

Terapie complementari nella prostatite cronica: buone prospettive ma è necessario utilizzare composti controllati ed un approccio clinico qualificato

Non vi sono dubbi che la prostatite cronica (PC) costituisca ancora oggi un dilemma clinico e che la grande maggioranza dei pazienti sia insoddisfatta dei risultati ottenuti con le terapie convenzionali, anche quando la gestione della malattia è affidata ad urologi esperti^{1,2}. Paradossalmente inoltre, le forme abatteriche, in particolare la sindrome da dolore pelvico cronico (Chronic Pain Pelvic Syndrome -CPPS-), quella più difficile da trattare, sono misconosciute dalla maggior parte dei medici di famiglia (MF), come recentemente dimostrato da una survey eseguita su 556 MF di tre grandi aree metropolitane degli USA (Boston, Chicago, Los Angeles): in questo studio il 16% dichiarava di non avere alcuna *familia-*

rità con la patologia in questione e quasi la metà affermava di non conoscere i “nuovi” criteri di classificazione della prostatite stabiliti dai National Institutes of Health nel 1999^{3,4,5}. Non deve sorprendere quindi che il numero di pazienti che utilizza terapie alternative sia in continua crescita e che una quota importante di medicamenti *siano di natura vegetale (fitofarmaci), acquistati molto spesso direttamente dal paziente attraverso canali estranei alle farmacie e senza passare attraverso una preventiva consulenza medica.* Questo atteggiamento è abbastanza diffuso e in alcuni Paesi europei, come Germania e Francia, percentuali importanti (25-50%) dei trattamenti per patologie benigne della prostata si basano sull’uso di supplementi contenenti una o più sostanze di origine vegetale⁶.

I rischi possono essere di varia natura se il paziente non si è affidato ad un medico esperto: 1) scelta di preparati contenenti sostanze attive farmacologicamente ma non appropriate alla reale patologia; 2) il preparato non contiene (solo) quanto dichiarato in confezione (preparazioni impure); 3) il preparato non contiene le quantità dichiarate di sostanze attive; 4) il preparato contiene (anche) principi attivi farmaceutici non riportati sulla confezione per aumentare l’efficacia del prodotto, come è stato dimostrato recentemente per preparazioni commercializzate via Internet⁷; 5) la mancata prescrizione da parte del medico priva il paziente delle informazioni circa le possibili interferenze farmacologiche con altri farmaci utilizzati e talvolta persino con la dieta.

Per tale ragione l’uso delle cosiddette “terapie alternative” è regolamentato nella Comunità Europea da specifiche norme di fabbricazione e commercializzazione alle quali il produttore deve attenersi; solo con tali garanzie e solo se l’utilizzo di tali sostanze passa attraverso un preventivo consulto medico, esse possono fornire al paziente benefici reali, la cui ampiezza varia in relazione alla patologia, alla composizione del prodotto, al grado di purezza dei componenti ed all’appropriatezza prescrittiva.

Iannella P. Complementary treatments in chronic prostatitis: good perspectives but a qualified clinical approach and high quality ingredients are mandatory conditions. Trends Med 2010; 10(3):129-133.

©2010 Pharma Project Group srl.
ISSN: 1594-2848

Gli estratti vegetali

In questo contesto è facile incorrere in rischi anche gravi da parte del “paziente fai-da-te”. Benché l’uso delle sostanze di origine vegetale sia spesso preferito alla medicina classica perché scevro degli effetti collaterali della “chimica”, altrettanto spesso la ricerca di una soluzione priva di validazione medica e utilizzando preparazioni commercializzate attraverso canali non controllati, può sortire effetti inattesi e talvolta disastro-



Paride Iannella

Pharma Project Group Edizioni Scientifiche
Viale Rimembranze 43/A
21047 Saronno -VA-
tel. 02 96702708

La prostatite cronica

Per le sue caratteristiche sintomatologiche, le sue interferenze con la sfera sessuale ed il basso grado di soddisfazione dei pazienti in trattamento convenzionale, la prostatite cronica è una delle patologie che meglio si presta all'uso di terapie complementari, in modo particolare all'uso di composti di origine vegetale, *variamente combinati al fine di ottenere attività biologiche multiple sulla ghiandola prostatica (antibatterica, antiossidante, antinfiammatoria, antiedemigena, antiandrogena, etc)*^{8,9}.

