

*axenso*

CORSO FAD ECM

## La gestione del paziente con prostatite: nuove acquisizioni per un trattamento efficace

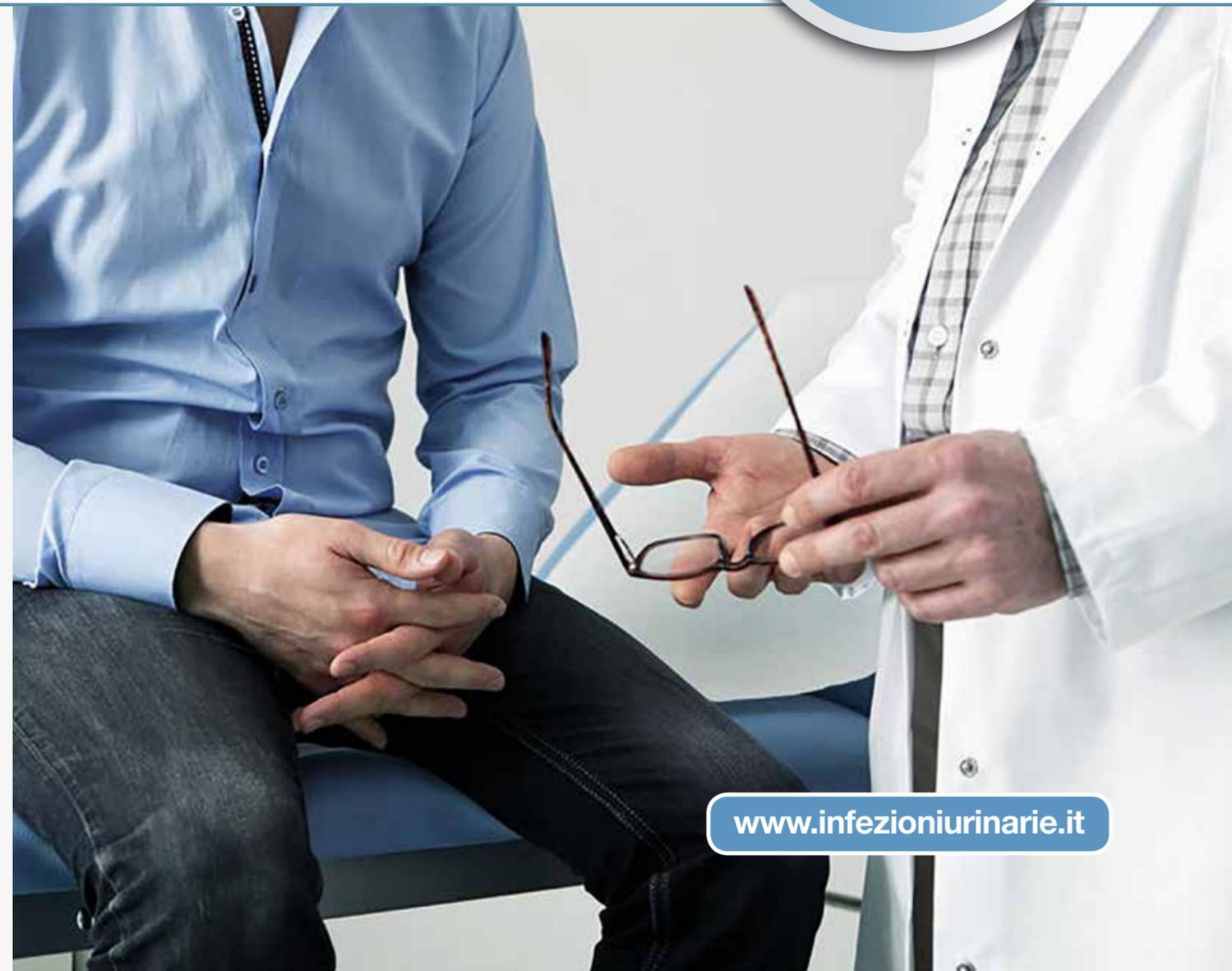
Online dal 2 maggio  
al 31 dicembre 2018

Corso FAD ECM gratuito  
rivolto al **Medico Chirurgo**  
e al **Farmacista**

**15**  
**CREDITI**  
**ECM**



COD. 86398958



[www.infezioniurinarie.it](http://www.infezioniurinarie.it)

# INDICE

1. Introduzione e scopo della FAD .....	3
2. Inquadramento epidemiologico e clinico della patologia: solo nozionismo o reale utilità nella pratica clinica? .....	4
3. Approccio diagnostico essenziale: cosa fare per una corretta valutazione del paziente? .....	10
4. Ruolo dei biofilm ed analisi ragionata dell'antibiogramma: quando la microbiologia diviene essenziale .....	18
5. Terapia basata su un approccio completo al paziente .....	24

## Informazioni generali sul corso

Il Corso FAD è fruibile sul sito [www.infezioniurinarie.it](http://www.infezioniurinarie.it) fino al 31 dicembre 2018, è stato accreditato per la categoria di **Medico Chirurgo** e **Farmacista** e sono stati attribuiti 15 crediti ECM. Una volta visionati online i moduli formativi **il discente, per ricevere i crediti ECM, dovrà compilare i questionari direttamente sul sito e successivamente potrà scaricare l'attestato ECM. Il materiale didattico del Corso è disponibile in versione PDF.**

## Introduzione dell'autore



### Tommaso Cai

Laureato in Medicina e Chirurgia con specializzazione in Urologia all'Università degli Studi di Firenze. Svolge attività clinica e chirurgica come dirigente medico urologo presso l'Ospedale "Santa Chiara" di Trento ed il Centro Andrologico di Arco dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento. Segretario della Società Italiana di Andrologia. Membro delle Linee Guida della Società Europea di Urologia per le infezioni delle vie urinarie. Membro della *European Association of Urology Section of Infection in Urology* (EAU-ESIU). Membro del gruppo *Inflammation and Infections* della Società Internazionale di Urologia. È autore di oltre 150 pubblicazioni scientifiche indicizzate su PubMed ed editore di vari libri di interesse urologico ed andrologico.

Le prostatiti rappresentano oggi una delle patologie più frequenti tra le attività ambulatoriali urologiche, con una frequenza dall'8 al 13%. Tali patologie, inoltre, rappresentano un vero e proprio banco di prova per l'urologo, visto l'importante impatto sulla qualità di vita dei pazienti e l'alto rischio di recidiva. La terapia, spesso, si basa su un'approccio empirico non standardizzato che in molti casi non apporta un significativo miglioramento alla qualità di vita del paziente stesso. Recenti studi hanno messo in evidenza il ruolo dei biofilm nella genesi e nella progressione della sintomatologia, sottolineando anche alcuni spunti interessanti sugli approcci terapeutici. Inoltre, è sempre più necessario un aggiornamento sugli aspetti microbiologici dei patogeni responsabili e sulla lettura ragionata dell'antibiogramma. Da tutto questo nasce l'esigenza di un nuovo percorso formativo che dia al clinico informazioni utili per la gestione di questi pazienti nella pratica clinica di tutti i giorni.

## Inquadramento epidemiologico e clinico della patologia: solo nozionismo o reale utilità nella pratica clinica?

Le patologie infiammatorie della prostata rappresentano oggi un problema sociale sia per quanto riguarda la prevalenza che i costi. Infatti, tali patologie, oltre ad avere un impatto importante sulla qualità di vita dei pazienti, hanno un'elevata frequenza nella popolazione giovane maschile (compresa tra 20 e 40 anni) [1]. La frequenza media stimata è di circa il 10-14% [2-3]. Questa frequenza, probabilmente, è sottostimata poiché ci sono delle difficoltà nella valutazione della patologia correlate soprattutto a non standardizzazione dei metodi diagnostici, eterogeneità della presentazione clinica, eterogeneità dell'eziologia e non totale comprensione della fisiopatologia. Comunque, la più recente classificazione dell'NIH (National Institutes of Health), che risale al 1998, ha cercato di trovare alcune soluzioni al problema [4].

### Classificazione NIH

La prima classificazione dell'NIH è stata approvata nel 1995 dal U.S. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIH-NIDDK) e rivista successivamente nel 1998.

La nuova classificazione, che si basa su parametri clinici e microbiologici è così strutturata:

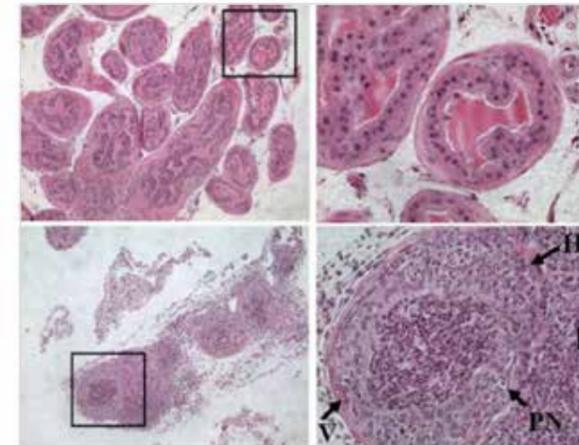
1. Prostatite acuta batterica
2. Prostatite cronica batterica
3. Prostatite cronica/dolore pelvico cronico
  - a. di tipo infiammatorio
  - b. di tipo non infiammatorio
4. Prostatite asintomatica

Questo sistema di classificazione ha potuto far ordine nella patologia prostatite e nella gestione del paziente stesso. La classificazione NIH non è solo uno strumento nozionistico ma un vero e proprio sistema per la gestione appropriata della patologia. Inoltre, ad ogni classe di prostatite sappiamo che è associato un quadro istologico ben preciso.

