

# CENTRO DI FITOTERAPIA AOU CAREGGI

## *Serenoa repens* sotto la lente del CERFIT

*Allo studio la sicurezza di questa pianta, comunemente utilizzata nel trattamento dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna sotto forma sia di farmaci che in integratori alimentari. Primi dati e considerazioni generali*

**N**ota anche come 'Saw Palmetto', *Serenoa repens* (SR) è un albero nano che cresce negli Stati Uniti subtropicali e sudorientali. I costituenti attivi, estratti dal frutto maturo essiccato, sono attualmente utilizzati per il trattamento dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna sotto forma sia di farmaci che di integratori alimentari (dose media 160–320mg). Poiché molti di questi prodotti sono venduti senza prescrizione medica, è difficile determinare il numero di soggetti che li assumono regolarmente, ma si stima che negli Stati Uniti il numero dei consumatori adulti abituali sia di circa 2,5 milioni.

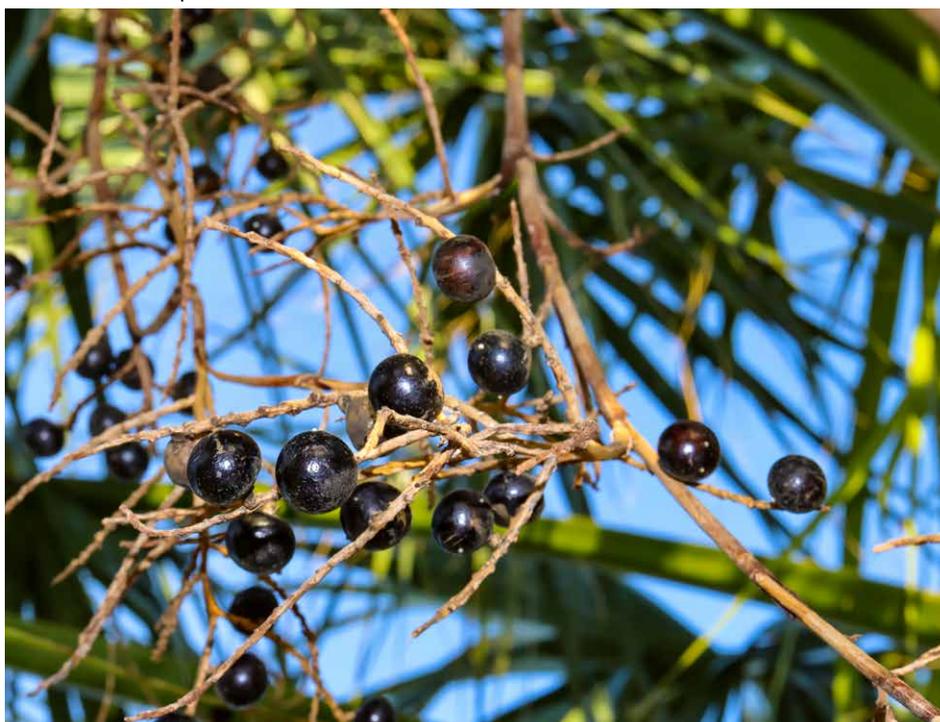
### **Il primo case report**

Dopo aver raccolto e segnalato una sospetta reazione avversa da *Serenoa repens*, rappresentata da un caso di disfunzione erettile (DE) in un utilizzatore di una preparazione galenica prescritta per i disturbi prostatici, abbiamo approfondito la questione analizzando la

Bacche di *Serenoa repens*

letteratura e pubblicando il relativo case report (Gallo, 2022).

