



Dolore Pelvico Cronico femminile
Position Paper AIUG

COMMISSIONE SCIENTIFICA

M. Cervigni - M. Torella - M. Frigerio - S. Manodoro - M. Barba -F. Natale

GENNAIO 2025



Position Paper

Premesse ed obiettivi

Il Dolore Pelvico Cronico (DPC) femminile è definito come dolore percepito, non ciclico, proveniente dalla regione pelvica, che in genere dura più di 6 mesi ed ha spesso un impatto negativo sulla sfera cognitiva, comportamentale, sessuale ed emotiva. Può inoltre associarsi a sintomi suggestivi di disfunzione del basso tratto urinario, sessuale, intestinale, miofasciale o ginecologica¹.

E' una problematica emergente: si stima che il DPC colpisca il 26% della popolazione femminile mondiale^{1,2,3}, con una prevalenza doppia nelle donne rispetto agli uomini^{4,5}. Rappresenta l'indicazione del 10% di tutte le visite ginecologiche, del 40% delle laparoscopie e del 12% delle isterectomie negli Stati Uniti^{6,7}, con costi economici stimati a 5,8 miliardi di dollari nel 2020⁸. Se si considerano invece le condizioni associate al DPC, i costi stimati superano i 289 miliardi di dollari⁹.

La definizione eziologica del DPC è complessa, e in circa il 50% dei casi coesistono contemporaneamente più fattori: ginecologici, urologici, gastrointestinali, muscolo-scheletrici e psicosociali. Inoltre, quasi la metà delle donne che cercano assistenza per questa condizione riferisce una storia di traumi sessuali, fisici o emotivi, e circa un terzo di esse è positiva ai test di screening per il disturbo post-traumatico da stress¹⁰.

Pertanto, è facilmente intuibile la complessità clinica e la difficoltà richiesta nella valutazione e nel trattamento di queste pazienti. Inoltre, molti trattamenti per il DPC non sono supportati da evidenze scientifiche di alta qualità. In aggiunta, l'argomento del DPC è ampio e non si conforma facilmente ai metodi di una revisione sistematica o di una meta-analisi.

Tuttavia, oggi c'è una maggiore comprensione dei fattori che influenzano lo sviluppo di DPC e stanno emergendo raccomandazioni consensuali per la valutazione e la gestione delle pazienti con DPC^{1, 11, 12, 13, 14, 15}.

L'obiettivo di questo position paper è di riassumere le evidenze e raccomandazioni disponibili e fornire un approccio condiviso per la valutazione e il trattamento delle pazienti con DPC su scala nazionale e regionale.



Cause Urologiche di dolore pelvico cronico

Cistite Interstiziale/Bladder Pain Syndrome (IC/BPS)

La Cistite Interstiziale o Sindrome della vescica dolorosa/ (IC/PBS) originariamente descritta dall'International Continence Society (ICS) come Painful Bladder Syndrome, è stata recentemente definita più precisamente come Bladder Pain Syndrome (BPS/IC) secondo l'European/international Society for the Study Interstitial Cystitis (ESSIC)¹⁶. E' una sindrome caratterizzata da una triade sintomatologica di urgenza, frequenza e dolore nella vescica e/o nella pelvi, dopo aver escluso malattie confondibili. La IC/BPS è associata ad un disturbo del pavimento pelvico che si verifica principalmente 65-70% delle donne. Questa Sindrome colpisce eminentemente il sesso femminile in un rapporto di 8 a 2 rispetto al sesso maschile. Numerosi studi hanno identificato questa patologia come una delle principali cause di dolore pelvico cronico (CPP)^{17 18 19 20 21 22}.

Una diagnosi errata o ritardata portano ad ritardo diagnostico e a trattamenti inefficaci che determinano una iperattivazione cronica di tipo neuropatico. Attualmente la IC/BPS è considerata una diagnosi di esclusione perché la sua eziologia non è ancora del tutto nota e le caratteristiche cliniche variano da paziente a paziente. La minzione spesso allevia i tipici sintomi di dolore, pressione o fastidio che coinvolgono l'area pelvica. I sintomi devono essere presenti per non meno di 6 mesi, ovviamente in assenza di infezione del tratto urinario (UTI). Il riconoscimento precoce della IC/BPS è molto importante perché i sintomi sono piuttosto invalidanti, influenzano la qualità della vita e portano i pazienti a essere visitati da una varietà di specialisti (solitamente tra cinque e sette volte in un periodo di 3-5 anni). La sindrome è anche esacerbata dall'elevata incidenza di altre comorbidità tra cui: Sindrome dell'intestino irritabile (IBS), Morbo di Chron (MC), Lupus Eritematoso Sistemico (LES), sindrome di Sjögren, sindrome da stanchezza cronica (CFS), fibromialgia (FM) allergie, asma, dermatite atopica^{23 24 25 26 27}. La vulvodinia può essere presente nel 30-35% dei casi, così come l'endometriosi nel 45-65% delle donne con dolore pelvico di origine vescicale.

Sindromi non vescicali (SNV)

Le pazienti con IC/BPS hanno maggiori probabilità rispetto ai controlli di avere sindromi correlate al dolore che manifestano sintomi oltre la vescica. Warren et al. hanno dimostrato che un numero significativamente maggiore di casi di BPS presentava sindromi associati rispetto ai gruppi di controllo: FM, CFS, IBS, Sindrome di Sjögren, emicrania, depressione, disturbo di panico e vulvodinia²⁸. Nickel et al. hanno trovato una prevalenza significativamente più alta di FM, CFS, IBS, emicrania e cefalee tensive, vulvodinia, disturbi temporomandibolari nei casi di IC/BPS rispetto ai controlli²⁹. Sembra vi sia un rischio aumentato di IC/BPS tra consanguinei, il che suggerisce fattori genetici sottostanti. Un'altra situazione clinica talvolta sottovalutata è l'associazione di BPS con disfunzione sessuale. Numerosi studi hanno dimostrato che le donne con diagnosi di IC/BPS presentano tassi elevati di disturbi sessuali³⁰. Ciò è probabilmente correlato alla dispareunia profonda associata al dolore della parete vaginale correlato alla vescica, ma può anche essere in relazione alla vulvodinia³¹.



Advances In Uro-Gynecology

Eziologia e patogenesi

Negli anni sono state proposte diverse teorie eziologiche, ma le cause precise della /IC BPS sono a tutt'oggi ancora sconosciute. Un aspetto caratteristico è l'eziologia multifattoriale. L'interazione tra fattori nervosi, immunitari ed endocrini creando un circolo vizioso, provocano e mantengono un effetto infiammatorio nella vescica.

Infezione

Ad oggi, non è stata identificata alcuna eziologia infettiva per Chlamydia, Adenovirus, Citomegalovirus, Herpes, HPV o Gardnerella^{32 33}. È noto che il trattamento antibiotico è inefficace per la IC/BPS. La recrudescenza dei sintomi può occasionalmente essere provocata da un'infezione, come fattore associato che avvia o esacerba la CI.

Recentemente Siddiqui et al. hanno dimostrato alterazioni del microbiota nelle urine di donne con cistite interstiziale³⁴. Tuttavia, la possibilità di un contributo microbico all'eziologia della BPS rimane una questione aperta.

Mastocitosi

Un incremento di mastociti vescicali attivati è stato ripetutamente segnalato in pazienti con IC/BPS³⁵. Ci sono il doppio dei mastociti nell'urotelio dei pazienti con BPS/IC e dieci volte di più nel detrusore rispetto ai controlli. I mastociti svolgono un ruolo fondamentale nel processo infiammatorio: rilasciano potenti mediatori infiammatori come istamina, leucotrieni e serotonina e interagiscono anche con gli anticorpi immunoglobulina E (IgE), altre cellule infiammatorie e il sistema nervoso.

Si riscontra un aumento significativo del numero di mastociti nei pazienti con lesioni di Hunner che rappresentano una forma più grave di questa patologia che pertanto viene definita più recentemente *Cistite Interstiziale o Hunner Lesion Disease (HLD)*, rispetto ai pazienti senza lesioni di Hunner e con minor numero di mastociti, la classica : *Bladder Pain Syndrome*³⁶.