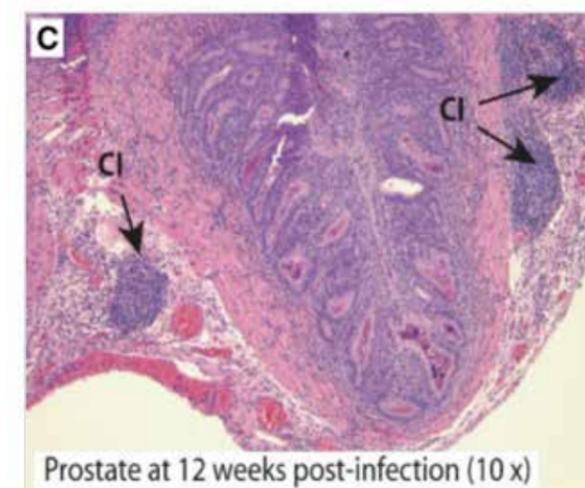
Nella classe I, prostatite acuta batterica, abbiamo un infiltrato infiammatorio che è localizzato prevalentemente all'interno dei dotti prostatici e raramente nelle strutture periglandolari.

La figura illustra questa caratteristica anatomopatologica della prostati-

te acuta batterica [Boehm BJ, et al. Acute bacterial inflammation of the mouse prostate Prostate, 2012]

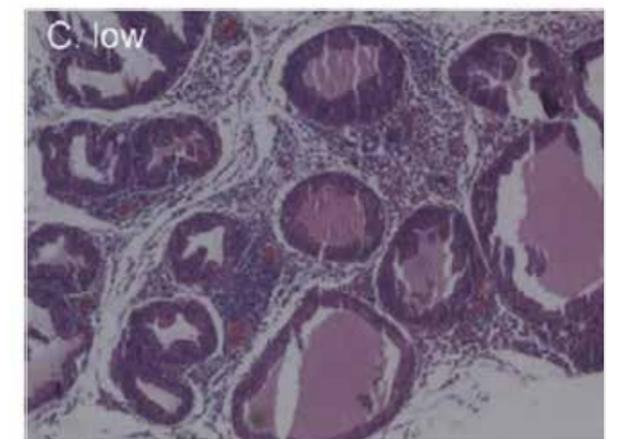


Nella prostatite di classe II, prostatite cronica batterica, assistiamo ad un infiltrato infiammatorio che da una localizzazione intratubulare si diffonde alla periferia nello spazio inter-glandulare, fino a stravolgere completamente tutta l'architettura ghiandolare.



La figura illustra questa caratteristica anatomopatologica della prostatite cronica batterica [Elkhwaji JE, et al. Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis. The Prostate, 2007]

Dall'altra parte, la prostatite cronica/dolore pelvico cronico (classe III a/b) è caratterizzata da un infiltrato infiammatorio completamente diverso, cioè localizzato unitamente nella periferia tra le ghiandole. Non ci sono cellule infiammatorie nel lume dei dotti.



La figura illustra questa caratteristica anatomopatologica della prostatite cronica/dolore pelvico cronico [Xiaoming Qi, et al. Prostate extract with aluminum hydroxide injection as a novel animal model of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome]

La prostatite asintomatica (classe IV) è

caratterizzata da un sovvertimento totale dell'architettura ghiandolare senza particolari pattern specifici.

La figura illustra questa caratteristica anatomopatologica della prostatite asintomatica

Questa nuova classificazione ha permesso, quindi, di ottenere dati epidemiologici più omogenei ed accurati, pur tenendo ben presenti tutte le limitazioni precedentemente discusse.

### Europa

Uno studio italiano condotto da Rizzo M. e collaboratori aveva dimostrato che la frequenza della prostatite nell'attività ambulatoriale italiana è di circa il 12.8% [3]. Questi dati sono stati confermati da Bartoletti R. e collaboratori che hanno riportato una prevalenza del 13% [4]. Stessa prevalenza (14%) era stata riportata da Mehik A. e collaboratori in uno studio Finlandese [5].

### USA e Nord America

Dati del National Kidney and Urologic Disease Advisory Board and the National Center for Health Statistics hanno dimostrato come la frequenza di pazienti con problematiche correlate a sintomatologia tipo prostatite è di circa il 25% ed è una delle prime 20 principali diagnosi fatte ogni anno [6]. Altri dati,

sempre americani, dimostrano che su oltre 32.000 uomini, circa il 16% ha presentato almeno una volta nella sua vita dei sintomi da riferire a prostatite [7]. Dati simili, 11.5%, sono stati riportati anche da Curtis Nickel in Canada [8].

Nella tabella sottostante sono riportate le prevalenze della prostatite nei vari continenti.

Continente	Nazione	Prevalenza
Europa	Austria	2.7
	Italia	12.8-13.8
	Finlandia	14
America	USA	16
	Canada	8.5-11.5
Asia	Cina	2.6
	Giappone	4.9

### Considerazioni microbiologiche

La prevalenza delle prostatiti batteriche è riportata in circa il 5-10%. Questo dato, probabilmente, è sottostimato per una serie di considerazioni:

- non standardizzazione delle procedure microbiologiche e della campionatura biologica
- difficoltà nella valutazione dei batteri strutturati in biofilm (vedi modulo dedicato).

La diagnostica microbiologica deve essere fatta con il test di Meares-Stamey nella variante a 3 o 4 barattoli, con metodologie di laboratorio evolute (PCR) e con la valutazione dei germi comuni uropatogeni ed atipici, come Chlamydia trachomatis e micoplasma (vedi modulo dedicato).

I principali patogeni implicati nello sviluppo della prostatite sono:

- Gram negativi, in particolare Escherichia coli, Proteus spp, Klebsiella spp e Pseudomonas spp
- Gram positivi, Enterococchi, Staphylococcus aureus
- Germi atipici, Chlamydia trachomatis [9]

La tabella che segue riassume tutte i patogeni implicati nella genesi delle prostatiti [9].

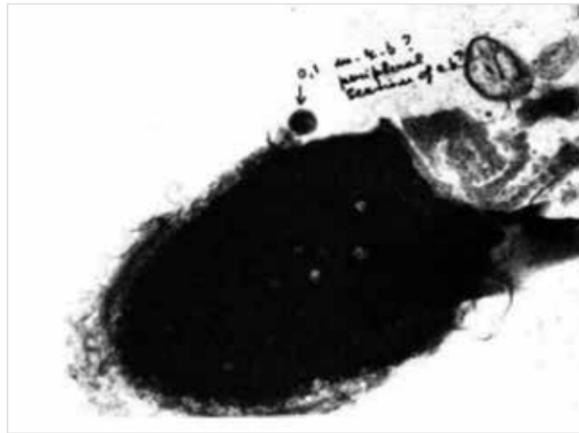
Negli ultimi anni, però, la situazione microbiologica è cambiata. Infatti, Cai e collaboratori hanno dimostrato come, su un campione di oltre 15.000 pazienti, arruolati negli anni dal 1997 al 2008, il numero dei Gram positivi, in particolare *E. faecalis* è aumentato, sottolineando una revisione importante della terapia antibiotica in questi pazienti [10].

D'altra parte, è stato notato anche un aumento della prevalenza delle infezioni da germi atipici come *Chlamydia trachomatis* [11].

Patogeno
Escherichia coli
Altre Enterobacteriaceae <i>Klebsiella spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Enterococchi <i>Enterococcus faecalis</i>
Staphylococchi <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Corynebacterium spp <i>Corynebacterium minutissimum</i> <i>Corynebacterium group ANF</i> <i>Corynebacterium seminale</i>
Anaerobic bacteria
Urogenital Mycoplasmata <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Mycoplasma hominis</i>
Other bacteria <i>Chlamydia trachomatis</i>
Lieviti <i>Candida albicans</i> <i>Candida spp.</i> <i>Saccaromices spp.</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>

Questi dati sono importanti poiché è stato chiarito il ruolo di questi patogeni nell'infertilità maschile. Infatti, Cai e

collaboratori hanno dimostrato in vari lavori come *Chlamydia trachomatis* è in grado di raggiungere la prostata,



determinare un'infezione del tessuto prostatico e ridurre la fertilità dei giovani maschi, sia per un danno diretto allo spermatozoo che attraverso mediatori flogistici in grado di ridurre la produzione di secrezioni prostatiche, necessarie per la vitalità degli spermatozoi stessi<sup>[12]</sup>.

