

# Nuovi approcci terapeutici per il controllo del dolore pelvico cronico



*Dott.ssa E. Lamanna  
Dirigente Medico U.O. Urologia  
Ospedale S. Maria delle Croci- Ravenna  
AUSL Romagna*

# Dolore pelvico cronico

Sindrome caratterizzata principalmente da dolore in sede pelvica e/o perineale, che può interessare sia l'uomo che la donna a seconda dello stimolo flogogeno che lo causa, ed è accompagnato quasi sempre da sintomi che coinvolgono le basse vie urinarie, l'attività sessuale, l'apparato genitale, l'apparato gastrointestinale.



## EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain

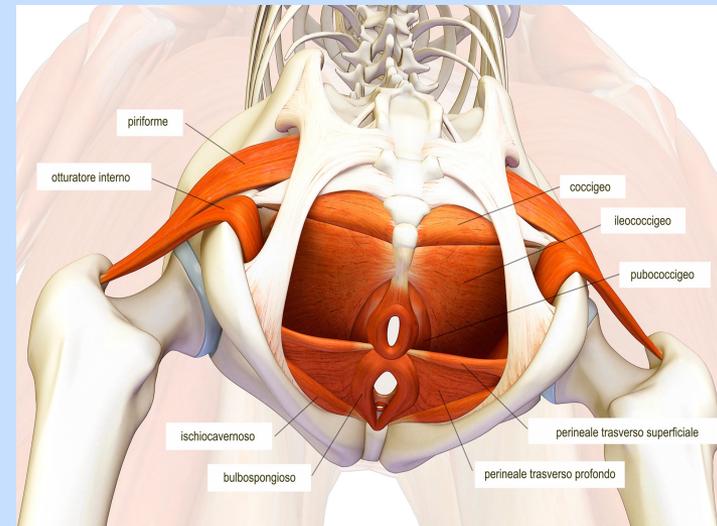
### Definition of chronic pelvic pain (CPP)

Chronic pelvic pain is chronic or persistent pain perceived\* in structures related to the pelvis of either men or women. It is often associated with negative cognitive, behavioural, sexual and emotional consequences as well as with symptoms suggestive of lower urinary tract, sexual, bowel, pelvic floor or gynaecological dysfunction.



- Il PAVIMENTO PELVICO è un'area MUSCOLARE
- CIRCONDA E SOSTIENE l'uretra, la vescica e la vagina nella donna e la prostata nell'uomo fino ad estendersi all'apparato ano-rettale

I pazienti affetti da **Sindrome del Dolore pelvico cronico** riferiscono, oltre al dolore, anche sintomi relativi a **disfunzione urinaria, ginecologica, colo-proctologica..** Possono essere pertanto presenti anche difficoltà alla minzione, stipsi o costipazione, disfunzioni sessuali.



#### A COSA E' DOVUTO IL DOLORE PELVICO?

L'alterazione comune è un ipertono involontario dei muscoli del pavimento pelvico, solitamente come risposta difensiva della pelvi a uno stimolo FLOGOGENO (causa iniziale che dà l'avvio al circolo vizioso).

- Vulvodina e vestibolodinia, prostatite cronica e prostatodinia, cistite abatterica, sindrome della vescica dolorosa, sindrome uretrale, dispareunia (rapporto sessuale doloroso), sindrome dell'elevatore dell'ano... sono tutti nomi dati ai sintomi che rientrano nella grande famiglia del **DOLORE PELVICO CRONICO**.



## Épidémiologie et aspects économiques des douleurs pelvipérinéales chroniques

### Chronic pelvic pain: Epidemiology and economic impact

L. Sibert<sup>a</sup>,  , J. Rigaud<sup>b</sup>, D. Delavierre<sup>c</sup>, J.-J. Labat<sup>b</sup>

La prevalenza è in costante aumento.