Epitelio vescicale disfunzionale

Lo strato interno protettivo della vescica è costituito dai GlicosAmminoGlicani (GAG), tra cui i più importanti sono lo ialuronato di sodio (SH) ed il Condroitin solfato (CS). Questa componente dei GAG è idrofila e lega uno strato di molecole d'acqua che si ritiene protegga l'urotelio da agenti potenzialmente dannosi e impedisca il passaggio di sostanza tossiche urinarie all'interno della parete vescicale. Lo strato di GAG potrebbe essere danneggiato nella IC/BPS^{27,37} e questa carenza consentirebbe appunto la trasmigrazione di questi elementi dannosi attraverso l'urotelio e causare l'infiammazione (teoria dell'endotelio permeabile). L'eziologia del difetto di questo strato GAG è attualmente sconosciuta.

La cistoscopia con cistoidrodistensione in narcosi e la biopsia, è l'unica indagine in grado permette di fare diagnosi di Cistite Interstiziale secondo le Raccomandazioni dell'ESSIC³⁸

Nella IC, a differenza della BPS, ci troviamo di fronte a un quadro cistoscopico e istologico tipico: ulcere di Hunner³⁹. Tali lesioni hanno una prevalenza che va dal 5 al 57%, e sono più frequenti in pazienti con età superiore a 50 anni. Sono lesioni di natura infiammatoria con importante infiltrato di leucociti, soprattutto mastociti, aumentata espressione di interleukina^{6,40}.



Cause Ginecologiche di dolore pelvico cronico

1. Ipertono del pavimento pelvico

Le disfunzioni del pavimento pelvico possono interessare il comparto vaginale anteriore, apicale e posteriore e si associano nei casi di DPC ad ipertono della muscolatura del pavimento pelvico. Molti pazienti presentano tensione e spasmi muscolari a livello del pavimento pelvico, associati ad un'alterazione della fase di svuotamento vescicale, entrambe manifestazioni dell'ipertono⁴¹. E questa associazione è particolarmente presente nelle pazienti con IC/BPS nelle quali è stato stimato una prevalenza di ipertono nel 50-87% dei casi⁴². La disfunzione del pavimento pelvico esacerba i sintomi della IC/BPS. Altre patologie causa di DPC, come la sindrome dell'intestino irritabile, la malattia infiammatoria intestinale, la fibromialgia e la vulvodinia, hanno un'alta prevalenza nell'ipertono del pavimento pelvico.

Ma perché l'ipertono accentua il dolore? In una vescica normale, la via di trasmissione periferica è mediata dalle fibre A δ che trasferiscono tensione, dolore e freddo. Le fibre C, invece, che trasmettono bruciore, calore, dolore e prurito normalmente sono silenziose, attivandosi solo in risposta a condizioni infiammatorie o irritative vescicali protrattesi nel tempo. Un disturbo infiammatorio pelvico, un trauma, condizioni infettive o vescicali possono inviare stimoli nocicettivi al midollo sacrale con secondario ipertono della muscolatura del pavimento pelvico (contrattura antalgica)⁴³.

Questa condizione di ipertono altro non è se non un potenziamento ed un prolungamento del "riflesso di guardia", un riflesso visceromotorio che ha lo scopo di aumentare il tono del pavimento pelvico solo quando è necessario durante l'attività di routine, in caso di aumenti di pressione addominale o qualora sia necessario postporre la minzione. Inoltre l'ipertono del pavimento pelvico interferisce negativamente sullo svuotamento vescicale, sulla funzionalità del basso tratto intestinale e sulla funzione sessuale.

La fisioterapia del pavimento pelvico ha lo scopo di correggere l'ipertono ed è un trattamento di prima linea: l'obiettivo di questi esercizi è quello di allungare i muscoli contratti diminuendo la tensione, liberando i punti trigger dei muscoli elevatori, rieducando i muscoli a un normale range di movimento e migliorando la consapevolezza del paziente (propriocezione e miorilassamento). La terapia comprende anche: terapie comportamentali, farmaci miorilassanti, massaggio di Thiele, neuromodulazione sacrale e tibiale, iniezioni dei punti trigger (TrP) e tossina botulinica.

2. Endometriosi

L'endometriosi è la presenza di ghiandole o stroma endometriale al di fuori della cavità endometriale e colpisce l'1-7% della popolazione generale⁹. Fino al 70% delle donne affette da endometriosi presenta un qualche tipo di sintomatologia dolorosa, più comunemente dismenorrea, dolore pelvico ciclico o dispareunia profonda⁴⁴.



Advances In Uro-Gynecology

Nelle donne che si sottopongono a laparoscopia per valutare il CPP, la prevalenza dell'endometriosi è riferita in percentuali variabili dal 30 al 90% in letteratura⁴⁵.

Il dolore da endometriosi è di solito un dolore viscerale e le lesioni endometriosiche producono mediatori infiammatori, in particolare le prostaglandine F2- α ed E2⁴⁶.

Esiste un'elevata incidenza dell'associazione di BPS/IC ed endometriosi. Uno studio di Chung et al. su 178 donne con CPP ha rilevato che il 65% delle pazienti con CPP soffriva sia di endometriosi attiva che di BPS/IC⁴⁷. Questi dati sono stati confermati dallo studio prospettico condotto da Paulson e Delgado che hanno riportato la coesistenza di endometriosi e IC/BPS nel 66% del campione che aveva una diagnosi di endometriosi e IC⁴⁸.

Questi dati suggeriscono l'importanza di considerare la vescica come fonte di dolore anche quando l'endometriosi è confermata e, in caso di endometriosi non risolta e dolore pelvico persistente, le pazienti dovrebbero comunque essere valutate per escludere la presenza di IC/BPS⁴⁹.

3. Vulvodinia e vestibulodinia

Il termine vulvodinia significa letteralmente dolore, o sensazione spiacevole, a livello vulvare che perdura da almeno 3 mesi⁵⁰.

Il dolore può essere: localizzato o generalizzato; spontaneo, provocato dal contatto o da specifici trigger, oppure misto⁵¹.

Il dolore può comparire però anche in assenza di cause scatenanti, o verificarsi solo per una causa scatenante, come nel caso di un rapporto sessuale. La Società Internazionale per lo Studio delle Malattie Vulvovaginali definisce la vulvodinia come un "disagio vulvare, spesso descritto come dolore urente, che si verifica in assenza di reperti visibili o di un disturbo neurologico specifico clinicamente identificabile". Questo "dolore urente" è suggestivo di una risposta neuropatica al dolore.

La classificazione del dolore vulvare può includere dolore localizzato o generalizzato, provocato o non provocato, primario o secondario⁵². Talvolta può essere visibile un'area di arrossamento a livello della mucosa vulvo-vaginale, ma più spesso la vagina e la vulva non mostrano alcuna anomalia alla valutazione ginecologica o dermatologica. Questo dolore può influenzare la vita sessuale delle donne, rendendo il rapporto doloroso e, in alcuni casi, impossibile. E' inoltre frequente l'associazione con altre patologie responsabile di DPC come la fibromialgia, la sindrome dell'intestino irritabile, la IC/BPS o la sindrome da fatica cronica⁵³.

Si presume che l'eziologia della vulvodinia sia multifattoriale: infezioni ricorrenti ed alterazioni dell'equilibrio acido-base vaginale potrebbero determinare un'upregulation di risposte immunitarie pro-infiammatorie sostenendo il perdurare dell'infiammazione⁵⁴.

Da un punto di vista istologico, persistenti stimoli nocicettivi possono causare cambiamenti nell'epitelio vulvare con secondaria contrazione antalgica della muscolatura del pavimento pelvico, attivazione dei mastociti con conseguente degranolazione e rilascio di istamina. Ciò provoca dolore cronico e infiammazione attraverso la stimolazione dei neuroni periferici del sistema nervoso



Advances In Uro-Gynecology

autonomo, un'upregulation del sistema del dolore e un possibile passaggio dal dolore nocicettivo a quello neuropatico.