La figura a lato dimostra l'attacco alla testa di uno spermatozoo da parte di *Chlamydia trachomatis* [Cai T. et al. Chlamydia trachomatis attacks young male spermatozoo. JAS, 2009].

## Bibliografia essenziale

1. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CJ & de la Roza Can G (2008) The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. J Urology 15: 3866–3871.
2. Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, Dinelli N, Pinzi N, Pavone C, Gontero P, Gavazzi A, Giubilei G, Prezioso D, Mazzoli S, Boddi V, Naber KG; 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 Dec;178(6):2411-5; discussion 2415.
3. 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 Dec;92(9):955-9.
4. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. Jama 1999;282:236–7.
5. Mehik A, Hellstrom P, Lukkarinen O, Sarpola A and Jarvelin MR: Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study. BJU Int 2000; 86: 443.

6. National Kidney and Urologic Diseases Advisory Board: Long-range plan window on the 21st century. United States Department of Health and Human Services. NIH publication no. 90-583, Bethesda 1990.
7. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. J Urol. 1998;159(4):1224-8.
8. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. J Urol. 2001;165(3):842-5.
9. Mazzoli S. Conventional bacteriology in prostatitis patients: microbiological bias, problems and epidemiology on 1686 microbial isolates. Arch Ital Urol Androl. 2007;79(2):71-5.
10. Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Boddi V, Mondaini N, Malossini G, Bartoletti R. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. J Microbiol. 2011 Jun;49(3):448-54.
11. Mazzoli S, Cai T, Rupealta V, Gavazzi A, Castricchi Pagliai R, Mondaini N & Bartoletti R (2007) Interleukin 8 and anti-Chlamydia trachomatis mucosal IgA as urogenital immunologic markers in patients with C. trachomatis prostatic infection. Eur Urol 51: 1385–1393.
12. Cai T, Wagenlehner FM, Mondaini N, D'Elia C, Meacci F, Migno S, Malossini G, Mazzoli S, Bartoletti R. Effect of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis co-infection on sperm quality in young heterosexual men with chronic prostatitis-related symptoms. BJU Int 2013; Epub ahead of print [PMID: 23906072 DOI: 10.1111/bju.12244]

## Approccio diagnostico essenziale: cosa fare per una corretta valutazione del paziente?

La classificazione del National Institutes of Health (NIH): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease Workshop on Chronic Prostatitis del 1995 ha apportato notevoli vantaggi nell'approccio diagnostico e terapeutico al paziente con prostatite<sup>[1]</sup>.

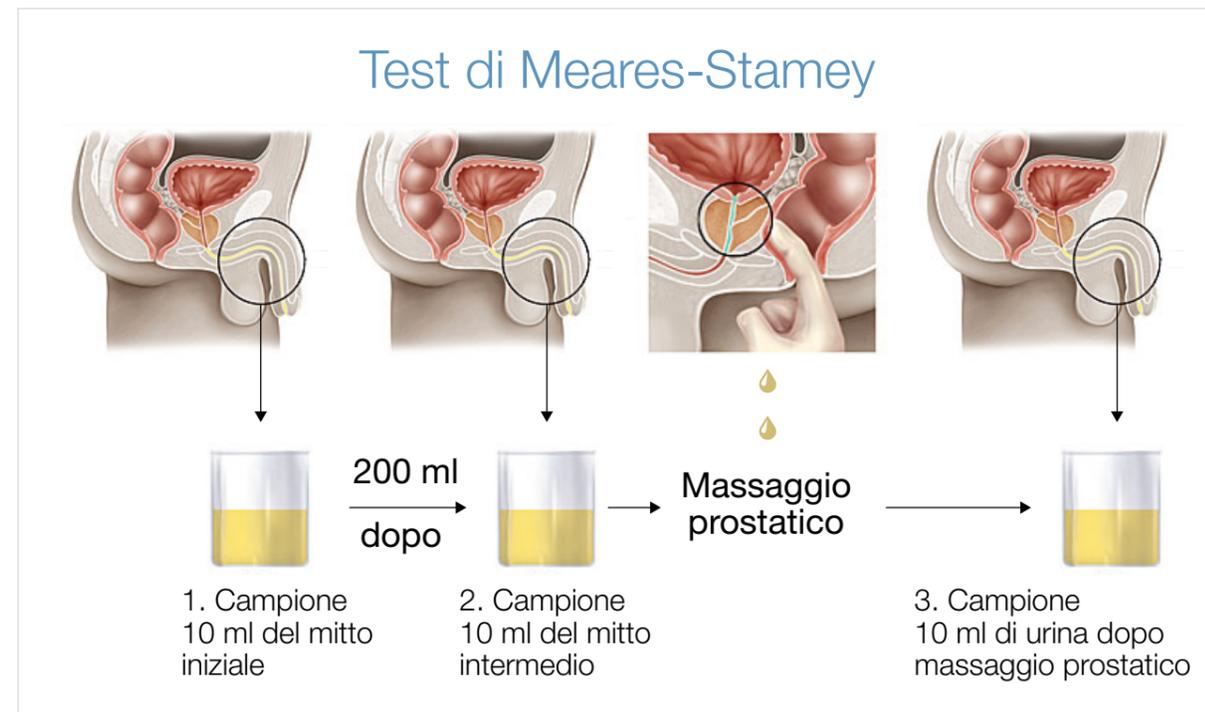
Questa classificazione, come già discusso, si basa su:

- sintomatologia clinica

- risultati microbiologici del test di Meares-Stamey

Quindi, da questo si evince che l'approccio al paziente con prostatite non può che partire dalla valutazione con il test di Meares-Stamey.

Il **test di Meares-Stamey** è una procedura microbiologica caratterizzata dal prelievo seriale di alcuni campioni biologici prima e dopo massaggio prostatico.



Il paziente, chiaramente non in terapia antibiotica, viene invitato a presentarsi in ambulatorio con voglia di urinare. Viene raccolto il primo getto e successivamente il secondo getto. Questi due campioni saranno usati, rispettivamente, per la valutazione dei germi a trasmissione sessuale a localizzazione uretrale (*Chlamydia trachomatis*, *Micoplasmi*, *Gonococco*, *Trichomonas*) e per l'urinocoltura per germi comuni. Successivamente si eseguirà il massaggio prostatico per la raccolta dell'eventuale secreto prostatico. Dopo il massaggio il paziente sarà invitato ad urinare per raccogliere il getto post-massaggio che darà informazioni importantissime sulla presenza di cellule infiammatorie e batteri a localizzazione prostatica<sup>[2]</sup>.

I risultati di questo test andranno letti in modo critico per l'assegnazione del paziente alle varie classi dell'NIH e per la pianificazione della terapia<sup>[3-4]</sup>.

### Approccio diagnostico al paziente con sintomi da riferire a prostatite

Sulla base della clinica possiamo distinguere immediatamente l'onset clinico in:

- sintomatologia acuta
- sintomatologia cronica

### Sintomatologia acuta

In un paziente con sintomatologia ad esordio acuto si deve sospettare una

prostatite batterica acuta ed avvicinarsi nel seguente modo:

### Anamnesi ed esame obiettivo

Un'attenta valutazione dei precedenti clinici e microbiologici è fondamentale per la diagnosi clinica e soprattutto per la strategia terapeutica successiva.

Il paziente si presenta generalmente con: febbre, dolore pelvico e LUTS della fase di riempimento e di svuotamento (non rara la ritenzione urinaria acuta). Spesso può co-esistere anche una sintomatologia simil-epididimite. Non rari, purtroppo, sono gli esordi con urosepsi.

L'esame obiettivo prevede: la palpazione dell'addome, per escludere altre cause e per valutare la presenza di globo vescicale (se non abbiamo a disposizione un ecografo), la valutazione dello scroto e l'esplorazione rettale (che generalmente mette in evidenza una prostata dolorabile e congesta)<sup>[5]</sup>.

### Esami di laboratorio

L'esecuzione del test di Meares-Stamey non deve essere fatta in questi pazienti per il rischio di disseminazione dell'infezione con il massaggio prostatico.

L'esecuzione dell'urinocoltura è invece altamente consigliata. Se ci sono sintomi sistemici deve essere eseguita anche un'emocoltura. In assenza di altri strumenti di laboratorio possiamo basarci anche sull'esecuzione del dipstick

urinario per la valutazione dei nitriti e dei leucociti (Bayer Multistix 10SG)<sup>[5-6]</sup>.

### Diagnostica per immagini

Nelle forme ad esordio acuto non sono indicati accertamenti strumentali salvo la valutazione del residuo post-minzionale e l'eventuale ecografia transrettale nel caso di sospetto di ascesso prostatico, ma solo dopo l'avvio della terapia antibiotica<sup>[6]</sup>.