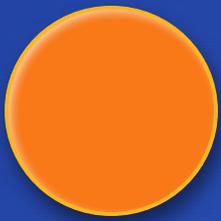
Nel 1975 10.6/100.000 casi,

Le pubblicazioni più recenti indicano una prevalenza di 239-306/100.000.

**Prevalenza donne: uomini = 9:1**

**Età maggiormente colpita: 26-50 anni**

L'impatto finanziario è paragonabile ad altre malattie croniche più frequenti,  
con costi decisamente elevati



## TERAPIA IN ACUTO



**FANS\ANTIDOLORIFICI:** farmaci sintomatici che vanno dal paracetamolo alla morfina

**ANTIBIOTICI QUANDO PROSTATITE O CISTITE DOLOROSA**

**MANTENIMENTO SINTOMATOLOGICO nel lungo periodo**

- ????????? Alcuni (pochissimi) Nutraceutici spesso adattati e non specifici come azione sul pavimento pelvico ma soprattutto senza richiami alle Linee Guida Europee.
- Riabilitazione del Pavimento Pelvico (alcuni Fisiatri Specializzati o Uro-Ginecologi Specializzati).



**OBIETTIVO** DEL MANTENIMENTO SINTOMATOLOGICO IDEALE

UN PRODOTTO CHE RISPETTI LE INDICAZIONI DELLE **LINEE GUIDA**,

UN PRODOTTO CHE AGISCA **MODULANDO L'INFIAMMAZIONE**

UN PRODOTTO CHE AGISCA SULLO **SPASMO MUSCOLARE**

UN PRODOTTO CHE EVITI LA **CRONICIZZAZIONE DEL DOLORE**

UN PRODOTTO **SENZA EFFETTI COLLATERALI** IMPORTANTI

CHE POSSA ESSERE UTILIZZATO NEL **LUNGO PERIODO** ANCHE IN **PREVENZIONE** OLTRE CHE IN ASSOCIAZIONE ALLA TERAPIA ACUTA.

# NUOVE TERAPIE



# DESCRIZIONE DEL PRODOTTO

# EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain

Qualsiasi stimolo flogogeno in zona pelvica che rende cronica un'inflammatione e provoca dolore, porta a spasmo e quindi ipertono del muscolo pelvico

## 5.2. Pharmacological management

### 5.2.1. *Drugs for chronic pelvic pain syndrome*

#### Phytotherapy

Phytotherapy applies scientific research to the practice of herbal medicine. An adequately powered placebo-controlled RCT of a pollen extract (Cernilton) showed clinically significant symptom improvement over a twelve-week period in inflammatory PPS patients (NIH Cat. IIIA) [371].

Quercetin, a polyphenolic bioflavonoid with documented antioxidant and anti-inflammatory properties, improved NIH-CPSI scores significantly in a small RCT [373]. In contrast, treatment with saw palmetto, most commonly used for benign prostatic hyperplasia, did not improve symptoms over a one-year period [368]. In a systematic review and meta-analysis, patients treated with phytotherapy were found to have significantly lower pain scores than those treated with placebo [360]. In addition, overall response rate in network meta-analysis was in favour of phytotherapy (RR: 1.6; 95% CI: 1.1-1.6).



A base di Cernilton  
e Quercetina 2 principi  
attivi consigliati dalle  
Linee Guida EAU sul  
dolore cronico pelvico

## PRINCIPALI SINTOMI CORRELATI AL DOLORE PELVICO CRONICO E RICONTRABILI SIA NELL'UOMO CHE NELLA DONNA

- Aumento della frequenza minzionale
- Difficoltà a svuotare completamente la vescica
- Dolore nei rapporti sessuali
- Urgenza minzionale
- Senso di peso vescicale/anale