Il test clinico standard per la vulvodinia è il test del cotton fioc (Q-tip), che misura il dolore vulvare su una scala analogica visiva⁴⁸.

Il trattamento per tale patologia è multimodale come la maggior parte di queste sindromi è può essere farmacologico, fisioterapico, mediante energie (TENS, Radiofrequenza, Laser) ed in casi selezionati anche chirurgico. Il farmaco di prima scelta è il Gabapentin con risultati significativi nella riduzione della percezione del dolore⁴⁹. Più recentemente, la tossina botulinica è stata proposta per il trattamento della vulvodinia.

4. Neuropatia del pudendo

La neuropatia del pudendo è un intrappolamento del nervo pudendo che determina la comparsa di dolore durante le manovre di compressione o di stiramento del nervo, come avviene in caso di microtraumi ripetuti, fratture ortopediche, sforzi ripetuti come in casi di stipsi o di parto vaginale, cadute sui glutei e intrappolamento del nervo nelle suture durante la chirurgia pelvica. Il sintomo principale è il dolore aggravato dalla posizione seduta/alla guida/all'esercizio fisico, ridotto dalla posizione supina o eretta, e migliorato dalla posizione seduta sul water.

La qualità del dolore neuropatico varia e può essere descritto come urente, trafittivo o gravativo bruciore e può essere scatenato dalla minzione, dalla defecazione, dalla penetrazione vaginale o dall'orgasmo. Può verificarsi in qualsiasi punto del territorio innervato dal pudendo, ma comprende principalmente il perineo e l'uretra e si estende alle regioni sovrapubica e inguinale e alla parte supero-mediale delle cosce.

Tale dolore si associa a sintomi urinari e rettali, ed è frequente la sensazione di corpo estraneo nel retto, nella vagina, nell'uretra o a livello perineale. Spesso sono presenti disturbi della sfera sessuale come ridotta sensibilità clitorideo, dolore alla penetrazione vaginale, ridotta lubrificazione e anorgasmia.

Al fine di confermare la diagnosi, in corso di visita pelvica si esercita una pressione a livello del canale di Alcock cercando di riprodurre il dolore pelvico e i sintomi vescicali o rettali (fenomeno di Valleix). Si esamina anche l'area parasacrale per verificare la presenza di lipoma episacroiliaco.

Diversi test possono misurare la neuropatia del pudendo, tra cui: la biotensiometria, il test di latenza sacrale, i potenziali evocati sacrali sensitivi e motori, e il test di latenza motoria.

La prima linea di trattamento della neuropatia del pudendo è rappresentata dal trattamento farmacologico: antidepressivi triciclici ma anche gabapentin, pregabalin, oxcarbazepina, tramadolo e duloxetina, che riducono significativamente il dolore e migliorano il sonno, l'umore e la qualità di vita. In casi di mancata risposta di può utilizzare un approccio mininvasivo (blocco del nervo pudendo per via trans-glutea) oppure un approccio chirurgico (decompressione del nervo pudendo per via trans-perineale o transglutea).



Altre cause di dolore pelvico cronico

5. Il dolore radicolare primario

Il dolore lombo-sacrale (DLS), sia episodico sia ricorrente, è un sintomo estremamente comune. La maggior parte degli episodi di DLS è di breve durata, ma sono possibili anche dolori persistenti o recidive. Nella pratica clinica solo il 5% dei casi giungono alla valutazione di uno specialista.

È importante differenziare il dolore primario alla schiena e ai glutei dal **dolore radicolare primario** (dolore predominante alle gambe con parestesie, debolezza motoria, disturbi intestinali e vescicali) perché il trattamento sarà molto diverso. Infatti raramente un trattamento invasivo viene effettuato in caso di dolore primario alla schiena. Al contrario, in pazienti con dolore radicolare primario (ad esempio radicolopatia da ernia discale o stenosi midollare, claudicatio neurogena e sintomi della cauda equina) potrebbero essere indicati trattamenti invasivi in fase precoce o addirittura urgente onde evitare la progressione e la cronicizzazione della sintomatologia dolorosa. I fattori di rischio per lo sviluppo di DLS cronico possono essere classificati in fattori morfologici, demografici, psicosociali e genetici. Per quanto riguarda i **fattori morfologici** studi RMN hanno dimostrato una forte associazione tra dolore radicolare primario e alterazioni moderate o gravi dell'endplate vertebrale, con la malattia degenerativa del disco e con la stenosi del canale midollare⁵⁵. Tra i **fattori di rischio demografici** ricordiamo l'età superiore ai 30 anni, il fumo, il diabete e obesità^{56 57}. Inoltre, un lavoro molto pesante in giovane età è predittivo di un rischio più elevato di DLS più tardi nella vita⁵⁸. In relazione ai fattori psicosociali, un'ampia revisione della letteratura scientifica ha rilevato una forte evidenza che il disagio psicologico e l'umore depressivo siano fattori predittivi della transizione da DLS acuto a cronico^{53,55,56}. I geni responsabili dell'integrità strutturale del disco intervertebrale possono svolgere un ruolo influenzando il tasso di degenerazione del disco^{59 60}.

Le migliori evidenze per il trattamento indicano che un regime multimodale che includa un supporto psicologico, un programma di esercizio fisico regolare, la perdita di peso e i farmaci, può essere utile. Il trattamento farmacologico comprende FANS, miorilassanti ed antidepressivi triciclici. Chou e Qaseem nelle linee guida dell'American College of Physicians, hanno proposto una miriade di trattamenti alternativi per la DLS cronico, tra cui il calore, l'agopuntura, lo yoga, il massaggio e la manipolazione. Gli interventi chirurgici anche se in casi molto selezionati sono spesso efficaci nel proteggere le strutture neurologiche, alleviare il dolore e migliorare la funzione^{61 62}.

6. Il dolore muscolo-scheletrico

Le due condizioni di dolore muscoloscheletrico più comuni sono: (a) la sindrome del dolore miofasciale (SDM), una condizione di dolore muscoloscheletrico cronico locale e regionale non specifico; e (b) la sindrome fibromialgica (SF), caratterizzata da dolore cronico diffuso, associata ad



Advances In Uro-Gynecology

altri sintomi come affaticamento, disturbi del sonno, difficoltà cognitive. La SDM e la SF possono essere disturbi che si sovrappongono.

I criteri di classificazione per la FMS sono stati sviluppati per la prima volta dall'American College of Rheumatology (ACR) nel 1990 e hanno definito la FMS come dolore cronico (>3 mesi) diffuso (compreso il dolore su entrambi i lati del corpo, sopra e sotto la vita, e dolore assiale) e dolore alla palpazione manuale in almeno 11 dei 18 tender point definiti⁶³. La SF non è un'entità nosologica distinta e la presentazione clinica dei pazienti è eterogenea. È ormai riconosciuto che la FMS si presenta come uno spettro di sintomi lungo un continuum, con un'espressione variabile della gravità in diversi momenti. Pertanto, la SF può essere concettualizzata come un insieme di sintomi somatici (principalmente dolore e fatica fisica) e psicologici (principalmente problemi di sonno e cognitivi) all'interno di un continuum di disagio. Gli studi longitudinali sulla SF hanno dimostrato che i sintomi persistono in quasi tutti i pazienti. La maggior parte dei pazienti si adattano sufficientemente ai sintomi e alle limitazioni funzionali associate e, anzi, riferiscono soddisfazione a lungo termine per il loro stato di salute. La SF non è associata a una ridotta aspettativa di vita complessiva⁵⁴ [12]. La diagnosi di FMS è clinica, basata su un'anamnesi completa e su un esame fisico. Esistono strumenti generici, come il Patient Health Questionnaire 15⁶⁴, e specifici per patologia, come la Fibromyalgia Impact Scale⁶⁵ e la Polysymptomatic Distress Scale⁶⁶ al fine di valutare l'entità l'impatto dei sintomi somatici e psicologici sulla qualità di vita della paziente e quindi la gravità della FMS. Le linee guida raccomandano che il trattamento si concentri innanzitutto su terapie non farmacologiche, che prevedano la partecipazione attiva del paziente che promuova strategie di autogestione. Ciò si basa sulla disponibilità, sui costi, sulla sicurezza e sulle preferenze dei pazienti.