### Sintomatologia cronica

In un paziente con sintomatologia cronica dobbiamo focalizzare il nostro approccio diagnostico alla valutazione dell'eziologia della sintomatologia al fine di programmare una strategia terapeutica adeguata.

La prima valutazione da fare è l'esecuzione del test di Meares-Stamey per distinguere la genesi della patologia: batterica o non batterica. In questi pazienti, la spermicoltura non è raccomandabile poiché ha un'accuratezza di solo il 50% nell'identificazione dei patogeni.

Come nella valutazione dell'onset acuto la valutazione anamnestica e l'esame obiettivo risultano fondamentali. In particolare, dobbiamo anche focalizzarci sugli aspetti puramente andrologici (erezione ed eiaculazione) poiché molto spesso tali patologie hanno risvolti e sequele andrologiche con impatto importante sulla qualità di vita.

Inoltre, in questi pazienti possiamo avvalerci di alcuni strumenti validati come il questionario NIH-CHRONIC PROSTATITIS SYMPTOM INDEX (NIH-CPSI)<sup>[2-7]</sup>.

Questo strumento è caratterizzato da 3 differenti domini (Figura 1): dolore (domande da 1 a 4), sintomi urinari (domande da 5 a 6) e qualità di vita (domande da 7 a 9).

L'uso della diagnostica per immagine in questi pazienti è indicata se c'è il sospetto clinico di un ascesso prostatico o per la valutazione delle eventuali calcificazioni (vedi modulo su biofilm), anche se non c'è un agreement univoco su questo punto. Valutazioni più invasive, come l'esame urodinamico o l'uretroscopia sono indicati solo nel caso di sospetto di ostruzione cervico-uretrale.

Nei pazienti con prostatite cronica/dolore pelvico cronico è stato introdotto uno strumento clinico utile per la valutazione pre-trattamento di questi pazienti: UPOINTS (vedi modulo terapia)<sup>[6-7]</sup>.

La figura (Figura 2) mostra le varie pathways fisiopatologiche alla base della prostatite cronica /dolore pelvico cronico (Nickel C. et al. Phenotypic approach to the management of the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome)

## NIH – Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI)

**Pain or Discomfort**

1. In the last week, have you experienced any pain or discomfort in the following areas?

	Yes	No
a. Area between rectum and testicles (perineum)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
b. Testicles	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
c. Tip of the penis (not related to urination)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
d. Below your waist, in your pubic or bladder area		

2. In the last week, have you experienced:

	Yes	No
a. Pain or burning during urination?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
b. Pain or discomfort during or after sexual climax (ejaculation)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

3. How often have you had pain or discomfort in any of these areas over the last week?

0 Never  
 1 Rarely  
 2 Sometimes  
 3 Often  
 4 Usually  
 5 Always

4. Which number best describes your AVERAGE pain or discomfort on the days that you had it, over the last week?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

NO PAIN AS YOU CAN IMAGINE

6. How often have you had to urinate again less than two hours after you finished urinating, over the last week?

0 Not at all  
 1 Less than 1 time in 5  
 2 Less than half the time  
 3 About half the time  
 4 More than half the time  
 5 Almost always

**Impact of symptoms**

7. How much have your symptoms kept you from doing the kinds of things you would usually do, over the last week?

0 None  
 1 Only a little  
 2 Some  
 3 A lot

8. How much did you think about your symptoms, over the last week?

0 None  
 1 Only a little  
 2 Some  
 3 A lot

**Quality of life**

9. If you were to spend the rest of your life with your symptoms just the way they have been during the last week, how would you feel about that?

0 Delighted  
 1 Pleased  
 2 Mostly satisfied  
 3 Mixed (about equally satisfied and dissatisfied)  
 4 Mostly dissatisfied  
 5 Unhappy  
 6 Terrible

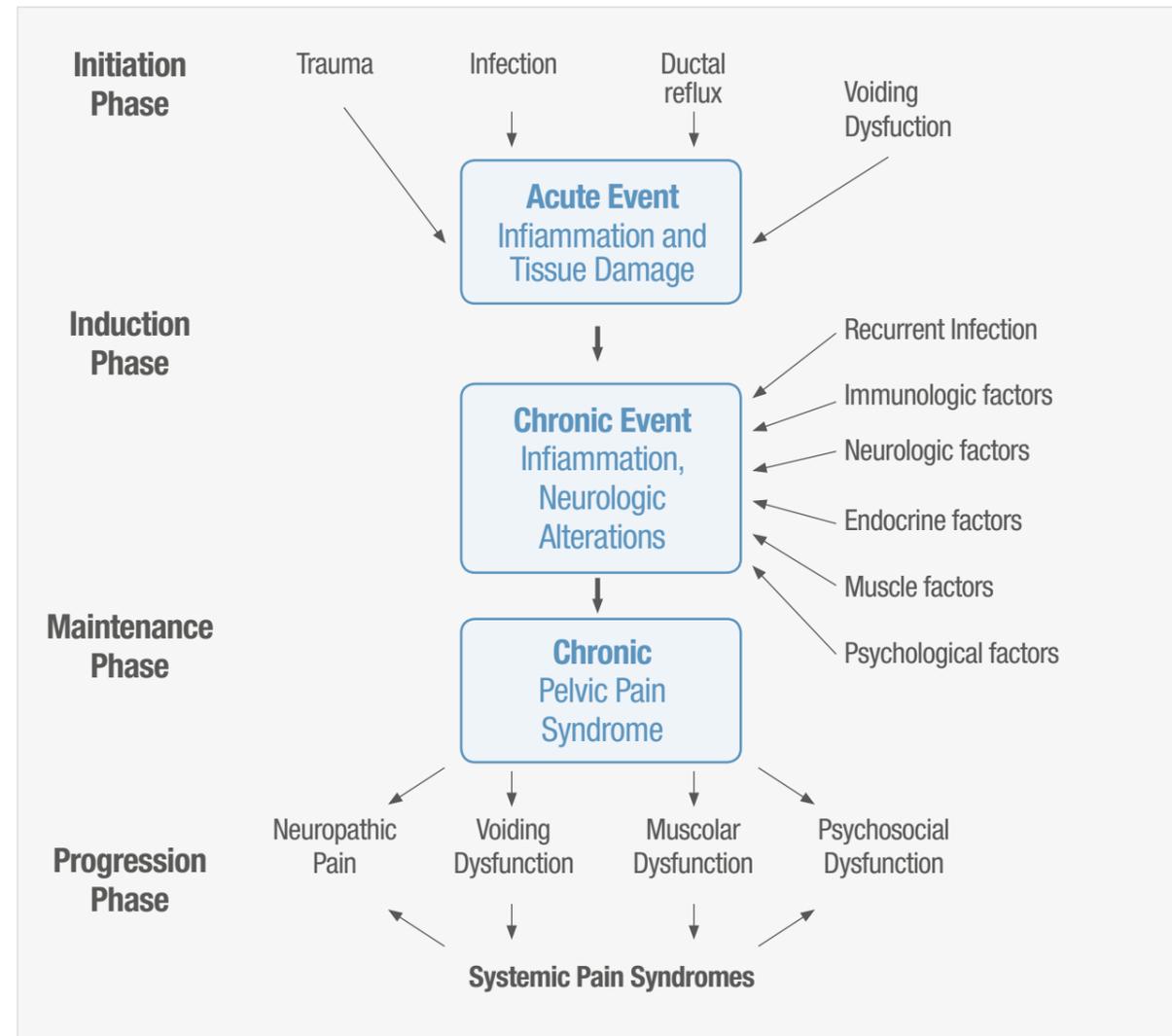
**Scoring the NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index Domains**

Pain: Total of items 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3, and 4  
 = \_\_\_\_\_

Urinary Symptoms: Total of items 5 and 6  
 = \_\_\_\_\_

Quality of Life Impact: Total of items 7, 8, and 9  
 = \_\_\_\_\_

Figura 1: The National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI)



**Figura 2:** Proposed aetiological pathways that lead to a man being diagnosed with CP/CPPS.

Altri **questionari** come l'**IPSS** (International Prostate Symptoms Score) e l'**IIEF** (International Index of Erectile Function) possono essere di supporto per la valutazione di questi pazienti anche se non specificamente validati per questa patologia. Certo, una cosa è da sottolineare, come questi strumenti possono essere utili nella

valutazione della risposta alla terapia. Tra gli esami di laboratorio non ci sono indagini consigliate: il PSA non dovrebbe essere fatto di routine se non in casi di sospetto ETP prostata e la citologia urinaria potrebbe essere utile nei casi con LUTS della fase di riempimento per l'esclusione di un CIS uroteliale.