### COMPRESSA DOPPIO STRATO



**FAST**

**CERNILTON**  
INFIAMMAZIONE

**MALVA**  
SPASMO

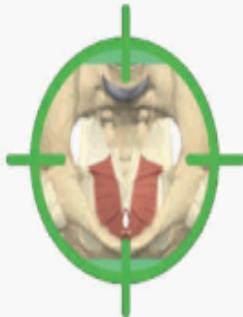
**VALERIANA**  
ANSIA



**SLOW**

**QUERCITINA**  
DOLORE

**BROMELINA**  
EDEMA



CERNILEN FLOGO è una compressa doppio strato, formulata in questo modo per un'ottimale biodisponibilità e un rilascio graduale dei singoli componenti, contenente principi attivi specifici e mirati sul pavimento pelvico e che agiscono sull'infiammazione e l'edema (stimolo flogogeno – causa), sulla componente spasmogena e ansiosa e infine PREVENGONO LA CRONICIZZAZIONE DEL DOLORE NEUROPATICO tramite inibizione del Mastocita.

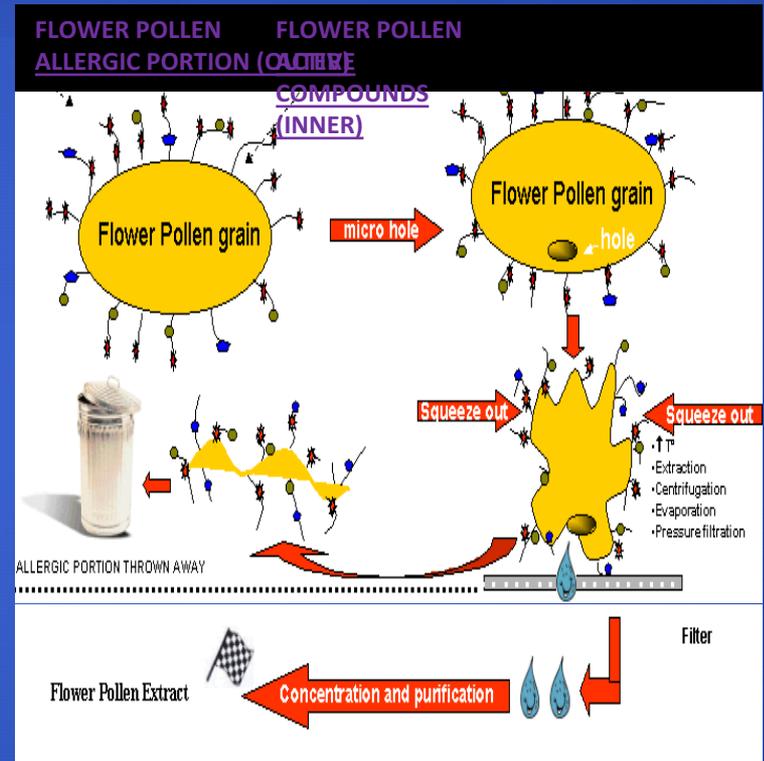


# Flower pollen extract della Graminex – CERNILTON – Graminex G63 ESTRAZIONE SENZA UTILIZZO DI SOLVENTI E PRIVO DI ALLERGENI

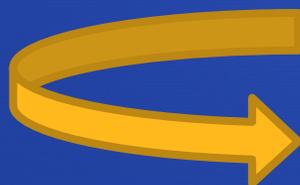
## FLOWER POLLEN EXTRACT

Estratto standardizzato di polline da fiori di SEGALE, CEREALI e FLEGLIO contenente principi attivi in frazioni idrosolubile e liposolubile nel rapporto 20:1.

IL PROCESSO ESTRATTIVO PREVEDE LA RIMOZIONE DELL'INVOLUCRO  
ESTERNO ALLERGENICO E L' ASSENZA DI SOLVENTI



L'involucro esterno allergenico viene rimosso



Fitocomplesso CERNILTON = Flower  
Pollen Extract

CERNILTON (Graminex G63) = Frazione Attiva o Principio Attivo  
Standardizzato e Titolato

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
 journal homepage: [www.europeanurology.com](http://www.europeanurology.com)