Tra i trattamenti farmacologici, solo la duloxetina, il milnacipran e il pregabalin sono stati approvati dalla Food and Drug Administration statunitense per l'uso nella FMS negli Stati Uniti.

Tutti i trattamenti farmacologici devono bilanciare l'efficacia e gli effetti avversi, soprattutto quelli che possono causare problemi di cognizione e affaticamento. I trattamenti farmacologici devono essere rivalutati per garantire la necessità di continuarli e dovrebbero essere prescritti alla dose efficace più bassa, che spesso è inferiore alle dosi riportate negli studi clinici, e idealmente per un periodo di tempo limitato.

Problema Clinico

Dal punto di vista diagnostico, l'International Pelvic Pain Society ha definito i criteri per la definizione del DPC, ponendo particolare attenzione ai sintomi e segni relativi all'apparato riproduttivo, urologico e gastrointestinale. Per definire un DPC idiopatico è necessario escludere tutte le cause organiche che possono concorrere allo sviluppo di un quadro doloroso.

La difficoltà diagnostica in caso di DPC dipende dalla condivisione dell'innervazione pelvica da parte degli organi viscerali (utero, intestino e vescica) e somatici (cute, muscoli, legamenti e ossa), provocando sintomi che rendono difficile differenziare le cause del dolore somatico da quello viscerale. Sia le strutture viscerali che quelle somatiche possono ricevere segnali e inviare input al sistema nervoso centrale (midollo spinale e cervello). Questa interconnessione è alla base di un fenomeno noto come sensibilizzazione viscer-viscerale crociata in cui l'attività di un organo (ad esempio, l'utero) può ipersensibilizzare un altro organo (ad esempio, la vescica o l'intestino) e viceversa. Similmente, nella sensibilizzazione viscer-somatica, gli stimoli nocicettivi viscerali persistenti possono portare ad una stimolazione somatica dolorosa⁶⁷.

Stimoli dolorosi ripetuti da strutture viscerali e somatiche al midollo spinale e all'encefalo possono potenziare la reattività del sistema nervoso centrale e diminuire l'inibizione del dolore, inducendo un'ipersensibilità generale al dolore e una sensibilizzazione centrale che possono manifestarsi come dolore diffuso (al di fuori dell'area pelvica), disturbi del sonno, e deterioramento dell'umore e delle capacità di coping^{68,69}.

Una sensibilizzazione centrale, indotta dal ritardo diagnostico nell'identificazione della causa principale del dolore comporta dolore persistente nonostante efficaci trattamenti organo-specifici e, in ultima analisi, una risposta peggiore alle linee terapeutiche^{1,67}. Il ritardo diagnostico rappresenta pertanto uno dei peggiori fattori prognostici, ed andrebbe sempre evitato nelle pazienti con DPC. Purtroppo il tempo medio per arrivare ad una diagnosi definitiva in accordo alle varie patologie o sindromi croniche pelviche varia dai 5 ai 7 anni. La valutazione clinica comprende un'accurata raccolta anamnestica, un esame obiettivo mirato e l'utilizzo di test diagnostici specifici.



ANAMNESI

L'anamnesi della paziente è rivolta alla valutazione delle caratteristiche del dolore: localizzazione, frequenza, distribuzione, tempo di insorgenza, intensità in tutte le sedi dolorose, cause scatenanti, la presenza concomitante di altri sintomi pelvici e non (urologici, ginecologici, gastrointestinali, miofasciali) fattori che sono in grado di alleviare o peggiorare la sintomatologia, eventuale risposta a trattamenti precedenti, valutazione del tono dell'umore, sonno, stanchezza e carico funzionale come impatto sulla qualità della vita.

I sintomi urinari che si presentano sono leggermente differenti a seconda che si tratti di donne giovani o in età più avanzata. Nella donna giovane tipicamente si ha: urgenza minzionale e disuria associate a dispareunia, e vulvodinia⁷⁰. Nella donna in post menopausa prevale la nicturia, l'urgenza minzionale con o senza incontinenza.

La storia clinica deve includere le abitudini di vita, la storia ostetrica, le patologie pre-esistenti, le terapie farmacologiche croniche, gli interventi chirurgici⁶⁷ ed eventuali fattori sociali significativi. Lo screening per la sindrome della cistite interstiziale (IC/BPS) e la sindrome dell'intestino irritabile sono particolarmente consigliate dalle linee guida ICI (7° nota), ESSIC, ACOG (raccomandazione di livello C), SOGC (raccomandazione di grado 2), EAU (raccomandazione forte) e l'ISPOG^{11,12,13,14,71}.

La mappatura del dolore è particolarmente utile; la paziente, infatti, dovrebbe riuscire a localizzare il dolore su una rappresentazione visiva del corpo

L'impatto sulla qualità della vita dovrebbe essere valutato utilizzando questionari validati⁷², così come dando spazio alla comunicazione mediante visite con adeguato spazio per il colloquio o sequenziali e ravvicinate. Alcune donne infatti non riescono a rivelare informazioni importanti su argomenti privati come la sessualità, le relazioni personali o storie di abuso fino a quando non viene stabilita la fiducia con il clinico. La severità del dolore può essere misurata utilizzando scale di valutazione visive analogiche e numeriche (scale VAS); tuttavia, queste scale non evidenziano completamente l'esperienza del dolore e il suo effetto sulla funzione, sulla famiglia, sulle relazioni sessuali, aspetti determinanti nell'adeguare le terapie cognitive e comportamentali^{1,11}.

Per le donne che hanno subito traumi o disturbi psicologici, l'anamnesi e l'esame pelvico possono essere traumatici. Per questo motivo, le linee guida raccomandano un approccio personalizzato alla paziente aiutando a ridurre l'ansia e ad instaurare più facilmente un rapporto con il clinico¹³. In particolare, la raccolta anamnestica dovrebbe includere l'indagine verso storia di traumi o abusi; è consigliato raccogliere l'anamnesi con la paziente vestita, spiegare le fasi dell'esame e le ragioni dell'esecuzione di un esame pelvico, avere un accompagnatore o assistente presente durante l'esame, rassicurare la paziente sulla possibilità di interrompere l'esame in qualsiasi momento e riprenderlo in un secondo momento tempo, dando alla paziente la possibilità di porre domande o di scegliere cosa verrà fatto e offrire la possibilità di utilizzare uno specchio per visualizzare l'anatomia.



ESAME FISICO

L'esame fisico deve includere una valutazione generale sul comportamento, la mobilità e la postura, seguiti da una valutazione approfondita delle strutture muscolo scheletriche, neurologiche e viscerali che potrebbero essere coinvolte^{1,11,12,13,14,15,73,74}.

La valutazione dell'andatura e delle posture in piedi e da seduti permettono di evidenziare andature irregolari, discrepanze nella lunghezza degli arti, range di movimento limitato, asimmetrie, inclinazione su un lato per evitare il lato doloroso e frequente aggiustamento della posizione⁷¹.

La palpazione delle strutture muscolo scheletriche dell'addome, della zona lombare, dell'articolazione sacroiliaca e della sinfisi pubica possono aiutare a identificare i Trigger Point (TP) o il dolore miofasciale diffuso⁷¹. L'ispezione della pelle addominale può rivelare cicatrici chirurgiche o altre aree dolenti che possono essere evidenziate mediante un cotton fioc (Q-tip test) per identificare l'allodinia (risposta dolorosa a un stimolo non doloroso), iperalgesia (dolore esagerato in risposta ad uno stimolo doloroso) e punti di irradiazione del dolore. Questo tipo di esame neurosensoriale può rilevare neuropatie periferiche, radicolopatie e anomalie sensoriali che possono causare o aumentare il dolore⁷¹.

Diversi fattori sembrano essere coinvolti nella patogenesi del dolore⁷⁵. La teoria più accreditata è che un evento scatenante, quale un'infezione, un trauma sia responsabile dell'instaurarsi di un processo infiammatorio cronico responsabile dell'insorgere del quadro doloroso⁶⁷.