**Questionario IPSS (International Prostatic Symptoms Score)**

Il Questionario IPSS, unico questionario valido in lingua italiana per questa patologia, permette una valutazione oggettiva della sintomatologia urinaria del paziente affetto da ipertrofia prostatica	Nessuna volta	Meno di una volta su 5	Meno della metà delle volte	Circa la metà delle volte	Più della metà delle volte	Quasi sempre
1. Quante volte nell'ultimo mese ha avvertito un senso di incompleto svuotamento vescicale al termine della minzione?	0	1	2	3	4	5
2. Nell'ultimo mese quante volte ha urinato meno di due ore prima dell'ultima minzione?	0	1	2	3	4	5
3. Nell'ultimo mese Le è mai capitato di dover mingere in più tempi?	0	1	2	3	4	5
4. Nell'ultimo mese quante volte ha avuto difficoltà a posporre la minzione?	0	1	2	3	4	5
5. Nell'ultimo mese quanto spesso il getto urinario Le è parso debole?	0	1	2	3	4	5
6. Quante volte nell'ultimo mese ha dovuto sforzarsi per iniziare ad urinare?	0	1	2	3	4	5
7. Nel corso dell'ultimo mese quante volte si è alzato per andare ad urinare la notte?	mai	1 volta	2 volte	3 volte	4 volte	5 volte

**Punteggio totale:**

0-7 sintomatologia assente o lieve  
8-19 sintomatologia media, moderata  
20-35 sintomatologia importante, severa

Indice della qualità della vita	bene	soddisfatto	abbastanza soddisfatto	così così	relativamente insoddisfatto	male	molto male
Se dovesse trascorrere il resto della Sua vita con la Sua attuale condizione urinaria, come si sentirebbe?	0	1	2	3	4	5	6

**Questionario IIEF (International Index of Erectile Function)**

Over the past 6 months:					
1. How do you rate your <b>confidence</b> that you could get and keep an erection?	Very low 1	Low 2	Moderate 3	High 4	Very High 5
2. When you had erection with sexual stimulation, <b>how often</b> were your erections hard enough for penetration?	Almost never/ never 1	A few times (much less than half the time) 2	Sometimes (about half the time) 3	Most times (much more than half the time) 4	Almost always/ always 5
3. During sexual intercourse, <b>how often</b> were you able to maintain your erection after you had penetrated (entered) your partner?	Almost never/ never 1	A few times (much less than half the time) 2	Sometimes (about half the time) 3	Most times (much more than half the time) 4	Almost always/ always 5
4. During sexual intercourse, <b>how difficult</b> was it to maintain your erection to completion of intercourse?	Extremely difficult 1	Very difficult 2	Difficult 3	Slightly difficult 4	Not difficult 5
5. When you attempted sexual intercourse, <b>how often</b> was it satisfactory for you?	Almost never/ never 1	Sometimes (about half the time) 3	A few times (much less than half the time) 2	Most times (much more than half the time) 4	Almost always/ always 5

**IIEF-5 scoring:**

The IIEF-5 score is the sum of the ordinal responses to the 5 items.

**22-25:** No erectile dysfunction

**17-21:** Mild erectile dysfunction

**12-16:** Mild to moderate erectile dysfunction

**8-11:** Moderate erectile dysfunction

**5-7:** Severe erectile dysfunction

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999 Dec;11(6):319-26

**Bibliografia essenziale**

1. Wagenlehner F. et al. (2013) Bacterial Prostatitis. *World J Urol* 31:711–716
2. Collins M.M. et al. (1998) How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J. Urol.*, 159,1224–1228.
3. Nickel J.C. (1998) Prostatitis: myths and realities. *Urology.*, 51, 362–366.
4. Nickel J.C. (2003) Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *andrologia* 35, 160–167.
5. Krieger JN et al. (1999) NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*; 282:236-237
6. Schaeffer AJ (1999) Prostatitis: US perspective. *Int J Antimicrob Agents* 11(3–4): 205–211 (discussion 13-6)
7. Schaeffer AJ (2006) Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 355(16):1690–1698

## Ruolo dei biofilm e analisi ragionata dell'antibiogramma: quando la microbiologia diviene essenziale

### Biofilm batterici: cosa sono?

I biofilm batterici sono una struttura complessa e organizzata, consistente in microcolonie circondate da una matrice esopolisaccaridica (detta slime) nella quale sono scavati minuscoli canali d'acqua che si uniscono fra loro, formando una sorta di sistema circolatorio che fornisce l'intera struttura, apportando nutrimento e portando via sostanze di scarto<sup>[1]</sup>. I biofilm batterici li possiamo trovare sulle mucose o sulla superficie dei dispositivi medici, come protesi o cateteri vascolari o urinari. L'involucro polisaccaridico agisce come un sistema di protezione per la struttura del biofilm stesso, impedendo o riducendo fortemente l'ingresso dei farmaci o altre sostanze tossiche per gli stessi batteri<sup>[1]</sup>. Per questo motivo i batteri contenuti nei biofilm presentano una resistenza spiccata all'antibiotico-terapia convenzionale<sup>[2]</sup>.

### Formazione del biofilm: dalle forme free-floating al biofilm

I microrganismi si possono dividere in due forme di sopravvivenza e sviluppo che generalmente possono coesistere anche nello stesso spazio temporale:

1. Forme free floating, o planctoniche
  2. Biofilm
- Le forme planctoniche sono singole cellule che nuotano indipendentemente in un medium liquido, mentre i biofilm, come abbiamo visto, sono cellule strettamente impacchettate e fermamente attaccate le une alle altre e solitamente ad una superficie solida<sup>[1]</sup>.

La transizione tra forme planctoniche e biofilm avviene a causa di vari fattori: condizioni ambientali, disponibilità di nutrienti e/o presenza di sostanze tossiche. La condizione necessaria, comunque, perché si sviluppi un biofilm è la presenza di una superficie di attacco. Le fasi cruciali della formazione del biofilm batterico sono:

1. adesione delle forme planctoniche alla superficie
2. crescita e replicazione, con formazione di micro colonie
3. formazione della struttura del biofilm vero e proprio
4. processo di maturazione
5. distacco e dispersione di nuove forme planctoniche che andranno a colonizzare altri siti<sup>[1]</sup>.

Da questo si evince come i biofilm si-

ano delle strutture dinamiche che si modificano e si strutturano in relazione agli stimoli o agli attacchi dell'ambiente esterno.

### Resistenza all'antibiotico-terapia

I biofilm rivestono un'importanza rilevante per la salute, dato il loro ruolo in molte infezioni croniche e la loro importanza in un numero elevato di infezioni da impianti biomedici. Nel biofilm, la resistenza agli antimicrobici convenzionali è legata sia alla loro neutralizzazione all'interno del biofilm stesso o addirittura alla loro mancata penetrazione. Alcuni autori hanno, inoltre, dimostrato come alcune forme batteriche presenti negli strati profondi del biofilm possono esprimere resistenze acquisite a varie classi di antibiotici. Spesso, infatti, gli antibiotici agiscono solo sulle forme planctoniche e non sulle forme strutturate in biofilm<sup>[1-3]</sup>. L'antibiotico spesso determina un killing parziale, consentendo alle forme sopravvissute, presenti nella profondità del biofilm, di fungere da vero e proprio nucleo di propulsione per la diffusione dell'infezione dopo l'interruzione della terapia antibiotica. Tale evento causa una relapse o ricorrenza della patologia. Questo fenomeno della persistenza nel cuore del biofilm è legata alla presenza di microrganismi a lenta attività metabolica che generalmente non vengono uccisi dagli antibiotici. L'attività metabolica in un

cluster cellulare all'interno di un biofilm è funzione della profondità all'interno del biofilm ed è influenzata dal trasporto di nutrienti. Come dimostrato, infatti, da Mazzoli S., le cellule che si trovano in prossimità della superficie di una micro colonia sono quelle maggiormente attive, mentre le cellule maggiormente in profondità possono potenzialmente rimanere in uno stato di quiescenza, costituendo un nucleo di ricrescita successivamente al trattamento antibiotico<sup>[1,4]</sup>.

### Ruolo dei biofilm nelle prostatiti

Molti autori hanno dimostrato che i biofilm hanno un ruolo rilevante nelle infezioni urologiche, sia per quanto riguarda le infezioni correlate ai cateteri vescicali che per quanto riguarda le infezioni ricorrenti non complicate del basso tratto urinario. Nelle prostatiti i biofilm sembrano avere un ruolo importante nella genesi e nella persistenza delle infezioni correlate alle prostatiti croniche batteriche<sup>[5]</sup>.

### Dalla pratica clinica al laboratorio e viceversa...

Alcuni autori hanno dimostrato che tra gli uro patogeni responsabili delle prostatiti croniche batteriche sono presenti molti strains forti produttori di biofilm, come *Escherichia coli* ed *Enterococcus faecalis*. Mazzoli et al. hanno isolato 150 stipiti batterici da pazien-

ti affetti da prostatite cronica batterica/NIH II e li hanno testati in base alla loro capacità di formare o meno biofilm<sup>[1,6]</sup>. Sono stati isolati ceppi di: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, e altri 20 ceppi (miscellanea). Complessivamente tutti i ceppi hanno dimostrato un'elevata capacità di produrre biofilm in vitro: in particolare, *Escherichia coli* si è rilevato un forte produttore di biofilm. Il 90% di questi ceppi Gram negativi ha evidenziato una capacità produttiva di biofilm medio/alta<sup>[1,6]</sup>.