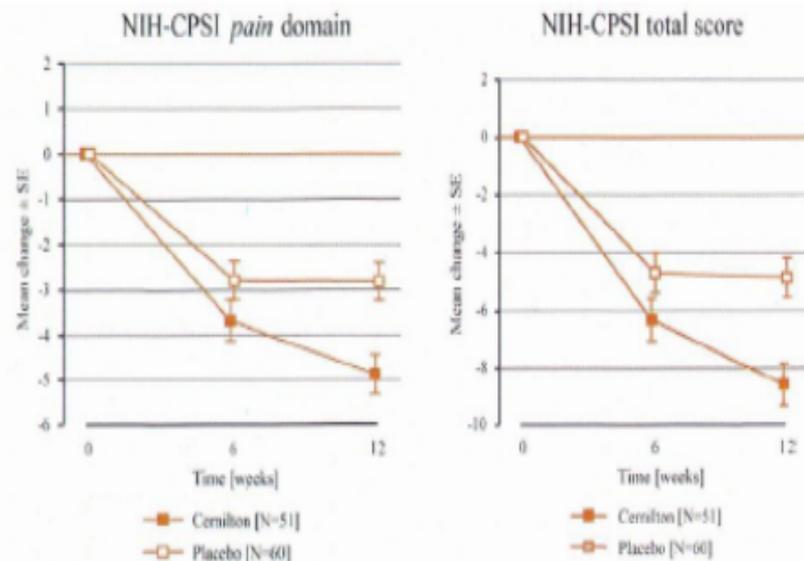


European Association of Urology



## Pelvic Pain

# 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



Riduzione del dolore (NIH-CPSI = National institute of Health- Chronic Prostatitis Symptom Index) e dei sintomi totali riferito a 6 e 12 settimane di terapia.

Fig. 2 – Mean change (plus or minus standard error [SE]) from baseline in the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) pain domain and in the NIH-CPSI total score after 6 and 12 wk of treatment with pollen extract (Cernilton group) or placebo (per-protocol group).

Contrasta efficacemente **INFIAMMAZIONE** e **DOLORE**

**GRAMINEX G63 (Cernilton)**  
(Linee Guida EAU)

Graminex G60  
Frazione Idrosolubile + Graminex GBX  
Frazione Liposolubile

Azione Sinergica tra i componenti IDRO e LIPOSOLUBILE per un più efficace passaggio all'interno dell'acino prostatico e della tonaca muscolare vescicale\*

**AZIONE ANTINFIAMMATORIA**

MARCATO EFFETTO ANTINFIAMMATORIO PER INIBIZIONE SIA DELLE LIPOSSIGENASI CHE DELLE CICLOSSIGENASI

(Suzawa K. et al. 2011)

**AZIONE ANTIDOLORIFICA**

CERNILTON MIGLIORA IL QUADRO SINTOMATOLOGICO E LA QUALITÀ DI VITA DEI PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO PELVICO

## EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain

2017

GRAMINEX G63 (Cernilton) e QUERCETINA

fitoterapici presenti nelle Linee Guida EAU e validati da Studi Scientifici Internazionali per efficacia sul mantenimento sintomatologico del Dolore Cronico Pelvico

### 5.2. Pharmacological management

#### 5.2.1. Drugs for chronic pelvic pain syndrome

##### Phytotherapy

Phytotherapy applies scientific research to the practice of herbal medicine. An adequately powered placebo-controlled RTC of a pollen extract (Cernilton) showed clinically significant symptom improvement over a twelve-week period in inflammatory PPS patients (NIH Cat. IIIA) [371]. Quercetin, a polyherbic bioflavonoid with documented antioxidant and anti-inflammatory properties, improved NIH-CPSI scores significantly in a small RCT [373]. In contrast, treatment with saw palmetto, most commonly used for benign prostatic hyperplasia, did not improve symptoms over a one-year period [369]. In a systematic review and meta-analysis, patients treated with phytotherapy were found to have significantly lower pain scores than those treated with placebo [346]. In addition, overall response rate in network meta analysis was favour of phytotherapy (RR: 1.4, 95% CI: 1.1-1.6).

