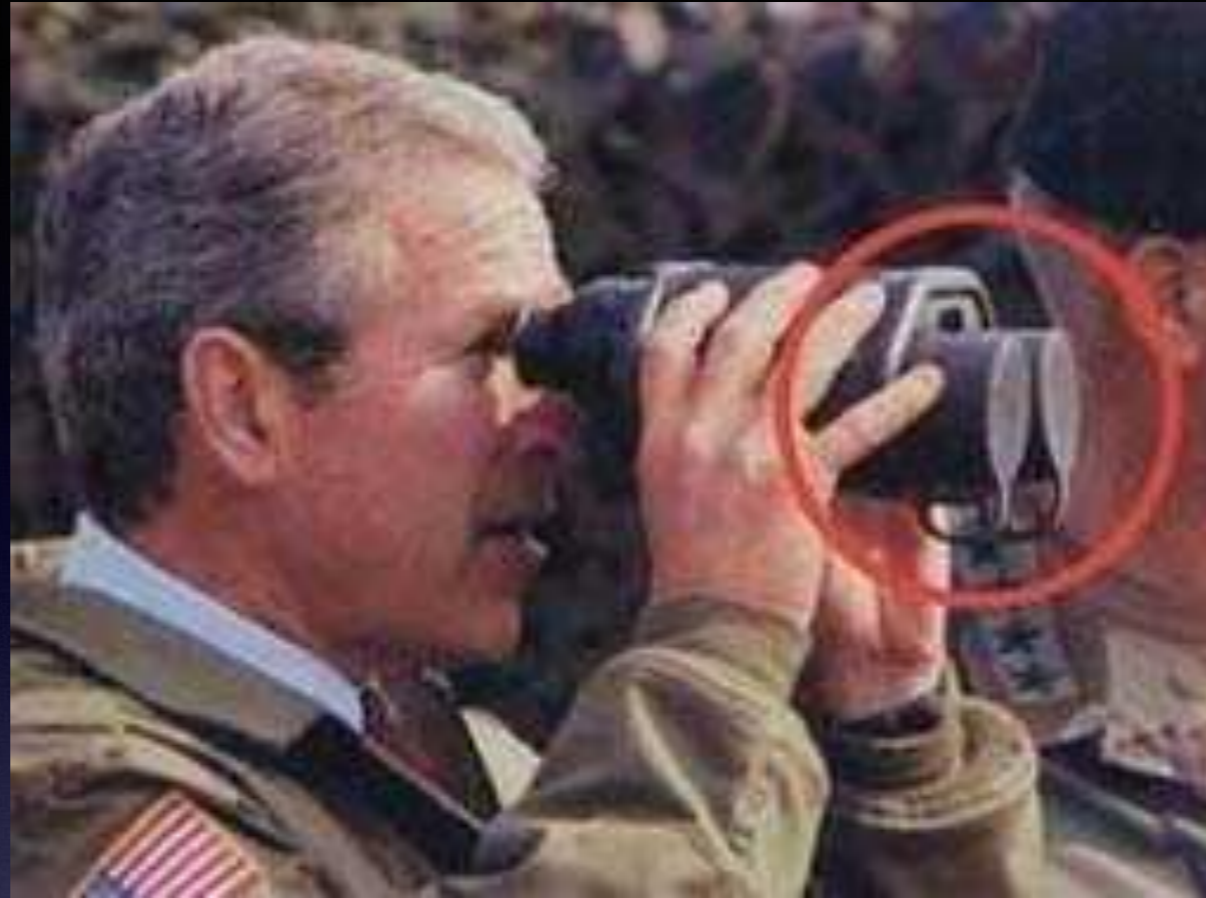
lingua: Italiano

Efficacia del carbossimetilbetaglucano nella regressione delle alterazioni citologiche cervicali di basso grado HPV correlate

Scardamaglia P. 1,2, Carraro C. 1,2, Mancino P. 1,2, Stentella P. 1,2 ✉

¹ Centro di Laserchirurgia e Patologia Cervico-Vaginale, Università degli Studi "Sapienza", Roma, Italia; ² Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura, Policlinico Umberto I, Roma, Italia