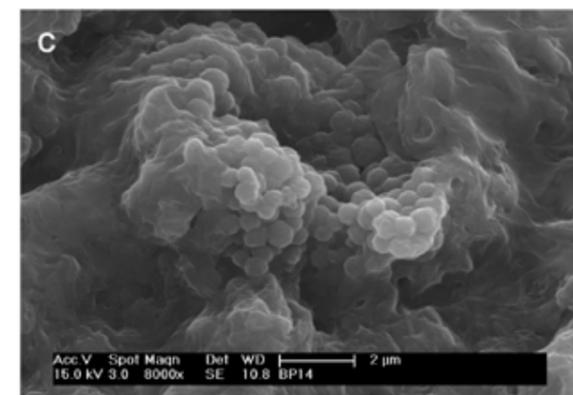
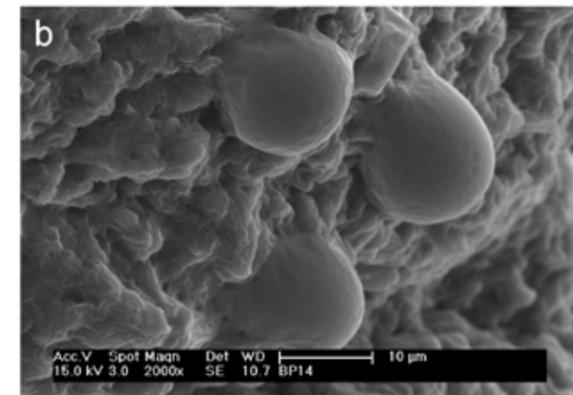
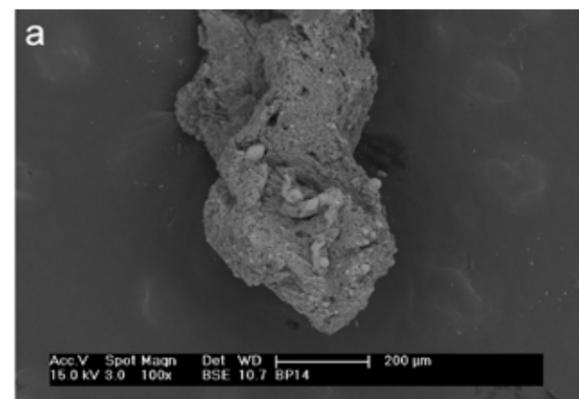
Anche i ceppi di Gram positivi, in particolare *Enterococcus faecalis* si sono dimostrati forti produttori di biofilm in grado di persistere nelle vie genito-urinarie e produrre biofilm capaci di causare recidive sintomatiche nei pazienti.

Da questa evidenza è nato uno studio longitudinale di coorte che ha valutato la risposta alla terapia antibiotica in quei pazienti da cui sono stati prelevati i ceppi oggetti dello studio precedente<sup>[5]</sup>. Tutti i pazienti erano stati trattati secondo le linee guida internazionali ed in base ai risultati dell'antibiogramma e tutti erano positivi al test di Meares-Stamey. Alla fine del follow-up clinico e microbiologico è stato osservato un dato interessante: quasi tutti i pazienti sono risultati negativi alla valutazione microbiologica con test di Meares-Stamey ma non tutti questi pazienti erano clini-

camente guariti. Alcuni pazienti, infatti, avevano ancora sintomi pur avendo i microbiologici negativi. L'analisi eseguita sui ceppi batterici iniziali nei pazienti che presentavano sintomi, nonostante microbiologia negativa, ha dimostrato che la maggior parte dei ceppi erano forti produttori di biofilm.

Da questo nasce il concetto che probabilmente i batteri capaci di produrre biofilm in prostata sono quelli che sono in grado di determinare recidive più frequenti. La negatività al test di Meares-Stamey si spiega con il fatto che questo test è in grado di evidenziare solo le forme planctoniche e non le forme organizzate in biofilm<sup>[5]</sup>.

Sulla base di queste evidenze sono state eseguite delle valutazioni al microscopio elettronico delle calcificazioni prostatiche che hanno messo in evidenza come tali calcificazioni, in molti casi, non sono altro che forme in trasformazione di biofilm batterici<sup>[7]</sup>.



Nella figura, infatti, si può osservare come al microscopio elettronico a scansione quelle che appaiono come calcificazioni prostatiche alla valutazione ecografica non sono altro che biofilm batterici in fasi evolutive<sup>[7]</sup>.

Ad oggi sono in corso altri studi al fine di identificare correttamente il ruolo dei biofilm batterici nella prostatite ed il loro valore prognostico. Inoltre, vari gruppi stanno lavorando su possibili terapie alternative o complementari all'antibiototerapia per il trattamento dei biofilm batterici.

### Letture accurate dell'antibiogramma: una cosa da non tralasciare

#### Valutazione accurata dell'antibiogramma

Il trattamento antibiotico mirato e ragionato sull'antibiogramma deve essere un punto cardine dell'approccio al paziente con prostatite batterica. Per una corretta prescrizione terapeutica è necessario tenere in considerazione:

1. dati dell'antibiogramma
2. dati delle MIC
3. dati dei breakpoint clinici e microbiologici

Inoltre è necessario valutare attentamente la farmacocinetica dell'antibiotico da poter utilizzare al fine di essere sicuri che arrivi alla dose adeguata nella sede di azione.

Per fare un esempio, nella prostatite cronica batterica è necessario iniziare con un fluorchinolone, considerando i dati microbiologici, ovviamente, perché questa classe di antibiotici è capace di penetrare nell'intero tessuto prostatico e mantenere dosi elevate (maggiori delle MIC dei comuni uro patogeni) per un tempo sufficiente all'eliminazione del ceppo.

Altro dato importante è la necessità di porsi in maniera critica sull'antibiogramma. Le MIC non vanno lette solo in senso verticale, cioè scegliendo un antibiotico perché ha una MIC sensibile maggiore di un altro, ma confron-

tando idealmente ogni MIC con la sua concentrazione al di sopra della quale quella determinata specie è resistente (breakpoint clinici e microbiologici).

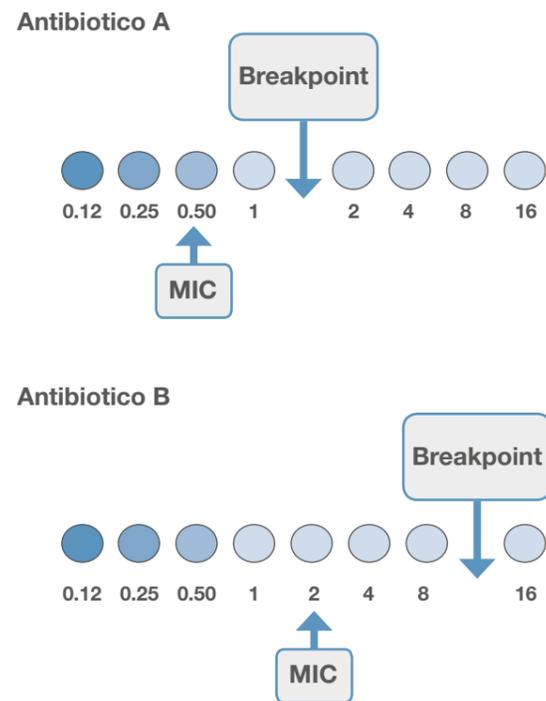


Figura 1

È importante capire che più la MIC è distante dal suo breakpoint e minore è la probabilità di insorgenza di resistenza.

Ad esempio, come mostrato nella **Figura 1 (gentile concessione del Prof. Carlo Tascini, Ospedale Cotugno, Napoli)**, se c'è un antibiotico A con una MIC di 0,5 mg/L e il breakpoint è 2 mg/L, e un antibiotico B con una MIC di 2 mg/L ma breakpoint di 16 mg/L, il farmaco con una MIC più favorevole è l'antibiotico B, anche se la sua MIC è maggiore di quella dell'antibiotico A.

Questi concetti sono assolutamente importanti per acquisire una dimestichezza ed una familiarità nella corretta scelta dell'antibiotico più idoneo al paziente.