In queste pazienti la diagnosi deve avere come primo obiettivo quello di escludere cause organiche di dolore vulvare, quali: *infezioni* (candidosi, herpes), *patologie infiammatorie* (Lichen Planus o Sclerosus), *cause ormonali* (sindrome genitourinaria della menopausa), *neoplasie* (carcinoma squamocellulare, malattia di Paget), *cause neurologiche* (nevralgia posterpetica o la compressione/ intrappolamento di nervi spinali)⁷⁶.

L'ispezione visiva esterna e l'esame neurosensoriale esteso alla vulva e al perineo hanno lo scopo di identificare le lesioni sopra citate o elicitare il dolore mediante la palpazione di diverse aree innervate dai rami ileoinguinale, ileoipogastrico, genito-femorale, otturatore e nervi pudendi. Si deve sospettare una neuropatia quando il dolore si irradia lungo particolari dermatomeri e inizia dopo traumi, interventi chirurgici, parto o attività ripetitive come mantenere la posizione seduta per lunghi tempi o il ciclismo su lunga distanza^{71, 77,78}.

La valutazione si completa con l'esecuzione del Q-tip test: nelle varie aree della regione vulvare, chiedendo alla paziente di definire l'intensità del dolore (VAS scala da 1 a 10) a livello della regione suburetrale, paraclitoridea, clitoridea, a livello dello sbocco delle ghiandole di Bartolini, commissura posteriore⁷⁴.

Successivamente si passa alla valutazione del pavimento pelvico con attenzione particolare alla presenza di ipertono della muscolatura, spesso responsabile della sintomatologia algica o di altri sintomi concomitanti tra cui la ritenzione urinaria, la dispareunia o la defecazione ostruita. Tra questi, la valutazione dell'elevatore dell'ano deve comprendere le sue componenti: il puborettale, pubococcigeo e l'iliooccigeo. Questi sono di primaria importanza nel supporto degli organi pelvici

Advances In Uro-Gynecology

e nel mantenimento della continenza; in particolare il pubococcigeo è il più frequentemente coinvolto nell'ipertono e nella sintomatologia dolorosa⁷⁹. Le componenti dell'elevatore dell'ano, insieme al muscolo coccigeo, possono essere palpate mediante l'esplorazione interna vaginale. Una ulteriore valutazione va riservata al muscolo otturatore interno. Più superficialmente troviamo il muscolo bulbocavernoso, l'ischio cavernoso e trasverso superficiale del perineo. Nello strato intermedio, il muscolo trasverso profondo del perineo e lo sfintere uretrale esterno. L'esame obiettivo della muscolatura pelvica comprende la valutazione del tono e della forza volontaria, oltre alla rilevazione di Trigger Point dolorosi.

L'esame pelvico viene poi proseguito con la palpazione bimanuale per valutazione di cervice, utero, eventuali masse annessiali e rettovaginali o dolorabilità focale a livello anche di uretra e vescica^{1,14,80}. In pazienti che hanno in anamnesi interventi di chirurgia protesica, l'esame obiettivo vaginale permette di valutare la presenza di erosioni o estrusioni della mesh posizionata per la correzione del prolasso o sling per la correzione dell'incontinenza urinaria. L'esame va completato utilizzando uno speculum per ispezionare le pareti vaginali e la cervice per valutare eventuali lesioni, erosioni, o sanguinamento anomalo.

TEST DIAGNOSTICI

I test diagnostici dovrebbero essere personalizzati in base ai sintomi e possono comprendere:

- Screening per vaginite e infezioni sessualmente trasmissibili (HPV, Herpes, Clamidia e Mycoplasma)
- Esame urine, urinocoltura e citologia urinaria.
- Ecografia pelvica transvaginale che rappresenta, per tutte le linee guida, lo strumento diagnostico di imaging raccomandato per identificare la patologia ginecologica nel DPC (endometriosi, adenomiosi, ed annessiale). L'ecografia transvaginale è sensibile e specifica per oltre il 90% per l'individuazione dell'adenomiosi^{81 82}. In caso di pregressi interventi chirurgici l'ecografia del pavimento pelvico, può essere di ausilio nella identificazione di malposizionamento di mesh eventualmente utilizzate o di loro migrazione.
- Risonanza Magnetica o laparoscopia diagnostica riservate a pazienti che non rispondono ad un iniziale trattamento, soprattutto se il miglioramento non viene raggiunto entro 3 mesi dall'inizio della terapia¹⁴. Il ruolo della laparoscopia come strumento diagnostico nel DPC rimane controverso dal momento che quasi il 40% delle laparoscopie eseguite per dolore pelvico non identifica alcuna patologia. Va però sottolineato che la vescica rappresenta l'origine del dolore pelvico cronico nel 30% dei casi⁸³ ed in uno studio di Howard oltre 1500 laparoscopie diagnostiche il 35% dei casi non si evidenziò alcuna causa ginecologica⁸⁴. Va pertanto ancora di più enfatizzato un approccio quanto più ultraspecialistico in Centri orientati nel trattamento del DPC con precisi indirizzi diagnostici.
- Cistoscopia e l'esame urodinamico sono indagini di II livello necessarie nei casi complessi in cui si sospetti la cistite interstiziale (IC/BPS) secondo i criteri diagnostici dell'ESSIC^{85 86}.



Advances In Uro-Gynecology

- Indagini endoscopiche come la cistoscopia o la colonscopia, sono assolutamente dirimenti in caso di sospetto di erosione da protesi chirurgiche a livello vescicale e/o rettale.

TRATTAMENTO

Il trattamento delle pazienti con DPC deve essere multifattoriale e multidisciplinare e personalizzato sulla base dei sintomi prevalenti, delle caratteristiche della paziente

La strategia terapeutica si basa sulla combinazione di diversi interventi:

- Modificazioni comportamentali e supporto psicologico
- Riabilitazione del pavimento pelvico
- Terapia farmacologica
- Trattamenti alternativi e chirurgici

Modificazioni comportamentali e Supporto psicologico

L'incremento dell'attività fisica, la riduzione dell'ansia e dello stress e i cambiamenti in ambito nutrizionale come una riduzione del contenuto di grassi o l'applicazione di una dieta anti infiammatoria iperproteica e povera in glucidi e latticini, hanno dimostrato significativo beneficio [84]. Nel caso di disturbi urinari, è consigliata una corretta assunzione di liquidi con eliminazione di alimenti e sostanze potenzialmente irritanti sulla mucosa vescicale. A questo si può aggiungere un cambiamento nell'igiene quotidiana evitando saponi particolarmente aggressivi, abiti stretti e sintetici. L'utilizzo di lubrificanti per l'attività sessuale può avere beneficio sulla sintomatologia dolorosa evocata dal contatto, così come l'applicazione di prodotti topici vaginali a base di acido ialuronico che richiamando liquidi, permettono di mantenere una maggiore idratazione dei tessuti [10]. Le terapie cognitive comportamentali svolte individualmente o in coppia possono supportare e rinforzare il beneficio correlato al trattamento.

Riabilitazione del pavimento pelvico

La terapia riabilitativa ha dimostrato un importante effetto terapeutico nelle pazienti affette da dolore pelvico cronico soprattutto se associato a ipertono della muscolatura pelvica, ma anche a livello lombare e addominale, o qualora vi siano trigger point muscolo-fasciali^{87 88}. L'ipertono esita, infatti, in un aumentato stimolo pro-infiammatorio, alterazione della perfusione, variazioni neuronali che insieme concorrono al mantenimento del circolo vizioso del dolore. La terapia riabilitativa viene eseguita con programmi personalizzati che la paziente può svolgere in autonomia. E' stato evidenziato un beneficio nell'utilizzo del biofeedback rispetto all'elettrostimolazione o alla fisiokinesiterapia perché permette alla paziente di acquisire consapevolezza della propria muscolatura e di eseguire esercizi di rilassamento con maggior beneficio sulla componente dolorifica¹³.

Terapia farmacologica

Advances In Uro-Gynecology

La terapia si deve basare su un approccio multimodale volto a trattare in maniera sinergica i vari aspetti della patologia che assai spesso risente di più concause.

