

Prostatiti: principi generali di terapia

G.M. Colpi

SIA-SIAM 2005

Patologia con prevalenza del 5-9% in USA (*Gurunadha Rao Tunuguntla & Evans, 2002*) e del 12,8% in Italia (*Rizzo et al, 2003*), la prostatite cronica è associata a bassa qualità di vita ed ad un notevole impatto economico (costo annuo \$4397 a paziente) per cui è necessaria un'attenta valutazione delle strategie terapeutiche (*Calhoun et al, 2004*).

Principalmente antibiotici, antinfiammatori e alfa1-bloccanti, ma anche agenti neuromuscolari, tranquillanti, sostanze della medicina cinese, fitoterapici, agopuntura, immunomodulatori, allopurinolo, massaggi prostatici, elettrostimolazioni, termoterapia e biofeedback sono segnalati in letteratura come più o meno efficaci nel ridurre lo score sintomatologico del National Institutes of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index (*Adehossi et al, 2002; Shoskes et al, 2003; Moormann et al, 2004; Xu et al, 2004*), ma le linee guida (Chronic Prostatitis Collaborative Research Network) non offrono ancora molte certezze (*Schaeffer et al, 2002; Schaeffer, 2004; Calhoun et al, 2004*), cosa comprovata dalla dimostrazione, in generale, di una buona efficacia dei trattamenti multimodali (*Shoskes et al, 2003; Moormann et al, 2004; Xu et al, 2004*) ed il fallimento delle strategie monoterapiche (*Nickel et al, 2004*).

La terapia antibiotica è indicata nelle prostatiti acute batteriche (NIH I) ed in quelle croniche batteriche (NIH II) dove richiede un trattamento prolungato ed una accurata valutazione farmacocinetica e farmacodinamica del farmaco; può essere utilizzata inizialmente nelle prostatiti croniche abatteriche infiammatorie (NIH IIIa) e continuata in caso di regressione dei sintomi; non è indicata invece nelle forme croniche abatteriche non infiammatorie (NIH IIIb) e nelle prostatiti asintomatiche (NIH IV) (*Wagenlehner & Naber, 2003*).

I classici studi sulla diffusione degli antibiotici nell'acino prostatico in relazione alla diffusione ionica, la costante di dissociazione ed il gradiente di pH sono da interpretare con molta cautela (*Naber & Sorgel, 2003*): in generale, la concentrazione tissutale dei chinolonici e la loro efficacia clinica in presenza di germi sensibili, si è rivelata ottimale per cui sono da considerare come antibiotici di prima scelta.

In uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco nelle prostatiti croniche batteriche (NIH II) (*Bundrick et al, 2003*), i risultati di terapie per 4 settimane con Levofloxacina 500 mg/die (L) vs Ciprofloxacina 500 mg x 2/die (C) sono risultati sovrapponibili (scomparsa dei sintomi L 75% vs C 72,8%, eradicazione microbiologica L 75% vs C 76,8%) a parità di scarsi effetti collaterali.

In presenza di *Chlamydia trachomatis*, la Azitromicina (A) 500 mg/die x 3 die / sett x 3 sett ha mostrato una significativa maggior efficacia rispetto la Ciprofloxacina (C) 500 mg x 2/die x 20 die: risposta clinica A 31/45 vs C 15/44, p=0.0021; eradicazione microbiologica A 36/45 vs C 17/44, p=0,0002 (*Skork et al, 2003*). Risultati sovrapponibili (differenze statisticamente non significative) nelle NIH II da *Chlamydia* si ottengono con 4 settimane di terapia con Azitromicina (A) 1000 mg in unica somministrazione settimanale vs Doxiciclina (D) 100 mg x 2/die (eradicazione microbiologica A 65/82 vs D 33/43, p=0.82; risposta clinica 56/82 vs 30/43, p=0.94) (*Skork et al, 2004*). Il follow-up a distanza mostra ottimi e persistenti risultati nell'eradicazione microbiologica ottenuti con l'azitromicina nelle NIH II da *Chlamydia* (*Smelov et al, 2004*).

Nelle prostatiti croniche abatteriche (NIH III), contrariamente alla NIH II, la Levofloxacina ha mostrato risultati a fine trattamento (6 settimane) e a distanza (12 settimane) sovrapponibili al placebo (*Nickel et al, 2003*).