371. Wagenlehner, F. M., et al. 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*, 2019, 76, 544.

373. Shedes, G.A., et al. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 1999, 54, 140.

**AZIONE DECONGESTIONANTE**

**FACILITA LO SVUOTAMENTO DELLA VESCICA**

Cernilton induce la contrazione del muscolo detrusore per attivazione dei Recettori Muscarinici M3

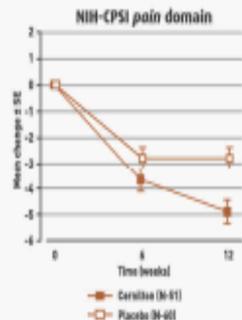
Ondevic S. et al., 1991

**RIDUCE LA RESISTENZA AL FLUSSO URINARIO**

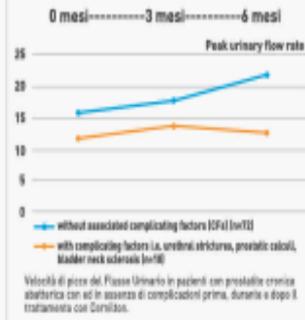
Cernilton induce il rilassamento della muscolatura liscia uretrale e della parete pelvica

Kimura L. et al., 1996; Rugendorff et al., 1993

Modificato da Wagenlehner FM, Weidner W. et al. *EUROPEAN UROLOGY* 64 (2007) 644-651



Modificato da Rugendorff EW1, Weidner W et al. *Br J Urol*, 1993 Apr; 71(4):433-8



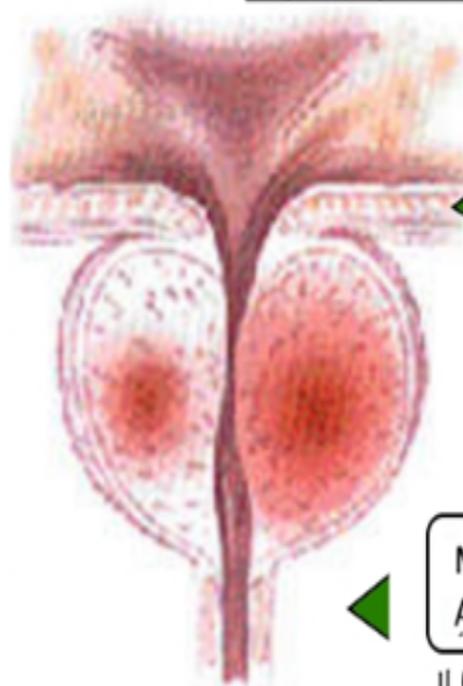
In particolare CERNILEN FLOGO contiene 2 principi attivi riportati nelle Linee Guida Europee (EAU) sul Dolore Cronico Pelvico (quelle dal 2009 al 2017, che sono le ultime): CERNILTON e QUERCETINA.

● CERNILTON ha un effetto antinfiammatorio poiché agisce sia sull'inibizione delle Ciclossigenasi che sulle Lipossigenasi (Inibizione di Prostaglandine (pro-infiammatori) e Leucotrieni (spasmodici)).

● Interviene sulla riduzione del dolore, come si evince dallo Studio di Weidner pubblicato sull'European Urology e che ha utilizzato il dosaggio presente nella nostra formulazione.

● Interviene, infine, come decongestionante delle vie urinarie favorendo il miglioramento del flusso urinario (aumento del Qmax) come si evince dallo studio sotto riportato di Rugendorff.