In realtà, la prostatite cronica include una varietà di condizioni solo in parte assimilabili per patogenesi, sintomatologia e trattamento, e quelle che costituiscono il vero rompicapo clinico e lasciano il paziente insoddisfatto sono solo le due sottoclassi della prostatite cronica

non batterica (tipo IIIA e IIIB) che definiscono la CPPS, caratterizzate da dolore sovrapubico e disturbi urinari delle basse vie (urgenza, disuria, pollachiuria, mitto debole etc), i cosiddetti LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) e flogosi nel tipo IIIA (tabella 1).

La sovrapposizione dei sintomi presenti nella CPPS con la sintomatologia da IPB è spesso ampia e fuorviante^{10,11}.

Nei pazienti con prostatite batterica cronica o ricorrente, il trattamento combinato con un fluorochinolone (generalmente ciprofloxacina) più un macrolide (generalmente azitromicina), in associazione ad un alfa-litico più un modulatore degli androgeni con azione antinfiammatoria (*Serranoa repens*) per 6 settimane, ha determinato tassi di eradicazione batterica nel 64.2% al primo ciclo, con un tasso cumulativo di

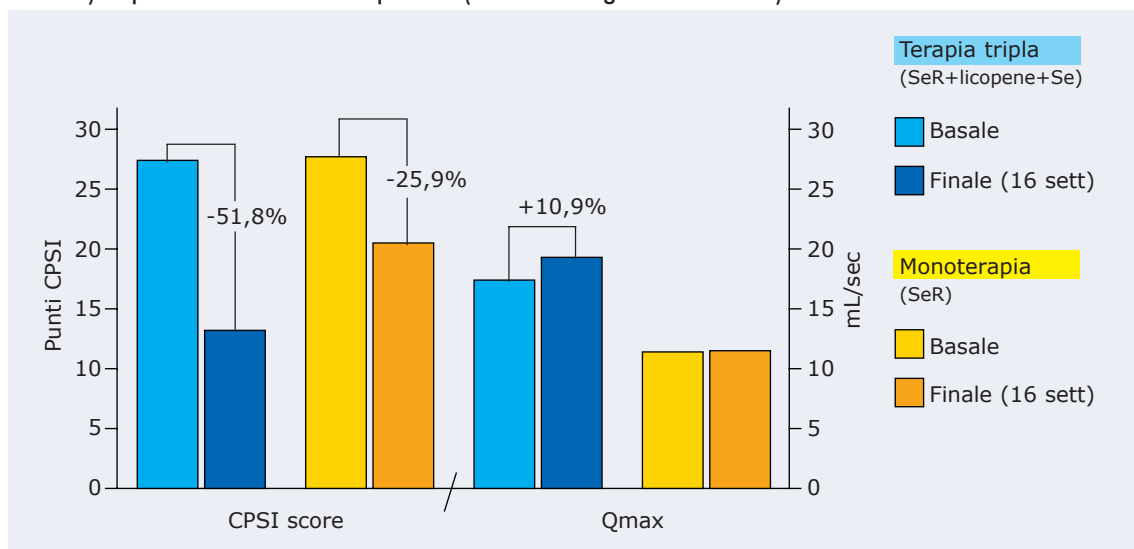
eradicazione microbiologica al secondo ciclo pari all'83.9% e con remissione clinica nel 94% dopo oltre 30 mesi di follow-up¹². In questi pazienti supplementi a base di antiossidanti vegetali (licopene, catechine, etc) e zinco, un elemento di cui è assai ricco il plasma seminale, sembrano essere di aiuto sia nella fase acuta per la maggior penetrazione dell'antibiotico nel tessuto infiammato, sia nella profilassi delle recidive^{13,14}.