Nella NIH III (Sindrome del dolore pelvico cronico), distinta in IIIa (infiammatoria) e IIIb (non infiammatoria), non si osservano correlazioni tra gli indici di flogosi (leucociti nel secreto prostatico, citochine, radicali liberi dell'ossigeno) e score della sintomatologia dolorosa; sono in corso ulteriori studi sui rapporti con la risposta autoimmune, le flogosi neurogeniche e disfunzioni

endocrine (*Pontari, 2002*). Pertanto, controverso è l'uso di anti-infiammatori che hanno dato risultati statisticamente non superiori al placebo nella maggior parte della letteratura consultata da *Pontari (2002)* che concludeva di eliminare la distinzione equivoca tra IIIa e IIIb: in un suo lavoro successivo come coautore (*Nickel, Pontari et al, 2003*) è segnalata invece la migliore risposta del Rofecoxib 50 mg/die x 6 sett rispetto al placebo sia per il dolore (scomparso o ridotto nel 79% vs 59% - $p < 0.05$) che per la qualità di vita (migliorata nel 56% vs 27% - $p < 0.005$).

Il Celecoxib sembra essere utile nelle NIH IIIa (*Zeng et al, 2004*), con una significativa ($p < 0.05$) risposta dose-dipendente (riduzione dei leucociti nel secreto prostatico nel 46,2% alla dose giornaliera di 200mg vs 69,4% con dose di 200mg x 2/die e riduzione dello score sintomatologico di 5,6 punti vs 8,3).

Anche gli alfatitici assumono un ruolo ancora controverso nella terapia delle NIH III (*Datta, 2002*): sei mesi di terapia continua con alfuzosina 5 mg x 2 / die ha mostrato una modesta, ma statisticamente significativa, efficacia rispetto al placebo, non presente nella terapia discontinua (*Mehik et al, 2003*).

Nella letteratura più recente, sono proposti numerosi altri principi terapeutici nelle NIH III senza ottenere larghi consensi:

- 1) Meparticina 40 mg/die x 60 die (*De Rose et al, 2004*) = riduzione dello score sintomatologico significativo rispetto al placebo (60% vs 20%);
- 2) Finasteride = modesti benefici solo nelle NIH III ma consigliabile solo nei pazienti con iperplasia prostatica benigna e non come monoterapia (*Nickel et al, 2004*), con risultati superiori (*Kaplan et al, 2004*) rispetto al
- 3) Saw palmetto che, come altri fitoterapici (quercitina, polline) sono stati proposti come medicina alternativa (*Shoskes, 2002; Shoskes & Manickam, 2003*);
- 4) Prodotti della medicina cinese ad azione antinfiammatoria, antinfettiva, antifibrotica, immunomodulante, miglioranti il microcircolo ed il pH acinare prostatico (*Jiang et al, 2003*):
 - Prostant (prodotto della medicina cinese a base di erbe contenente berberina, ad azione plurima antimicrobica per inibizione della sintesi del DNA e della trascrittasi inversa, inibitrice della ciclossigenasi² ed alfatitica) = curativo della varia sintomatologia dolorosa nel 38-68% (*Xu et al, 2003*)
 - Quianlieshulekeli = usato in associazione a tamsulosina e minociclina con 85,4% risultati positivi nelle prostatiti da Chlamidia e da Micoplasma (*Chen et al, 2003*);
- 5) Allopurinolo, utilizzato con il razionale della teoria eziologia dell'alta concentrazione di purine e pirimidine nelle secrezioni prostatiche da flogosi da reflusso urinoso nei dotti prostatici, senza risultati significativi (*McNaughton & Wilt, 2002*);
- 6) Agopuntura (*Chen & Nickel, 2003 e 2004*);
- 7) Immunoterapici (*Guskov & Gorlina, 1998*);
- 8) Elettrostimolazione e biofeedback nelle NIH IIIb, con miglioramento sintomatologico di 60/62 pazienti (*Ye et al, 2003; John et al, 2003*);
- 9) Ipertermia transrettale, reputata efficace nelle NIH II e III (*Sokolov, 2003*);
- 10) Infiltrazioni pure o in associazione di zinco, antibiotici, tossina botulinica intrasfinterica, anestetici locali (intraprostatici o blocco del nervo pudendo), cortisonici, chuanshentong (*Cheng et al, 2003; El-Hakim, 2004; Wang et al, 2004*);
- 11) Psicoterapia, utile in associazione ad altri trattamenti (*Chen et al, 2004*).