Vulvodinia: il trattamento di prima linea prevede l'utilizzo di prodotti topici sotto forma di creme, gel o ovuli¹⁰. Tra i più efficaci vi sono: creme a base di Gabapentin e Amitriptilina, talvolta associati a farmaci miorilassanti come il Baclofene. Preparazioni topiche contenenti estradiolo e testosterone hanno maggiore efficacia nelle pazienti in peri o post menopausa in cui la vulvodinia si associa ai sintomi della sindrome genito urinaria oppure in utilizzatrici di contraccettivi ormonali, soprattutto se a base di solo progesterone, dove si trova spesso una condizione di atrofia legata alla carenza estrogenica. Lidocaina locale ha beneficio sulla crisi dolorosa acuta e talvolta sulla dispareunia.

L'utilizzo di molecole ad effetto miorilassante topico come Diazepam (2,5-10 mg alla sera) o Baclofene intravaginale in forma galenica vengono preferite nel caso di intolleranza all'utilizzo di miorilassanti sistemici.

Appartengono invece alla seconda linea farmaci per via orale. Tra gli antidepressivi triciclici, l'Amitriptilina (da 10 a 100 mg al giorno) costituisce la prima scelta⁸⁹. Va utilizzata con cautela in pazienti con cardiopatia e glaucoma. Ha come effetti collaterali: sonnolenza, stipsi, tachicardia o xerostomia.

Tra gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina, la Duloxetina (da 20mg a 60 mg al giorno) o la Venlafaxina (da 37,5 a 150 mg al giorno) risultano essere efficaci sul dolore cronico con effetti collaterali minori (stipsi, astenia, nausea) rispetto ai triciclici.

Farmaci antiepilettici, utilizzati per il dolore neuropatico sono Pregabalin, Gabapentin o Carbamazepina. Il Gabapentin è quello più frequentemente utilizzato⁹⁰. Si inizia da un dosaggio di 100 mg alla sera, poiché la sonnolenza è uno degli effetti collaterali più presenti. La dose può essere progressivamente incrementata fino a 1500 mg al giorno suddivisi in due o tre somministrazioni.

Cistite Interstiziale: non esiste una terapia curativa per IC/BPS. Ciò è coerente con il fatto che le cause di BPS/IC non sono ancora comprese e la fisiopatologia rimane incerta. Pertanto, la strategia terapeutica è quella di ridurre o eliminare i sintomi di IC/BPS, interferendo così con il potenziale meccanismo della malattia e migliorando la qualità della vita.

Poiché la CI è una malattia cronica, i pazienti devono essere informati sulle aspettative realistiche del trattamento. La remissione può essere raggiunta ma non dovrebbe essere prevista e, anche quando è raggiungibile, potrebbero essere necessari mesi di trattamento medico.

Le esacerbazioni durante i periodi di remissione sono comuni e i pazienti devono essere informati sul carattere ondulante della patologia. Le terapie mediche per BPS/IC includono agenti orali, sottocutanei e intravesicali.

Protezione della superficie mucosa: sono stati utilizzati numerosi agenti per migliorare l'integrità della superficie mucosa, ritenendo l'aumentata permeabilità dell'urotelio la causa dei sintomi correlati. Il pentosano polisolfato (PPS) è l'unico farmaco orale approvato negli Stati Uniti per la IC (grado di raccomandazione B, livello di evidenza 2). Uno studio sul PPS (300 mg/giorno) utilizzato per 3 anni ha dimostrato che era due volte più potente del placebo (18%) nel ridurre il dolore⁹¹. L'idrossizina è un antagonista del recettore dell'istamina 1, con proprietà inibitorie dei mastociti



Advances In Uro-Gynecology

(grado di raccomandazione D, livello di evidenza 1). Uno studio in aperto ha mostrato una riduzione del 55% dei sintomi, in particolare nei pazienti che soffrivano di allergie⁹². La cimetidina è un antagonista del recettore dell'istamina 2 (grado di raccomandazione D, livello di evidenza 4). È stato riportato che riduce i sintomi in 34 pazienti, ma senza apparenti cambiamenti istologici nella mucosa della vescica⁹³. La L-arginina è un substrato naturale della sintesi dell'ossido nitrico (NOS) (grado di raccomandazione D). Può riattivare l'attività NOS, che è soppressa nella CI, e alleviare i sintomi. Instillazione intravesicale o iniezione nella parete vescicale

L'eparina intravesicale e sottocutanea è stata utilizzata per il trattamento della CI. In uno studio⁹⁴, 48 pazienti con CI hanno somministrato eparina intravesicale (10.000 UI in 10 mL di acqua sterile 3 volte alla settimana per 3 mesi). Il 56% dei pazienti ha raggiunto la remissione clinica dopo 3 mesi. Il dimetilsolfossido (DMSO) intravesicale rimane la base della terapia intravesicale per la CI (grado di raccomandazione B, livello di evidenza 2). È stato dimostrato che riduce i sintomi fino al 50-70%, sebbene il tasso di recidiva sia del 35-40%⁹⁵. La somministrazione in combinazione con vari altri agenti tra cui idrocortisone, eparina e bicarbonato di sodio è stata raccomandata per migliorare la risposta al DMSO⁹⁶. L'acido ialuronico intravesicale (grado di raccomandazione C, livello di evidenza 4), è stato utilizzato con un'efficacia moderata di lunga durata senza effetti collaterali, ma un recente studio multicentrico non ha riscontrato alcuna efficacia significativa. Le instillazioni vescicali a base di Ac ialuronico e Condroitina hanno una efficacia ampiamente documentata in letteratura^{97,98}.

L'instillazione combinata di acido ialuronico e solfato di condroitina nella cistite interstiziale refrattaria ha determinato un significativo miglioramento sintomatico (124). La tossina botulinica (grado di raccomandazione C, livello di evidenza 4) inibisce il rilascio della sostanza P dai nervi afferenti e riduce il dolore senza eventi avversi significativi (125).

Trattamenti alternativi e chirurgici

Nei casi refrattari alle prime linee di terapia, fa parte della terza linea di terapia l'iniezione di tossina botulinica a livello della muscolatura del pavimento pelvico per il trattamento dell'ipertono, a livello del vestibolo o a livello vescicale per ridurre l'urgenza minzionale. Oltre all'effetto miorilassante, è di aiuto l'effetto analgesico e antinfiammatorio della tossina.

Il botulino inibisce il rilascio di acetilcolina a livello delle giunzioni neuromuscolari esitando pertanto in una paralisi con beneficio sia sulla dispareunia che sulla vulvodinia e sull'ipercontrattilità. L'effetto della tossina botulinica dura circa 6-8 mesi, pertanto in alcuni casi può essere necessaria la ripetizione della procedura¹⁰.

Quando viene riscontrato DPC con associata endometriosi pelvica o aderenze in stadio iniziale^{14,99}, la chirurgia laparoscopica conservativa dà un miglioramento del dolore per i 6-12 mesi successivi, con un tasso di reintervento nei 24 mesi successivi dal 15 al 50%.

DPC dopo chirurgia protesica: un management di tipo conservativo è volto a ridurre quanto più possibile la componente dolorosa. Le terapie farmacologiche sono sovrapponibili a quelle citate in precedenza. A queste si possono sommare terapie fisiche come la riabilitazione, la



Advances In Uro-Gynecology

neurostimolazione e l'iniezione di tossina botulinica nei trigger point dolorosi. Il management chirurgico (eseguito possibilmente in Centri di terzo livello) prevede la rimozione della mesh in maniera totale e parziale a secondo della sua integrazione più o meno tenace ai tessuti circostanti e alle sedi coinvolte.

DPC da endometriosi: il trattamento si discosta notevolmente dalle strategie terapeutiche espresse per i quadri di DPC idiopatico. Essendo infatti una patologia ormono-correlata il trattamento prevede, oltre alla chirurgia personalizzata sulla base dell'estensione della patologia, l'utilizzo di terapie ormonali, dai contraccettivi combinati alla terapia con solo progestinico fino all'utilizzo di analoghi del GnRH e inibitori di aromatasi sui brevi periodi¹⁰⁰.