Come sopra accennato, di gestione assai più complessa sono le prostatiti di tipo III, ovvero la sindrome da dolore pelvico cronico (CPPS), per le quali una recente rivalutazione da parte del Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Groups ha letteralmente sollecitato un'inversione di tendenza nelle modalità di approccio e gestione a lungo termine^{15,16}.

Tabella 1. Classificazione NHI delle prostatiti. (Dati da Krieger 1999⁵).

Tipo	Definizione	Caratteristiche
I	Prostatite batterica acuta	Segni clinici (febbre intensa, brivido) e laboratoristici (positività del secreto uretrale) di infezione batterica.
II	Prostatite cronica batterica	Infezione cronica della prostata e/o dell'uretra con sintomi caratterizzati da dolore gravativo sovrapubico, con frequente irraggiamento inguinale, scrotale e LUTS.
III	Prostatite abatterica cronica/ Sindrome da Dolore Pelvico Cronico (CPPS)	Assenza di infezione microbiologicamente dimostrabile; infiammazione di grado variabile; sintomi come il tipo II.
IIIA	Dolore pelvico cronico infiammatorio	Infiammazione cronica (leucociti nel secreto prostatico, nell'urina o nello sperma); sintomatologia analoga a tipo II.
IIIB	Dolore pelvico cronico non infiammatorio	Dolore cronico in assenza di infiammazione (leucociti) nel secreto prostatico, nell'urina o nello sperma; sintomatologia analoga al tipo II; ex "prostadinia".
IV	Prostatite infiammatoria asintomatica	Presenza di leucociti e citochine infiammatorie nel secreto prostatico, nell'urina o nell'eiaculato; priva di sintomi, la diagnosi di flogosi è accidentale sul liquido seminale o dopo biopsia prostatica.

Figura 1. Effetti della monosomministrazione di *Serenoa repens* verso terapia tripla (Serenoa, Licopene, Selenio) in pazienti con CPPS di tipo IIIA. (Dati da Morgia et al 2010¹⁴).



La sindrome da dolore pelvico cronico (CPPS)

La CPPS è la più frequente fra le sindromi prostatiche, con una prevalenza generale intorno al 10-12% e lievemente superiore in Italia (13,8%) secondo una recente indagine epidemiologica¹⁷. Il paziente tipo è un maschio adulto, sessualmente attivo, con un'età più spesso compresa fra 40 e 50 anni^{9,17}. L'eziologia e la fisiopatologia sono controverse e la mancanza di un'infezione batterica di fondo rimane dubbia: molti Autori ritengono infatti che *anche questi pazienti* possano essere portatori di infezione cronica da germi o non correttamente cercati o oggettivamente difficili da coltivare (per esempio *Mycoplasma* spp o *Ureaplasma* spp): questa ipotesi è stata dimostrata utilizzando la PCR in campioni con colture negative, rivelando la presenza di RNA batterico, ed i pazienti successivamente trattati con antibiotico terapia sono risultati responsivi¹⁸.

L'aspetto più rilevante sotto il profilo fisiopatologico è che, indipendentemente dalla dimo-

strabilità o meno di un processo infettivo in atto, nelle secrezioni prostatiche e nel liquido seminale dei pazienti con CPPS di tipo IIIA *sono sempre presenti sia marker di stress ossidativo (malondialdeide, acido tiobarbiturico etc), sia segni cellulari ed umorali di flogosi (leucocitosi, IL-2 beta, IL-8, TNF-alfa etc)*^{19,20}.

Benché non vi siano ancora studi di ampie dimensioni in questa classe di pazienti, i benefici di supplementi contenenti sostanze antiossidanti (licopene, polifenoli, catechine, etc) sono coerenti con il quadro biochimico, clinico e sintomatologico della CPPS di tipo IIIA, e ciò sembra confermato anche dai risultati dei pochi trial condotti in tal senso, a partire da quello pionieristico con quercetina (500 mg bid per 4 settimane) fino ad arrivare a quello più recente di Morgia et al con una combinazione di *Serenoa repens* (SeR), Licopene e Selenio^{14,21}. In entrambi gli studi sono state registrate riduzioni statisticamente significative dello score sintomatologico specifico per la CPPS (NIH-CPPS).