Rugendorff EW et al. Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia. Br J Urol 1993 Apr; 71(4): 433-38



CERNILTON  
AZIONE SULLA  
MUSCOLATURA LISCIA

CERNILTON  
AZIONE ANTINFIAMMATORIA

Inibizione dell'attività degli enzimi  
Ciclossigenasi e 5-Lipossigenasi,  
con conseguente riduzione dose-  
dipendente della biosintesi di  
prostaglandine e di leucotrieni

FACILITATO  
SVUOTAMENTO  
DELLA VESCICA

MINORE RESISTENZA  
AL FLUSSO URINARIO

Il **CERNILTON**  
induce il RILASCIO della  
MUSCOLATURA LISCIA URETRALE  
e DELLA PARETE PELVICA  
(Azione ANTIADRENERGICA)

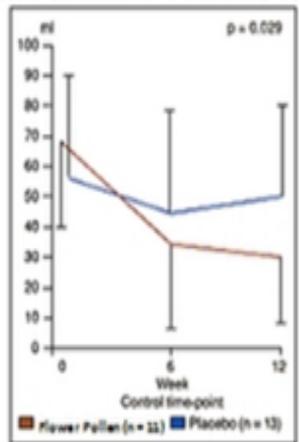
*Onodera S. et al. 1991*  
*Kimura I. et al. 1986*

**MALVA**  
AZIONE ANTIDOLORIFICA  
AZIONE ANTISPASMODICA  
a livello prostatico e sulla  
muscolatura liscia

**Il CERNILTON**  
induce la **CONTRAZIONE** del  
**MUSCOLO DETRUSORE** per  
attivazione dei recettori  
Muscarinici

*Onodera, S., Yoshinaga, M., Takenaga, K. et al.*  
Effects of Cernitin extract (CN-009) on the  
isolated bladder smooth muscles and the  
intravesical pressure.  
*Nippon Yakurigaku Zasshi. 1991;97:267-276.*

**Volume urinario residuo ridotto**



Andamento del volume urinario  
residuo (ml). Riduzione  
significativamente differente e  
ridotto del volume urinario  
residuo in seguito a trattamentno  
con flower pollen extract.  
*Mod. da Becker H., Urologe 1991.*

Anti-Inflammatory, Anti-Osteoclastogenic and Antioxidant Effects  
of Malva sylvestris Extract and Fractions: In Vitro and In Vivo Studies

*Bruna Benso et al.*

Published: September 19, 2016 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0162728>

La **QUERCETINA** interviene come antinfiammatorio e antidolorifico pelvico e in particolare agendo sulla degranulazione delle **Mast-Cellule** evita la cronicizzazione del dolore e modula la frequenza e intensità del dolore neuropatico (molto importante per evitare/modulare la cronicità del dolore pelvico.)

## 5.2. Pharmacological management

### 5.2.1. Drugs for chronic pelvic pain syndrome

#### Phytotherapy

Phytotherapy applies scientific research to the practice of herbal medicine. An adequately powered placebo-controlled RCT of a pollen extract (**Cambridge**) showed clinically significant symptom improvement over a twelve-week period in inflammatory PPS patients (NH Cat. 8A) [17].

**Quercetin** is a polyphenolic flavonoid with documented antioxidant and anti-inflammatory properties, improved NHI-QPDS scores significantly in a small RCT [22]. In contrast, treatment with saw palmetto, most commonly used for benign prostatic hyperplasia, did not improve symptoms over a one-year period [23]. In a systematic review and meta-analysis, patients treated with phytotherapy were found to have significantly lower pain scores than those treated with placebo [24]. In addition, overall response rate in network meta-analysis was in favour of phytotherapy (RR 1.6, 95% CI 1.1-2.4).

[17] Bagnardi, T.B., et al. A pollen extract (Cambridge) in patients with inflammatory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *PLoS One*. 2016; 11(8):1-9.

[22] Doolan, S.A., et al. Quercetin in overactive bladder: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *BJO*. 2010; 12(1):1-6.