- **60** pazienti
 - con ASCUS - LSIL e colposcopia- **(30)**
 - con citologia anormale, colposcopia positiva e biopsia positiva per CIN I che decidono Follow up e non terapia (?) **(30)**
- **TERAPIA: 20 GIORNI** (una applicazione al giorno), 10 giorni di pausa, altri 20 **GIORNI**.
- **FOLLOW UP:** colposcopia e Pap test a 3,6,12 mesi dalla fine della terapia
- aumento del 15-20% delle regressioni istologiche (85% primo gruppo, 80 % secondo gruppo: 4 in più per gruppo)



**Sono in commercio numerosi prodotti
destinati al trattamento delle pazienti con HPV test +,
associato o meno a Pap test positivo
per ASCUS o CIN I,
non sempre confermato istologicamente**

- **i principali cardini o punti di forza su cui si basa il razionale per la loro somministrazione sono:**
 - **una più rapida scomparsa della displasia lieve/ASCUS**
 - **una più rapida clearance dell'HPV**
 - **una riduzione dell'ansia della paziente che non convive serenamente con la positività all'HPV o con la presenza di Pap test anomalo**
 - **una facile autosomministrazione, priva di effetti collaterali.**

Management della paziente HPV positiva (Sintesi ragionata tra gli esperti: C. Foresta, S. Pecorelli, A. Perino, M. Sideri et al.)

- ..Qual'è il follow up di una donna HPV positiva?
 - ...**Non è appropriata la ripetizione di un HPV test a meno di 12 mesi..**
- ..Esiste una HPV positività senza manifestazioni cliniche?
 - ...esistono molteplici positività all'HPV prive di sintomatologia e manifestazioni cliniche..
 - ..**in circa l'80% dei casi, l'infezione da HPV non provoca alcuna manifestazione clinica e guarisce spontaneamente entro circa 6 mesi...**
 - ..una recente **meta-analisi di studi provenienti da tutto il mondo ha dimostrato che circa il 10% delle donne con citologia cervicale normale ha una infezione da HPV ad alto rischio.**
- Qual'è la sintomatologia clinica della donna HPV-positiva?
 - ...nella maggior parte dei casi l'infezione da HPV è asintomatica..
 - ...l'incidenza del cancro del collo dell'utero è, nei paesi Europei, 15/100.000.
- ..Qual'è la terapia della donna HPV positiva (con o senza manifestazioni cliniche)?
 - **la terapia della donna HPV positiva deve essere eseguita IN PRESENZA DI MANIFESTAZIONI CLINICHE, SECONDO LE RACCOMANDAZIONI DELL'ACOG E DELLA SICPCV.**

Counseling the patient with HPV disease

- ..è importante **spiegare** alla paziente che le infezioni da HPV sono spesso transitorie e non rappresentano rischio per progressione..
- ..la **persistenza** di HPV ad alto rischio è invece un prerequisito per l'evoluzione della infezione in senso oncologico..
- ...nel piccolo segmento di pazienti con questo tipo di infezione il processo oncogenetico è talmente lento da permettere ampie opportunità di identificare e trattare con successo le lesioni premaligne
- ..le pazienti con displasia lieve devono essere **informate** dell'elevata percentuale di regressione spontanee e della **sola necessità di sottoporre questi casi a follow up.**

utente

[#4] dopo 1 giorno



Utente 266XXX

Iscritto dal 2012

Infatti gli ovuli che mi sono stati prescritti sono proprio a base di quelle sostanze. Magari per tentare di ottenere risultati maggiori contatterò un omeopata. Quello che mi premerebbe capire è se i ceppi 16 e 51 possono dare anche condilomi, perchè se è così allora probabilmente li ho in corpo da sei anni e non hanno causato danno alcuno per ora...inoltre evidentemente l'omeopatia di quella volta ha ottenuto il risultato di insegnate al mio sistema immunitario a tenere il virus a bada, sarebbe una cosa positiva. Lei che ne pensa?

E per quanto riguarda i rapporti da ora in poi potrebbe dirmi qualcosa? Il virus ormai lo avrà di certo anche il mio partner, come dobbiamo comportarci, è sconsigliato qualsiasi tipo di contatto anche orale da ora in poi praticamente?

Non riesco davvero a capire fino in fondo se comportarmi da ora in poi come se afflitta da una patologia o vivere serenamente, controlli periodici a parte!

Grazie, mi scuso per l'insistenza, ma sono preoccupata!