IC/BPS: Le platelet-rich plasma (PRP) possono essere utili in pazienti selezionate¹⁰¹.

In caso di coinvolgimento selettivo delle fibre nervose, il sollievo dal dolore può essere possibile con i blocchi nervosi del pudendo o dei nervi sacrali o con la neuromodulazione sacrale^{102 103}.





Advances In Uro-Gynecology

Orientamento dell'A.I.U.G.

Gestione delle pazienti con DPC

- 1) Le pazienti con DPC dovrebbero essere gestite in centri dedicati con comprovata esperienza e dotati delle competenze cliniche e diagnostiche necessarie
- 2) Il personale sanitario coinvolto nella gestione delle pazienti con DPC dovrebbe avere adeguatamente formato, e a conoscenza delle implicazioni del ritardo diagnostico e terapeutico.
- 3) I centri coinvolti nella gestione delle pazienti con DPC - alla luce della complessità e multifattorialità della patologia - dovrebbero essere in grado di offrire valutazioni e trattamenti di natura multi-specialistica e multi-disciplinari

Valutazione clinica nel DPC

- 4) E' necessaria una raccolta anamnestica completa per valutare ed escludere cause organiche di DPC. Dovrebbe essere quindi concesso un tempo adeguato per la valutazione iniziale e consentire alle donne con dolore pelvico cronico di raccontare la loro storia, di essere ascoltate e credute.
- 5) L'anamnesi iniziale dovrebbe includere domande sulla tipologia del dolore e sulla sua associazione con altri problemi, come sintomi psicologici, vescicali e intestinali, e sull'effetto del movimento e della postura sul dolore.
- 6) La natura multifattoriale del dolore pelvico cronico dovrebbe essere discussa ed esplorata fin dall'inizio. L'obiettivo dovrebbe essere quello di sviluppare una partnership tra il medico e la donna per pianificare un programma di gestione.
- 7) Nelle pazienti con DPC è importante eseguire una valutazione funzionale, che indaghi le implicazioni emotive, comportamentali, problemi sessuali e altre alterazioni della qualità della vita, come ad esempio come effetto sul lavoro e sulla socializzazione, e affrontare questi problemi.

Valutazione diagnostica nel DPC

- 8) Se vi è il sospetto di malattia infiammatoria pelvica, va eseguito uno screening delle infezioni sessualmente trasmissibili - in particolare; Chlamydia, Mycoplasma, HPV, Herpes e gonorrea.
- 9) In donne con precedente impianto protesico per prolasso o incontinenza, la valutazione deve anche includere una valutazione specialistica dell'impianto con un imaging dedicato.
- 10) La laparoscopia diagnostica considerata in passato il "gold standard" nella diagnosi della malattia cronica dolore pelvico, andrebbe considerata come un'indagine di seconda linea solo se altri approcci terapeutici falliscono.
- 11) Nel sospetto di Cistite Interstiziale il protocollo internazionale prevede l'effettuazione di una cistoscopia in narcosi con biopsia



Advances In Uro-Gynecology

- 12) Se la raccolta anamnestica suggerisce la presenza di cause non ginecologiche - urologiche, è mandatoria la valutazione clinico-diagnostica dello specialista di riferimento quale il gastroenterologo, fisiatra, psichiatra

Trattamento del DPC

- 13) La filosofia per la gestione del DPC è basata su un modello bio-psicosociale. Questo è un approccio olistico che prevede il coinvolgimento attivo dei pazienti.
- 14) Interventi singoli per il DPC raramente sono efficaci e devono invece essere presi in considerazione nel contesto di una più ampia strategia di trattamento personalizzata, che può includere trattamenti conservativi non-farmacologici, farmacologici e trattamenti di natura più invasiva

Monitoraggio delle pazienti con DPC

- 15) E' importante seguire longitudinalmente le pazienti con DPC un counselling personalizzato e rispondente alle problematiche della paziente, fornendo le informazioni e le rassicurazioni necessarie. L'utilizzo di materiale informativo per iscritto può essere particolarmente utile.
- 16) Non esiste uno schema di follow-up predefinito, che va invece adattato in base alle condizioni cliniche, alla responsività ai trattamenti e alle esigenze della paziente.
- 17) L'utilizzo di questionari dedicati è raccomandato per evidenziare le modificazioni dei sintomi durante tutto il processo diagnostico-terapeutico.

L'obiettivo dell'AIUG sarà quello di identificare Centri qualificati di Riferimento per la gestione di queste patologie complesse su tutto il territorio nazionale e regionale in accordo a quanto decretato dal Ministero della Salute nel Dicembre 2018.



Bibliografia

- ¹ Chronic pelvic pain: ACOG Practice Bulletin, number 218. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):e98-e109. doi:10.1097/AOG.0000000000003716
- ² Latthe P, Latthe M, Say L, Gülmezoglu M, Khan KS. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health.* 2006;6:177. doi:10.1186/1471-2458-6-177
- ³ Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review. *Pain Physician.* 2014;17(2):E141-E147.
- ⁴ Rodríguez MA, Afari N, Buchwald DS; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Urological Chronic Pelvic Pain. Evidence for overlap between urological and nonurological unexplained clinical conditions. *J Urol.* 2009; 182(5): 2123-2131 doi:10.1016/j.juro.2009.07.036
- ⁵ Sibert L, Rigaud J, Delavierre D, Labat JJ. Chronic pelvic pain: epidemiology and economic impact. Published in French. *Prog Urol.* 2010;20(12):872-885. doi:10.1016/j.purol.2010.08.004
- ⁶ Howard FM. The role of laparoscopy in the evaluation of chronic pelvic pain: pitfalls with a negative laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1996;4(1):85-94. doi:10.1016/S1074-3804(96)80116-2
- ⁷ Merrill RM. Hysterectomy surveillance in the United States, 1997 through 2005. *Med Sci Monit.* 2008;14(1):CR24-CR31
- ⁸ Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, Lipschutz RC, Steege JF. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol.* 1996;87(3):321-327. doi:10.1016/0029-7844(95)00458-0
- ⁹ Veasley C, Clare D, Clauw DJ, et al. Impact of chronic overlapping pain conditions on public health and the urgent need for safe and effective treatment—2015 analysis and policy recommendations. Published 2015. Accessed December 2, 2020. http://www.chronicpainresearch.org/public/CPRA_WhitePaper_2015-FINAL-Digital.pdf
- ¹⁰ Schlaeger, J. M. et al. Evaluation and Treatment of Vulvodynia: State of the Science. *Journal of Midwifery and Women's Health* vol. 68 9–34 Preprint at <https://doi.org/10.1111/jmwh.13456> (2023).
- ¹¹ Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The initial management of chronic pelvic pain. Published May 2012. Accessed May 5, 2021. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_41.pdf
- ¹² International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology (ISPOG). ISPOG Practice Protocol: chronic pelvic pain in women. Published 2012. Accessed November 27, 2020. <https://www.ispog.org/uploads/downloads/1463122239-pelvispog.pdf>
- ¹³ Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J, et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Published 2018. Accessed May 5, 2021. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Chronic-Pelvic-Pain-2018-large-text.pdf>
- ¹⁴ Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, et al. No. 164—consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(11):e747-e787. doi:10.1016/j.jogc.2018.08.015