LA QUERCETINA INDUCE UNA RIDUZIONE DIRETTA DELL'IPERATTIVITÀ MASTOCITARIA

Modificato da Wang Z, Zhang B, Anadi S, Srivastavopoulou N, Butcher A, et al. (2012)

Quercetin Is More Effective than Cromoglycolin in Blocking Human Mast Cell Cytokine Release and Inhibits Contact Dermatitis and Photosensitivity in Humans

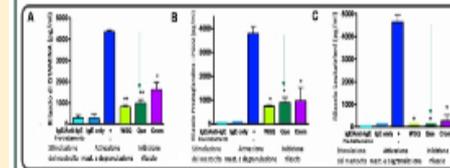


Figure 1. Quercetin and cromoglycolin deposition of MCHC released by 1000 cells. Cells were treated with 100 μg/ml of Q or C for 15 min and released cytokines were measured. IL-1, IL-4, IL-6, TNF-α were measured. \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001. # p < 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.001. Q: Quercetin; C: Cromoglycolin; MCHC: Mast Cell Histamine Releasing Cell; IL: Interleukin; TNF: Tumor Necrosis Factor.

British Journal of Pharmacology (2006) 148, 203-211 © 2006 Taylor Publishing Group. All rights reserved 0007-1188/06 \$30.00  
www.tandf.co.uk

Regulation of IL-1-induced selective IL-6 release from human mast cells and inhibition by quercetin



NGF, QUANDO INVIESTE LE FIBRE DEL DOLORE, MOLTIPLICA NUMERICAMENTE LE TERMINAZIONI NERVOSI CON CONSEGUENTE IPERSENSIBILITÀ AGLI STIMOLI DOLOROSI (IL DOLORE DA ACUTO O NOCICETTIVO SI TRASFORMA IN CRONICO O NEUROPATICO. LA QUERCETINA QUINDI PREVIENE O MODULA LA CRONICIZZAZIONE DELL'INFIAMMAZIONE!!!

Contrasta efficacemente **EDEMA**, **SPASMO** e **ANSIA**

### BROMELINA 150 mg

Dosaggio ottimale per un'efficace  
**AZIONE ANTIEDEMIGENA**  
ed **ANTINFIAMMATORIA**

*Bromelain Treatment Decreases Neutrophil Migration to Sites of Inflammation.*  
Davies, Fitzhugh M.D., et al. Clin Immunol. 2008 July; 128(3): 44-74.

### MALVA 100 mg

**AZIONE**  
**ANTISPASMODICA**

- Nel tratto urinario l'alto contenuto di Mucillagini della Malva svolge un'azione antispasmodica distendendo le pareti ureterali.
- La Malva è utile nelle infiammazioni delle mucose poiché forma uno strato protettivo che protegge le mucose dalle irritazioni.
- La Malva è anche un valido regolatore intestinale.