Il recente studio di Morgia e collaboratori condotto su 102 pazienti con diagnosi di CPPS IIIA, ovvero a spiccata componente infiammatoria, è interessante perché dimostra i benefici della combinazione tripla (Serenoa più Licopene più Selenio) rispetto al monotrattamento con (SeR)¹⁴. Nei pazienti randomizzati alla combinazione tripla, la riduzione dello score NIH-CPPS risultò pressoché doppio rispetto alla monosomministrazione di SeR (51,6% vs 26,0), con una differenza altrettanto significativa sulle concentrazioni di PSA e del Qmax (figura 1).

Conclusioni e prospettive future

Nei pazienti con sindromi prostatiche l'uso dei supplementi a base di sostanze vegetali ed elementi traccia biologicamente attivi su varie componenti patogenetiche (stimolo pro-mittotico androgeno-dipendente, stress ossidativo, flogosi, edema, etc), ha fornito nelle ultime due decadi risultati talvolta

promettenti, altre volte spettacolari, altre volte ancora deludenti o addirittura catastrofici, come nei casi di rigetto d'organo in soggetti che assumevano preparati erboristici a base di iperico (*Hypericum perforatum*) senza informarne il medico, una sostanza normalmente innocua ma che interagisce potentemente con la ciclosporina abrogandone l'azione mielosoppressiva²².

A fronte degli scarsi risultati che la terapia farmacologica garantisce nei soggetti con CPPS IIIA, l'uso dei supplementi a base di *Serenoa* e antiossidanti complementari per meccanismo d'azione, in particolare licopene e catechine, appare assai promettente. *Le combinazioni multiple sembrano essere quelle che meglio soddisfano i requisiti per agire su patologie a genesi multipla. E' per esempio interessante sottolineare in questo contesto come le catechine contenute nel tè verde, in particolare la epigal-*

locatchina 3-gallato, nota per le sue proprietà antiossidanti, esprima (anche) spiccata attività antibatterica, una caratteristica che potrebbe essere irrilevante in altre patologie ma determinante in pazienti con prostatite cronica, vista la possibilità di un humus infettivo anche nei casi dubbi²³. Questo piccolo esempio potrebbe spiegare la discrepanza fra studi clinici che, pur avendo utilizzato molecole apparentemente simili hanno ottenuto risultati assai diversi.

Esistono inoltre due ulteriori aspetti di grande rilevanza clinica e terapeutica: la purezza degli estratti e la necessità di affidare ad un medico esperto la corretta diagnosi clinica e la gestione della patologia, come ben sottolineato dalle recenti Linee Guida EUA²⁴. Numerosi studi hanno dimostrato che non tutti gli estratti di *Serenoa repens* sono uguali per concentrazione e purezza delle sostanze attive, e ciò vale anche per le

catechine e qualunque altra molecola vegetale soggetta a procedure di estrazione²⁵. *In questo contesto l'utilizzo di prodotti commercializzati da aziende farmaceutiche e sottoposti ad elevati standard qualitativi è da preferirsi a prodotti non controllati; inoltre, del loro utilizzo va informato sia il medico di famiglia sia l'urologo, al fine di valutarne l'appropriatezza prescrittiva e le eventuali interferenze con farmaci già utilizzati o che si presume di utilizzare.* Infine la diagnosi: questa va sempre effettuata dal medico, e poiché la prostatite si presta a confusione diagnostica per la varietà dei sintomi, meglio se la consulenza è quella di uno specialista urologo. Sulla base di queste precauzioni l'adozione di sostanze di origine vegetale può rivelarsi utile, priva di rischi ed eventi avversi e, soprattutto, ben accetta dalla maggior parte dei pazienti con prostatite cronica, in particolare da quelli con sindrome da dolore pelvico cronico. **TiM**