Biblio testo

Gurunadha Rao Tunuguntla HS & Evans CP. "Management of prostatitis" Prostate Cancer Prostatitis Dis 2002; 5: 172-179

Rizzo M, Marchetti F, Travaglini F, Trinchieri A, Nickel JC. "Prevalence, diagnosis and treatment of prostatitis in Italy: a prospective urology outpatient practice study." BJU Int 2003; 92: 955-959

Calhoun EA, McNaughton Collins M, Pontari MA, O'Leary M, Leiby BE, Landis RJ, Kusek JW, Litwin MS; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. "The economic impact of chronic prostatitis." *Arch Intern Med* 2004; 164: 1231-1236

Adehossi E, Ranque S, Brouqui P. "The treatment of prostatitis" *Rev Med Interne* 2002; 23: 999-1005

Shoskes DA, Hakim L, Ghoniem G, Jackson CL. "Long-term results of multimodal therapy for chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome." *J Urol* 2003; 169: 1406-1410

Moormann O, Planz B, Caspers HP, Wesselmann U. "Chronic prostatitis. Chronic pelvic pain syndrome." *Schmerz* 2004; 18: 125-129

Xu S, Qi G, Tang P, Li Y. "Combined therapy for the chronic pelvic pain syndrome." *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004; 10: 429-433

Schaeffer AJ, Datta NS, Fowler JE Jr, Krieger JN, Litwin MS, Nadler RB, Nickel JC, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI, Hart C; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. "Overview summary statement. Diagnosis and management of chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS)." *Urology* 2002; 60: 1-4

Schaeffer AJ. "NIDDK-sponsored Chronic Prostatitis Collaborative Research Network (CPCRN) 5-year data and treatment guidelines for bacterial prostatitis." *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 49-52

Nickel JC, Downey J, Ardern D, Clark J, Nickel K. "Failure of a monotherapy strategy for difficult chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome." *J Urol* 2004; 172: 551-554

Wagenlehner FM & Naber KG. "Prostatitis: the role of antibiotic treatment." *World J Urol* 2003; 21: 105-108

Bundrick W, Heron SP, Ray P, Schiff WM, Tennenberg AM, Wiesinger BA, Wright PA, Wu SC, Zadeikis N, Kahn JB. "Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomised double-blind multicenter study." *Urology* 2003; 62: 537-541

Skerk V, Schonwald S, Krhen I, Banaszak A, Begovac J, Strugar J, Strapac Z, Vrsalovic R, Vukovic J, Tomas M. "Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*." *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 547-562

Smelov V, Krylova T, Smelova N, Norman L. "Azithromycin treatment follow-up: antibacterial susceptibility of *Chlamydia trachomatis* in patients with chronic prostatitis." *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23-Suppl 1: S79-82

Skerk V, Krhen I, Lisic M, Begovac J, Roglic S, Skerk V, Sternak SL, Banaszak A, Strugar J, Vukovic J. "Comparative randomised pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of prostate infection caused by *Chlamydia trachomatis*." *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 188-191

Nickel JC, Downey J, Clark J, Casey RW, Pommerville PJ, Barkin J, Steinhoff G, Brock G, Patrick AB, Flax S, Goldfarb B, Palmer BW, Zadra J. "Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic

pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial.” *Urology* 2003 ; 62 : 614-617

Pontari MA. “Inflammation and anti-inflammatory therapy in chronic prostatitis.” *Urology* 2002; 60: 29-33

Zeng X, Ye Z, Yang W, Liu J, Zhang X, Zhou X, Zhou S. “Clinical evaluation of celcoxib in treating type IIIa chronic prostatitis” *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004; 10: 278-281

Datta NS. “Role of alpha-blockers in the treatment of chronic prostatitis” *Urology* 2002; 60 – Suppl 6: 27-28

Mehik A, Alas P, Nickel JC, Sarpola A, Helstrom PJ. “Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled, pilot study.” *Urology* 2003; 62: 425-429

De Rose AF, Gallo F, Giglio M, Carmignani G. “Role of mepartricin in category III chronic non bacterial prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: a randomized prospective placebo-controlled trial.” *Urology* 2004; 63: 13-16

Nickel JC, Downey J, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI. “A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic non bacterial prostatitis).” *BJU Int* 2004; 93: 991-995

Kaplan SA, Volpe MA, Te AE. “A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome.” *J Urol* 2004; 171: 284-288

Shoskes DA. “Phytotherapy in chronic prostatitis.” *Urology* 2002; 60: 35-37

Shoskes DA & Manickam K. “Herbal and complementary medicine in chronic prostatitis.” *World J Urol* 2003; 21: 109-113

Jiang Y, Wang JY, Zhang SW. “Therapeutic mechanisms of traditional Chinese medicine for chronic prostatitis.” *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003; 9: 385-388

Xu G, Zhang YF, Ding Q. “Efficacy of Prostant on chronic prostatitis in 119 patients.” *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 615-618

Chen ZQ, Shang XJ, Ye ZQ, Lu FE, Huang GY. “Efficacy of traditional Chinese medicine and Western medicine in the treatment of *Ureaplasma urealyticum* and *Chlamidia trachomatis* infectious chronic prostatitis (report of 48 cases).” *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003; 9: 202-203

McNaughton CO, Wilt T. “Allopurinol for chronic prostatitis.” *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD001041