## Bibliografia essenziale

1. Mazzoli S. Biofilm and bacterial microorganisms in genito-urinary infections. *Infez Med.* 2009 Jun;17 Suppl 1:3-9.
2. Nuri R, Shprung T, Shai Y. Defensive remodeling: How bacterial surface properties and biofilm formation promote resistance to antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1848(11 Pt B):3089-100.
3. Leid J.G., Shirtliff M.E., Costerton J.W., Stoodley A.P. Human leukocytes adhere to, penetrate, and respond to *Staphylococcus aureus* biofilms. *Infect. Immun.* 70 (11), 6339-6345, 2002.
4. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2 (2), 114-122, 2003.
5. Bartoletti R, Cai T, Nesi G, Albanese S, Meacci F, Mazzoli S, Naber K. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. *World J Urol.* 2014;32(3):737-42.
6. Bartoletti R, Cai T. Chronic prostatitis and biofilm. *Infez Med.* 2009;17 Suppl 1:10-6.
7. Cai T, Tessarolo F, Iole C, et al. Prostate calcifications: a case series supporting the microbial biofilm theory. *Investigative and Clinical Urology.* 2017. In press.

## Terapia basata su un approccio completo al paziente

La terapia delle prostatiti deve basarsi su due aspetti importanti:

1. classificazione della prostatite secondo NIH
2. caratteristiche cliniche e fattori di rischio del paziente

Infatti, la valutazione totale del paziente (comprendendo non solo l'anamnesi clinica ma anche batteriologica del paziente) è fondamentale anche all'interno della stessa classe NIH. Questo vale soprattutto per le prostatiti croniche batteriche e per le prostatiti abatteriche/dolore pelvico cronico. Per le altre due classi, invece, la prostatite acuta batterica e l'asintomatica, le raccomandazioni terapeutiche sono ben precise e chiare.

### Prostatite acuta batterica (Classe I NIH)

L'approccio a tale patologia è prettamente basato sull'antibioticoterapia. Le linee guida della Società Europea di Urologia nella versione aggiornata al 2018 suggeriscono di trattare la prostatite acuta batterica come un'infezione complicata<sup>[1]</sup>. Per questo suggeriscono di iniziare con antibiotici ad

ampio spettro come aminoglicosidi, cefalosporine o fluorchinoloni per via parenterale. La terapia antibiotica deve essere continuata fino allo sfebbramento e successivamente deve essere passata a terapia orale almeno per 2 settimane. La durata corretta della terapia e il dosaggio pieno dell'antibiotico è un punto fondamentale per ottenere un buon risultato e per evitare recidive. Il vantaggio dell'utilizzo dei fluorchinoloni in questa patologia, quando non controindicati, è dato anche dal fatto che si può passare alla terapia orale al momento dello sfebbramento e non necessitano di almeno 7 giorni di terapia endovena.

Nel caso di impossibilità alla minzione il paziente dovrà essere cateterizzato, ma solo in questo caso. Non c'è nessuna evidenza che il posizionamento del catetere favorisca il miglioramento clinico, anzi, la presenza del catetere è un fattore di rischio per lo sviluppo di altre infezioni.

L'idratazione è un altro punto fondamentale in questi pazienti.

Solo in caso di presenza di ascessi prostatici è necessario eseguire un drenaggio ecoguidato della raccolta.

La prostatite acuta batterica è raramente causata da germi a trasmissione sessuale (STDs), quindi l'utilizzo di tetracicline o macrolidi

di finalizzati a trattare Micoplasmi o *Chlamydia trachomatis* è da evitare e riservare solo in pazienti veramente selezionati.

### Prostatite acuta batterica: schemi di trattamento possibili (Classe I NIH)

Antibiotico	Dose	Durata	Somministrazione
Piperacillina/tazobactam	4.5 g/6 h	7-10	e.v.
Ceftriaxone	2 g /24 h	7-10	e.v.
plus			
Gentamicina	5 mg/k/24 h		e.v./i.m.
Ciprofloxacina	400 mg/12 h	Fino allo sfebbramento	e.v.
Levofloxacina	500 mg/24 h	Fino allo sfebbramento	e.v.
Ceftazidime	2 g/8 h	7-10	e.v.
plus			
Gentamicina	5 mg/k/24 h		e.v./i.m.

### Prostatite cronica batterica (Classe II NIH)

Il trattamento della prostatite cronica batterica si basa sull'antibioticoterapia a dosaggi pieni e per lunghi periodi. Negli ultimi anni, però, sono stati messi in evidenza alcuni punti critici del

trattamento di questi pazienti, soprattutto legati al ruolo dei biofilm batterici (vedi modulo dedicato) e dei germi a trasmissione sessuale. Il trattamento consigliato nelle linee guida internazionali prevede l'antibioticoterapia secondo questi schemi suggeriti.

**Prostatite cronica batterica: schemi di trattamento possibili (Classe II NIH)**

Antibiotico	Dose	Durata	Somministrazione
Ciprofloxacina	1000 mg/24 h	4-6 settimane	os
Levofloxacina	500 mg/24 h	4-6 settimane	os
Cotrimossazolo* <small>*Evitare nelle aree con resistenze &gt;15%</small>	960 mg/24 h	4-6 settimane	os
Infezione da germi atipici (STDs): <i>Chlamydia trachomatis</i> or <i>Micoplasmi</i>			
Doxyciclina	100 mg/12 h	10 giorni	os
Azitromicina	500 g 3 volte/settimana	3 settimane	os
Infezione da germi atipici (STDs): <i>Trichomonas vaginalis</i>			
Metronidazolo	500 mg/8 h	14 giorni	os

I fluorochinoloni sono antibiotici che penetrano più facilmente il tessuto prostatico rispetto ad altri. Quando si utilizzano questi farmaci (concentrazione dipendenti) dobbiamo utilizzare un regime terapeutico tendente a ottimizzare e massimizzare le concentrazioni poiché più le concentrazioni sono alte più rapida ed estesa è la loro attività batterica.<sup>[2]</sup> Alcuni autori sostengono che l'uso di alfa-litici può essere utile nel migliorare i sintomi ma i benefici devono essere ancora dimostrati<sup>[3-4]</sup>. Inoltre, l'uso di FANS utilizzati al fine di ridurre i LUTS e il dolore associato alla prostatite cronica batterica è da sconsigliarsi, visti gli scarsi benefici e gli effetti collaterali.

Alla luce delle recenti acquisizioni e del-

le molte recidive della sola terapia antibiotica nel trattamento della prostatite cronica batterica sono stati sviluppati alcuni filoni di ricerca atti allo sviluppo di terapie di combinazione in aggiunta agli antibiotici per migliorare l'outcome di questi pazienti.

**Ruolo della fitoterapia in associazione all'antibioticoterapia**

Diversi autori hanno, infatti, riportato incoraggianti risultati in termini di miglioramento della qualità di vita, con l'utilizzo combinato di antibioticoterapia in associazione alla fitoterapia e/o nutraceutica.

Cai et al. hanno riportato buoni risultati con l'uso di *Serenoa repens* associata ad ortica dioica, quercitina e curcuma insieme all'antibioticoterapia

(Prulifloxacina 600 mg die) rispetto alla sola antibioticoterapia<sup>[5]</sup>. Stessi risultati sono stati riportati anche con l'utilizzo di antibioticoterapia in associazione con *Serenoa repens*, selenio, licopene e bromelina<sup>[6]</sup>. Il vantaggio dell'uso della fitoterapia in associazione con l'antibioticoterapia potrebbe essere basata sull'effetto di questi estratti sui biofilm batterici. Infatti, alcuni studi hanno dimostrato come alcune molecole di origine vegetale sono in grado di rompere le connessioni della matrice extracellulare del biofilm e far penetrare l'antibiotico stesso all'interno del biofilm.

**Ruolo della terapia antibiotica combinata**

Recenti studi hanno dimostrato come l'associazione tra varie classi di antibiotici potrebbe essere utile nel trattare i pazienti con prostatite cronica batterica multi recidiva. Una recente esperienza ha sottolineato come l'uso di un'associazione tra ciprofloxacina 750 mg al dì e azitromicina 500 mg 3 volte a settimana è in grado di offrire importanti vantaggi in termini di eradicazione microbiologica e qualità di vita nel trattamento di questa patologia. L'associazione tra antibiotici appartenenti a classi diverse, come macrolidi e fluorochinoloni, rappresenterebbe un vantaggio clinico

poiché spesso in questi pazienti è presente una concomitante infezione tra Gram negativi e Gram positivi o germi atipici, che verrebbero coperti con questa terapia<sup>[7]</sup>. Altri studi hanno dimostrato l'efficacia congiunta di fluorochinoloni con fosfomicina nell'eradicazione di germi forti produttori di biofilm<sup>[8]</sup>. Chiaramente nuovi studi devono essere effettuati al fine di raccomandare queste associazioni tra antibiotici ma le evidenze iniziano ad esserci. Il ruolo del massaggio prostatico in associazione con l'antibioticoterapia resta ancora da dimostrare anche se ancora consigliato in ambito urologico. Per quanto riguarda, infine, le infiltrazioni di antibiotici in prostata le linee guida sostengono che non ci sono evidenze sufficienti per raccomandarlo.