Secondo una revisione Cochrane la somministrazione per più di 6 mesi dell'estratto di *Serenoa* non è superiore al placebo nel ridurre i sintomi del tratto urinario inferiore, ma un'altra revisione sistematica ha dimostrato che l'estratto di *Serenoa* è efficace nell'alleviare la sintomatologia dell'ipertrofia prostatica benigna rispetto all'estratto di SR placebo. Nella pratica clinica è segnalata l'insorgenza di eventi avversi, quali eiaculazione, disfunzione erettile e perdita di libido. Nel caso specifico abbiamo descritto la comparsa di DE in un uomo che aveva assunto una preparazione galenica, riscontrando anche una riduzione totale del testosterone. Dopo 2 mesi di terapia il paziente ha notato un miglioramento della sintomatologia con un solo risveglio per notte, ma dopo alcuni mesi il trattamento è stato interrotto a causa dell'insorgenza della disfunzione erettile. Le visite andrologiche hanno confermato osteopenia/osteoporosi e ipogonadismo primario. Il trattamento per 5 mesi con gel di testosterone e per 11 mesi con iniezioni



### **CERFIT**

AOU Careggi, Via delle Oblate, 4  
50141 Firenze  
Padiglione 28a, Ponte Nuovo  
"Mario Fiori"  
tel. 055 794 9220/9635/6824  
Prenotazioni visite: CUP Metropolitan  
055 545454

di testosterone ha riportato il livello di testosterone nella norma e il paziente ha riferito la risoluzione del disturbo erettile. Questo caso clinico ha evidenziato una potenziale associazione tra l'assunzione di Serenoa e l'insorgenza di DE, un evento avverso neuroendocrino che potrebbe essere spiegato dalla farmacodinamica della pianta. Considerando che la relazione causale tra il trattamento con Serenoa e la disfunzione erettile è ancora poco studiata e che gli estratti di questa pianta sono venduti anche senza prescrizione medica, era per noi obbligatorio migliorarne il profilo di sicurezza.

### Gli altri studi

Dopo questo case report su SR abbiamo promosso altri studi per valutarne la sicurezza d'uso, consapevoli che i prodotti contenenti SR sono generalmente ben tollerati e presentano controindicazioni specifiche in caso di ipersensibilità e malattie epatiche. Gli effetti avversi minori sono legati prevalentemente al sistema gastrointestinale, soprattutto se assunti a stomaco vuoto.

Abbiamo rivolto la nostra attenzione verso due filoni di ricerca: a) una indagine su tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse alla Serenoa a livello mondiale e b) approfondimento dei casi di specifiche disfunzioni sessuali correlabili all'assunzione di Serenoa.

In collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e le Università di Firenze, Bologna e Verona, il Centro di Riferimento Regionale in Fitoterapia (CERFIT) ha promosso uno studio specifico sulla sicurezza dei prodotti contenenti SR con un'analisi retrospettiva a livello mondiale dei moduli di segnalazione di farmaco e fitovigilanza di sospette reazioni avverse raccolti fino al 31 gennaio 2022. Sono stati analizzati 1.810 moduli di segnalazione provenienti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (AIFA), dal Sistema Italiano di Fitovigilanza

(ISS), dal database di Farmacovigilanza dell'Organizzazione mondiale della Sanità (VigiBase) e dal Sistema di segnalazione Eventi Avversi (CAERS) del Center for Food Safety and Applied Nutrition degli Stati Uniti (FDA).

I dati sono stati sintetizzati in una pubblicazione scientifica (Crescioli, 2023): il 92% degli utilizzatori erano maschi con un'età media di 69 anni e il 44% delle reazioni avverse segnalate è stato definito grave. Colpisce il dato che una dose giornaliera più elevata di SR ( $\geq 320\text{mg}$ ) sia stata associata a un rischio inferiore di segnalazione di sospetta reazione avversa grave rispetto ai dosaggi inferiori, ma ciò è probabilmente dovuto al fatto che, nel nostro campione, la maggior parte dei prodotti ad alta concentrazione di SR erano farmaci soggetti a prescrizione, utilizzati sotto controllo medico e per periodi di tempo brevi. Al contrario gli integratori alimentari - che generalmente contengono una quantità minore di SR ( $<160\text{mg}$ ) e sono spesso associati ad altri composti attivi - sono auto-prescritti e utilizzati senza controllo medico, anche per lunghi periodi di tempo.