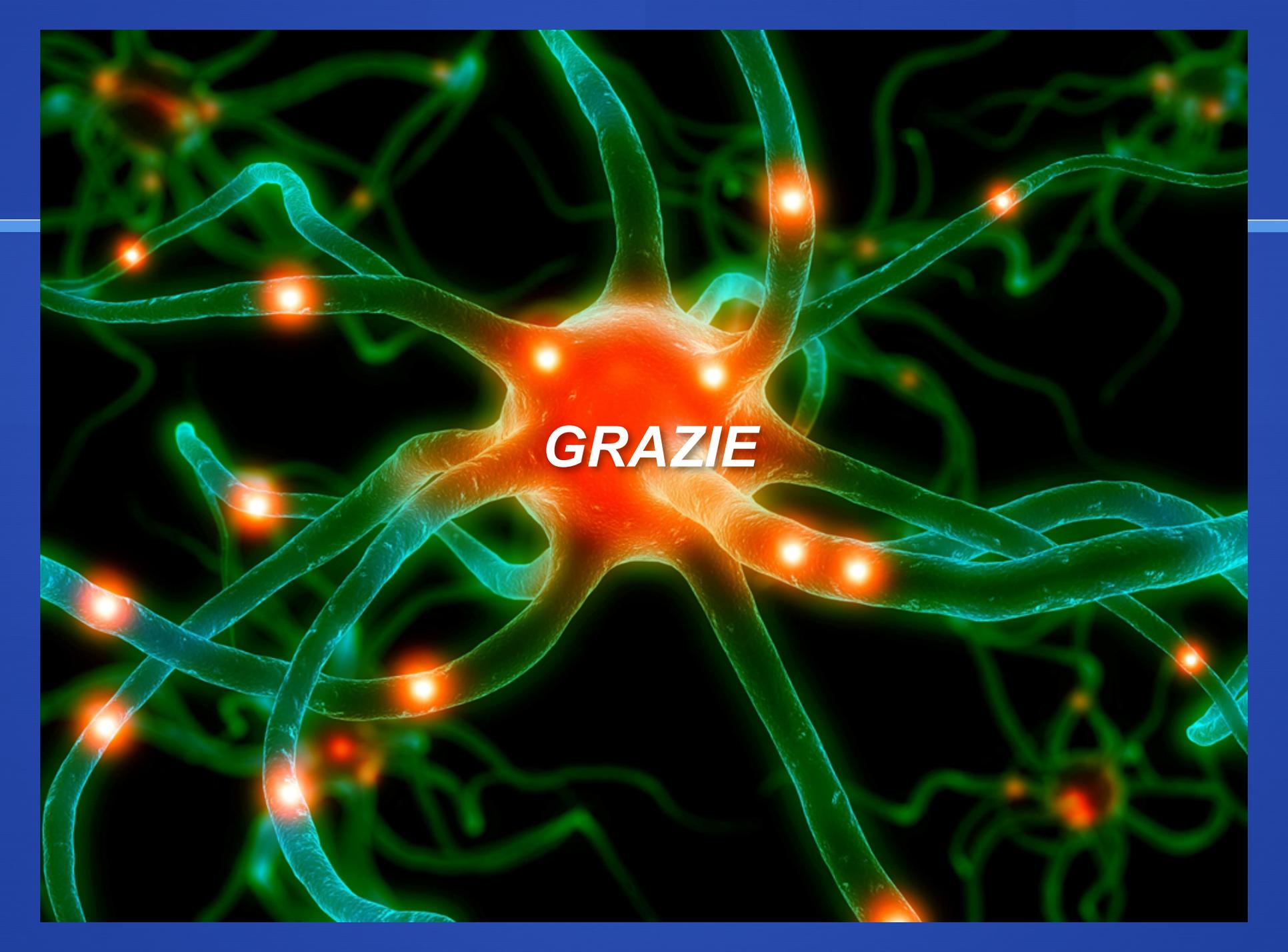
### VALERIANA 50 mg

**AZIONE**  
**ANSIOLITICA**

- La Valeriana è una valida alternativa agli ansiolitici e agli psicofarmaci.
- Le proprietà di questo fitoterapico sono da attribuire a diversi principi attivi in esso contenuti come i valepotriati e l'acido valerico, che hanno dimostrato importanti proprietà antidepressive su SNC e/o spasmotiche.

- La **BROMELINA**, ad un dosaggio molto alto (ben 150 mg – 2400 GDU) non solo coadiuva l'azione della **Quercetina** sulla componente infiammatoria (poiché agisce sulla mobilità dei neutrofili) ma è anche e soprattutto un'efficace antiedemigeno! (**BROMELINA** è anche un mucolitico).
- Sulla componente spasmogena e l'ipertono dei muscoli pelvici, **Cernilen Flogo** interviene sia sull'inibizione leucotrenica con il **Cernilton** e la **Quercetina**, che con la **MALVA**, le cui mucillagini hanno note proprietà lenitive.
- E infine questi pazienti sono frequentemente ansiosi per lo stato sintomatologico e la cronicità della loro patologia: la **VALERIANA** ha un ottimo effetto sedativo naturale anche nel lungo periodo.



A stylized, glowing neuron with a central orange-red cell body and numerous green, branching dendrites and axons. The neuron is set against a dark background with other faint, glowing neurons. The word "GRAZIE" is written in white, bold, italicized capital letters across the center of the neuron's cell body.

***GRAZIE***