**Prostatite cronica abatterica/ dolore pelvico cronico (Classe III a/b NIH)**

La prostatite cronica abatterica o dolore pelvico cronico rappresenta ad oggi un importante banco di prova per il clinico, soprattutto per la scarsa efficacia dei trattamenti e per la scarsa compliance del paziente ai trattamenti stessi, viste le numerose recidive sintomatiche. Un aiuto importante per la decisione terapeutica è rappresentato

dall'UPOINT. Lo strumento clinico UPOINT rappresenta oggi un nuovo sistema di classificazione del paziente per un trattamento ragionato e personalizzato sul singolo paziente stesso.

È formato da 7 domini:

**U** = Urinario

**P** = Psicologico

**O** = Organo-specifico

**I** = Infezione

**N** = Neurologico

**T** = Tensione o dolorabilità

**S** = Sessualità

Ogni paziente viene valutato con questo questionario che assegna ad ognuno un dominio prevalente. Ad ogni dominio prevalente si associa, quindi, una terapia mirata e specifica per il singolo paziente, come espresso in questa tabella:

**Tabella 1** Summary of the current approach to clinical phenotyping and therapy of men with an established diagnosis of IC/BPS

Domain	Diagnosis	Preferred treatments
Urinary	Elevated post void residual	Alpha blockers
	Bothersome urinary symptoms	Dietary changes, fluid restriction
	Antimuscarinics	
	Neuromodulation	
	Botox (if man willing to catheterize)	
Psychosocial	Depression, catastrophizing	Referral for therapy and stress reduction
Organ specific	Pain linked to voiding cycle	Quercetin
	Amitriptyline	
	Pain relieved with intravesical lidocaine	Intravesical therapies
	Hunner's ulcers	Fulguration
	Oral cyclosporine	
Infection	Urine culture	Antibiotic based on culture and sensitivities
Neurologic	Pain outside pelvis	Neuroleptic medication
Systemic	Associated syndromes (e.g., fibromyalgia)	
Tenderness pelvic muscles	Muscle spasm and trigger points	Pelvic floor physical therapy
		Stress reduction
		Trigger point injection

Multimodal treatment with therapies given concurrently is our preferred approach.

(tabella: Hans C. Arora, Daniel A. Shoskes. *The enigma of men with interstitial cystitis/bladder pain syndrome*. *Transl Androl Urol*. 2015 Dec;4(6):668-76)

Sulla base di questo strumento si possono raccomandare trattamenti specifici ed effettivamente efficaci. Per quanto riguarda il trattamento specifico della prostatite cronica abatterica (Classe NIH III a/b), abbiamo oggi a disposizione molti schemi terapeutici o combinazione degli stessi. Negli ultimi anni, però, abbiamo fatto alcune riflessioni importanti che hanno portato le linee guida internazionali a focalizzarsi su specifici aspetti.

Le motivazioni sono state le seguenti:

1. necessità di miglioramento dell'*antibiotic stewardship* (riduzione dell'uso sconsiderato degli antibiotici a causa delle resistenze batteriche). Osservazione comune dell'inefficacia dell'antibioticoterapia in questa tipologia di pazienti
2. ruolo importante e supportato da sempre maggiori evidenze cliniche e di letteratura della fitoterapia/nutraceutica.

**Prostatite cronica abatterica: schemi di trattamento proposti (Classe III NIH)**

Terapia	Durata	Antibiotico	Antibiotico
FANS	<4-6 settimane	Riportata sul dolore	Effetti collaterali frequenti
Alfa-litici	in modo continuativo	Sui LUTS	Risultati non univoci per l'eterogenicità degli studi riportati
Antibioticoterapia	4-6 settimane	Lieve sul dolore; mediata dall'effetto su IL-8 dei fluorochinoloni	Da evitare nell'ottica dell'antibiotic stewardship
5-alfa-reduttasi	6 mesi	Non dimostrata	Da non raccomandare
Pregabalin	6 settimane	Non dimostrata	Da non raccomandare
Pentosano polisolfostere	in modo continuativo	Dimostrata rispetto al placebo	Unico studio clinico
Miorilassanti o associazione con alfa-litici o FANS	in modo continuativo	Non dimostrata rispetto alla sola terapia con FANS o alfa-litici	

**Ruolo della fitoterapia e/o nutraceutica**

Recenti studi, di livello metodologico elevato, hanno dimostrato come

l'estratto di polline è in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da prostatite cronica NIH III A (infiammatoria).

Gli effetti sono stati notati sia sulla qualità di vita che sul dominio dolore<sup>[9]</sup>. Altri gruppi hanno dimostrato come l'associazione tra l'estratto di polline e le vitamine del gruppo B è superiore ai FANS nel trattamento del dolore in questa categoria di pazienti a fronte di minori effetti collaterali<sup>[10]</sup>.

Questi studi hanno portato ad un livello elevato di evidenza tanto che questi prodotti sono stati inseriti e raccomandati nelle linee guida EAU<sup>[11-12]</sup>.

#### **Prostatite asintomatica (Classe IV NIH)**

La prostatite di classe IV per definizione è asintomatica ma alcune evidenze suggeriscono che l'infiammazione prostatica può essere un fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione delle patologie prostatiche benigne o maligne. Molte evidenze presenti in letteratura di-

mostrano come la flogosi prostatica è un fattore di progressione per la patologia benigna stessa (IPB) e per la progressione dei sintomi<sup>[13]</sup>. Una recente metanalisi di Perletti et al ha inoltre dimostrato come l'infiammazione prostatica è un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie maligne della prostata stessa e pertanto deve essere presa in seria considerazione<sup>[14]</sup>. Sebbene queste relazioni siano bene assodate, d'altra parte non abbiamo sicure evidenze che il trattamento della flogosi prostatica possa evitare lo sviluppo di patologie oncologiche prostatiche. Per quanto riguarda, invece, il ruolo del trattamento della flogosi associata ad IPB nella prevenzione della progressione della malattia e delle complicanze, abbiamo evidenze importanti che devono essere prese in considerazione nella pratica clinica di ogni giorno<sup>[15]</sup>.

#### **Bibliografia essenziale**

1. EAU Guidelines on Urological Infections 2018. <http://uroweb.org/guidelines/>
2. Raccomandazioni SIU - UTI 2015
3. Cohen JM, Fagin AP, Hariton E et al. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e41941.
4. Rees J, Abrahams M, Doble A, Cooper A; Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int.* 2015;116(4):509-25.

5. Cai T, Mazzoli S, Bechi A, Addonisio P, Mondaini N, Pagliai RC, Bartoletti R. *Serenoa repens* associated with *Urtica dioica* (ProstaMEV) and curcumin and quercetin (FlogMEV) extracts are able to improve the efficacy of prulifloxacin in bacterial prostatitis patients: results from a prospective randomised study. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(6):549-53.
6. Cai T, Tiscione D, Gallelli L, Verze P, Palmieri A, Mirone V, Bartoletti R, Malossini G. *Serenoa repens* associated with selenium and lycopene extract and bromelain and methylsulfonylmethane extract are able to improve the efficacy of levofloxacin in chronic bacterial prostatitis patients. *Arch Ital Urol Androl.* 2016;88(3):177-182.
7. Magri V, Montanari E, Škerk V, Markotić, A, Marras E, Restelli A, Naber KG, Perletti G. Fluoroquinolone-macrolide combination therapy for chronic bacterial prostatitis: retrospective analysis of pathogen eradication rates, inflammatory findings and sexual dysfunction. *Asian J Androl.* 2011;13(6):819-27.
8. Mikuniya T, Kato Y, Ida T, Maebashi K, Monden K, Kariyama R, Kumon H. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms with a combination of fluoroquinolones and fosfomycin in a rat urinary tract infection model. *J Infect Chemother.* 2007;13(5):285-90.
9. Wagenlehner FM, Schneider H, Ludwig M, Schnitker J, Brähler E, Weidner W. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol.* 2009;56(3):544-51.
10. Cai T, Wagenlehner FM, Luciani LG, Tiscione D, Malossini G, Verze P, Mirone V, Bartoletti R. Pollen extract in association with vitamins provides early pain relief in patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Exp Ther Med.* 2014;8(4):1032-1038.
11. Cai T, Verze P, La Rocca R, Anceschi U, De Nunzio C, Mirone V. The role of flower pollen extract in managing patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a comprehensive analysis of all published clinical trials. *BMC Urol.* 2017;17(1):32.
12. EAU guidelines on Chronic pelvic pain. <http://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/#5>
13. Taoka R, Kakehi Y. The influence of asymptomatic inflammatory prostatitis on the onset and progression of lower urinary tract symptoms in men with histologic benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol.* 2017 Jul;4(3):158-163.
14. Perletti G, Monti E, Magri V, Cai T, Cleves A, Trinchieri A, Montanari E. The association between prostatitis and prostate cancer. Systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl.* 2017 Dec 31;89(4):259-265.
15. Latil A, Pétrissans MT, Rouquet J, Robert G, de la Taille A. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon® 160mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2015 Dec;75(16):1857-67.