Questa considerazione è confermata dall'evidenza di un rischio più elevato di reazioni avverse gravi nei consumatori di integratori alimentari rispetto a quelli esposti a farmaci (OR: 1,60 [IC 95%: 1,20-2,15]). La probabilità di riscontrare una reazione avversa grave risulta più elevata anche nei soggetti esposti a prodotti concomitanti (OR: 1,55 [IC 95%: 1,15-2,08]), a più di 4 composti attivi (OR: 4,38 [IC 95%: 3,21-5,99]) e a trattamento superiore a 14 giorni (OR: 1,89 [IC 95%: 1,10-3, 22]).

È dunque importante prestare attenzione quando si assumono prodotti contenenti SR, in particolare in concomitanza con altri farmaci e/o integratori, e che i consumatori consultino gli operatori sanitari (medico di base e farmacista comunitario) prima di assumere integratori contenenti SR,

## Bibliografia

Crescioli G, Maggini V, Raschi E, et al. Suspected adverse reactions to medications and food supplements containing Serenoa repens: A worldwide analysis of pharmacovigilance and phytovigilance spontaneous reports. *Phytother Res.* 2023 Jul 18. doi: 10.1002/ptr.7960.

Gallo E, Maggini V, Lombardi N, et al. Serenoa repens induced erectile dysfunction: Underdiagnosis and phytovigilance. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 May;88(5):2441-2443. doi: 10.1111/bcp.15129.

Maggini V. Fitovigilanza CERFIT: il punto della situazione su Serenoa repens *Fitoterapia*33, settembre 2023.

soprattutto se stanno assumendo altri farmaci o hanno patologie concomitanti. Questo studio migliora la consapevolezza sulla sicurezza di questi prodotti e suggerisce la necessità di un ulteriore aggiornamento delle revisioni periodiche da parte delle agenzie di regolamentazione nazionali e internazionali (Maggini, 2023).

### Disturbi della sfera sessuale

Contemporaneamente alla ricerca sulle segnalazioni a livello mondiale il CERFIT ha attivato uno specifico osservatorio clinico per pazienti che riferiscono disturbi della sfera sessuale e genitale correlabili all'uso di SR. Il gruppo di lavoro ad hoc si avvale anche di esperti in ambito urologico e psichiatrico e prevede l'esame di singoli casi clinici, discussione e descrizione in un report scientifico per valutarne entità e grado di imputabilità. I disturbi osservati sono particolarmente simili a quelli della sindrome post-finasteride, con meccanismi biologici non ancora ben chiari ma probabilmente riconducibili all'inibizione della  $5\alpha$ -reduttasi, con riduzione della sintesi dei neurosteroidi cerebrali e ricadute su umore, memoria/concentrazione e libido. In alcuni pazienti i disturbi sono risultati gravi e spesso perdurano per lunghi periodi. I casi di nostra osservazione sono in aumento; chi volesse segnalare di nuovi può rivolgersi direttamente al CERFIT.

*Fabio Firenzuoli  
Valentina Maggini  
Eugenia Gallo  
Vittorio Mascherini  
Niccolò Firenzuoli  
Bernardo Firenzuoli*

Tabella 1 – Le reazioni nei vari distretti

DISTRETTO	%	DISTURBI
Apparato digerente	20	Diarrea, nausea, dolori, dispepsia
Neuro-psichiatrico	13	Vertigini, cefalea, confusione mentale, ansia, agitazione, depressione
Cute e annessi	11	Prurito, rash, disidrosi, orticaria
Sistemic	9	Stanchezza, malessere
Apparato respiratorio	3-4	Dispnea, tosse, epistassi
Apparato riproduttivo		Ginecomastia, disfunzione erettile, riduzione libido, alterazioni testicoli
Apparato cardiocircolatorio	3-4	Palpitazioni, tachicardia, aritmie
Apparato muscoloscheletrico	3	Mialgie, dolori articolari, spasmi muscolari