Bibliografia

1. Bergman J, Zeitlin SI. Prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Expert Rev Neurother 2007; 7:301-307.
2. Hedelin H, Fall M. Controversies in chronic abacterial prostatitis/pelvic pain syndrome. Scand J Urol Nephrol 2008; 42:198-204.
3. Latthe P, Latthe M, Say L, et al. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. BMC Public Health 2006; 6:177.
4. Calhoun EA, Clemens JQ, Litwin MS, et al. Primary care physician practices in the diagnosis, treatment and management of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Prostate Cancer Prostatic Dis 2009; 12:288-295.
5. Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC. NIH Consensus Definition and Classification of Prostatitis. JAMA 1999; 282:236-237.
6. Dreikorn K. The role of phytotherapy in treating lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. World J Urol 2002; 19:426-435.
7. Henney JE. Benefits and risks of internet drug sales. www.fda.gov/NewsEvents/testimony/ucm114957.htm
8. Fitzpatrick JM, Lynch TH. Phytotherapeutic agents in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1995; 22:407-412.
9. Schaeffer AJ, Datta NS, Fowler JE Jr, et al. Overview summary statement. Diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). Urol 2002; 60 (6 Suppl):1-4.
10. Potter SR, Partin AW. Prostatitis syndromes and benign prostatic hyperplasia. Semin Roentgenol 1999; 34:256-268.
11. Le BV, Schaeffer AJ. Genitourinary pain syndromes, prostatitis, and lower urinary tract symptoms. Urol Clin North Am 2009; 36: 527-536.
12. Magri V, Trinchieri A, Pozzi G, et al. Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2007; 29:549-556.
13. Cai T, Mazzoli S, Bechi A, et al. *Serenoa repens* associated with *Urtica dioica* (ProstaMEV) and curcumin and quercetin (FlogMEV) extracts are able to improve the ef-

- ficacy of prulifloxacin in bacterial prostatitis patients: results from a prospective randomised study. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:549-553.
14. **Morgia G, Mucciardi G, Gali A, et al.** Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome category IIIA with *Serenoa repens* plus selenium and lycopene (Profluss) versus *S. repens* alone: an Italian randomized multicenter-controlled study. *Urol Int* 2010; 84:400-406.
 15. **Nickel JC, Berger R, Pontari M.** Changing paradigms for chronic pelvic pain: a report from the chronic pelvic pain/chronic prostatitis scientific workshop, October 19-21, 2005, Baltimore, MD. *Rev Urol* 2006; 8:28-35.
 16. **Nickel JC, Alexander RB, Anderson R, et al.** Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Groups. Category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: insights from the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Collaborative Research Network studies. *Curr Urol Rep* 2008; 9:320-327.
 17. **Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, et al.** Italian Prostatitis Study Group. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study. *J Urol* 2007; 178:2411-2415.
 18. **Shoskes DA, Shahed AR.** Detection of bacterial signal by 16S rRNA polymerase chain reaction in expressed prostatic secretions predicts response to antibiotic therapy in men with chronic pelvic pain syndrome. *Urol* 2000; 6:240-242.
 19. **Nadler RB, Koch AE, Calhoun EA, et al.** IL-1beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J Urol* 2000; 164:214-218.
 20. **Schneider H, Ludwig M, Hossein HM, et al.** The 2001 Gies-sen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome-an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. *Andrologia* 2003; 35:258-262.
 21. **Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A et al.** Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double blind, placebo-controlled trial. *Urology* 1999; 54:960-963.
 22. **Ruschitzka F, Mejer PJ, Turina M et al.** Acute heart transplant rejection due to saint John's wort. *Lancet* 2000; 355: 548-549.
 23. **Song JM, Seong BL.** Tea catechins as a potential alternative anti-infectious agent. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5:497-506.
 24. **Fall M, Baranowski AP, Elneil S, et al.** European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2010; 57:35-48.
 25. **Habib FK, Wyllie MG.** Not all brands are created equal: a comparison of different brand of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostat Dis* 2004; 7:195-200.