- ¹⁵ Levesque A, Riant T, Ploteau S, Rigaud J, Labat JJ; Convergences PP Network. Clinical criteria of central sensitization in chronic pelvic and perineal pain (Convergences PP criteria): elaboration of a clinical evaluation tool based on formal expert consensus. *Pain Med.* 2018;19(10):2009-2015. doi:10.1093/pm/pny030
- ¹⁶ van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Cervigni M et al. Diagnostic criteria, classification, and 760 nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 761 2008;53:60–7
- ¹⁷ Hanno P. Interstitial cystitis and related disorders. In: Walsh PC (ed) *Campbell's urology.* Elsevier, Philadelphia PA, 2002, pp 631–668.
- ¹⁸ Sant GR. Etiology, pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *Rev Urol* 2002;4(suppl 1): S9–S15.
- ¹⁹ Paulson JD, Delgado M. Chronic pelvic pain: the occurrence of interstitial cystitis in a gynecological population. *J Soc Laparosc Surg* 2005;9:426–430
- ²⁰ Stanford EJ, Koziol J, Fang A. The prevalence of interstitial cystitis, endometriosis, adhesions and vulvar pain in women with chronic pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12:43–49
- ²¹ Chung MK, Chung RP, Gordon D. Interstitial cystitis and endometriosis in patients with chronic pelvic pain: the “evil twins” syndrome. *J Soc Laparosc Surg* 2005;9:25–29.
- ²² Sand PK. Chronic pain syndromes of gynecologic origin. *J Reprod Med* 2004;49:230–234.
- ²³ Parsons CL, Dell J, Stanford EJ et al. The prevalence of interstitial cystitis in gynecological patients with pelvic pain, as detected by intravesical potassium sensitivity. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1395–1400.
- ²⁴ Yamada T. Significance of complications of allergic diseases in young patients with interstitial cystitis. *Int J Urol* 2003;10(suppl):S56–S58.
- ²⁵ Peeker R, Atansiu L, Logadottir Y. Intercurrent autoimmune conditions in classic and non-ulcer interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol* 2003;137:60–63.
- ²⁶ Novi JM, Jeronis S, Srinivas S et al. Risk of irritable bowel syndrome and depression in women with interstitial cystitis: a case control study. *J Urol* 2005;174:937–940.
- ²⁷ Alagiri M, Chottiner S, Ratner V et al. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndrome. *Urology* 1997;49:52–57
- ²⁸ Warren JW, Howard FM, Cross RK, Good JL, Weissman MM, Wesselmann U, et al. Antecedent nonbladder syndromes in case-control study of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2009, Jan;73(1):52-7.
- ²⁹ Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, Carr LK, et al. Psychosocial phenotyping in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: A case control study. *J Urol* 2010, Jan;183(1):167-72.
- ³⁰ Bogart LM, Suttorp MJ, Elliott MN, Clemens JQ, Berry SH. Prevalence and correlates of sexual dysfunction among women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Urology* 2011, Mar;77(3):576-8
- ³¹ Reed BD, Harlow SD, Sen A, Edwards RM, Chen D, Haefner HK. Relationship between vulvodynia and chronic comorbid pain conditions. *Obstet Gynecol* 2012, Jul;120(1):145-51.
- ³² Reed BD, Harlow SD, Sen A, Edwards RM, Chen D, Haefner HK. Relationship between vulvodynia and chronic comorbid pain conditions. *Obstet Gynecol* 2012, Jul;120(1):145-51.



- ³³ Agarwal M, Dixon RA. A study to detect Gardnerella vaginalis DNA in interstitial cystitis. *BJU Int* 2001;88:868–870
- ³⁴ Siddiqui H, Lagesen K, Nederbragt AJ, Jeansson SL, Jakobsen KS. Alterations of microbiota in urine from women with interstitial cystitis. *BMC Microbiol* 2012;12:205.
- ³⁵ Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJ. Interstitial cystitis in the netherlands: Prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol* 1995, Dec;154(6):2035-7.
- ³⁶ Fall M, Nordling J, Cervigni M, et al. Hunner lesion disease differs in diagnosis, treatment and outcome from bladder pain syndrome: an ESSIC working group report. *Scand J Urol*. 2020 Apr;54(2):91-98. doi: 10.1080/21681805.2020.1730948. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32107957.
- ³⁷ Nickel JC, Mills IW, Crook TJ, Jorga A, Smith MD, Atkinson G, Krieger JN. Tanezumab reduces pain in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and patients with non-urological associated somatic syndromes. *J Urol* 2015, Nov 11.
- ³⁸ Nordling J, Anjum FH, Bade JJ, Bouchelouche K, Cervigni et al JJ. Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC). *Eur Urol*. 2004 May;45(5):662-9.
- ³⁹ Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ. Epidemiology of interstitial cystitis: A population based study. *J Urol* 1999, Feb;161(2):549-52.
- ⁴⁰ Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, Carr LK, et al. Psychosocial phenotyping in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: A case control study. *J Urol* 2010, Jan;183(1):167-72.
- ⁴¹ Butrick C. Interstitial cystitis and chronic pelvic pain: new insights in neuropathology, diagnosis, and treatment. *Clin. Obstet. Gynecol*. 2003; 46: 811–23.
- ⁴² De Paepe H, Renson C, Van Laecke E et al. Pelvic-floor therapy and toilet training in young children with dysfunctional voiding and constipation. *BJU Int*. 2000; 85: 889–93 (Suppl): 52–7.
- ⁴³ Butrick CW. Pelvic floor Hypertonic disorders: identification and management. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 2009; 36: 707–22.
- ⁴⁴ Ballweg ML. Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol*. 2004; 18: 201–18.
- ⁴⁵ Howard FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. *Obstet. Gynecol. Surv*. 1993; 48: 357–87.
- ⁴⁶ Lessey BA, Metzger DA, Haney AF et al. Immunohistochemical analysis of oestrogen and progesterone receptors in endometriosis: comparison with normal endometrium during the menstrual cycle and the effect of medical therapy. *Fertil. Steril*. 1989; 51: 409–15.
- ⁴⁷ Chung MK, Chung RP, Gordon D. Interstitial cystitis and endometriosis in patients with chronic pelvic pain: the “Evil Twins” syndrome. *JSL* 2005; 9:25–9.
- ⁴⁸ Paulson JD, Delgado M. The relationship between interstitial cystitis and endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *JSL* 2007; 11: 175–81.
- ⁴⁹ Tirilapur SA, Kuhrt K, Chaliha C et al. The “Evil Twin Syndrome” in chronic pelvic Pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. *Int. J. Surg*. 2013; 11: 233–7.
- ⁵⁰ Pukall CF, Binik YM, Khalife S, Amsel R, Abbot FV. Vulvar tactile and pain thresholds in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Pain* 2002; 96:163–75



- ⁵¹ van Lankveld JJ, Granot M, Weijmar Schultz WC et al. Women's sexual pain disorders. *J. Sex. Med.* 2010; 7 (1 Pt 2): 615–31.
- ⁵² Leclair CM, Goetsch MF, Korcheva VB et al. Differences in primary compared with secondary vestibulodynia by immunohistochemistry. *Obstet. Gynecol.* 2011; 117: 1307–13.
- ⁵³ Nguyen RHN, Veasley C, Smolenski D. Latent class analysis of comorbidity patterns among women with generalized and localized vulvodynia: preliminary findings. *J. Pain Res.* 2013; 6: 303–9.
- ⁵⁴ Lowenstein L, Vardi Y, Deutsch M et al. Vulvar vestibulitis severity –assessment by sensory and pain testing modalities. *Pain* 2004; 107:47–53.
- ⁵⁵ Carragee E, Alamin T, Cheng I et al. (2006) Does minor trauma cause serious low back illness? *Spine* 2006; 31(25):2942–9.
- ⁵⁶ GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990– 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* (2020) 396(10258):1204–22.
- ⁵⁷ Stevans JM, Delitto A, Khoja SS et al. (2021) Risk factors associated with transition from acute to chronic low back pain in US patients in primary care. *JAMA Netw Open* 4(2):e2037371.
- ⁵⁸ Heuch I, Heuch I, Hagen K, Sørgerd EP, Åsvold BO, Zwart JA. (2019) Does diabetes influence the probability of experiencing chronic low back pain? A population-- based cohort study: the Nord-- Trøndelag Health Study. *BMJ Open* 9(9):e031692.
- ⁵⁹ Carragee E, Alamin T, Cheng I et al. (2006) Are first-- time episodes of serious LBP associated with new MRI findings? *Spine J* 6(6):624–35.
- ⁶⁰ Volinn E. (1997) The epidemiology of low back pain in the rest of the world: a review of surveys in low-- and middle-- income countries. *Spine* 22(15):1747–54.
- ⁶¹ Chou, R, Deyo Rm Friedly J et al. (2017) Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 166:480–92.
- ⁶² Qaseem, A, Wilt TJ, McLean RM et al. (2017) Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 166:514–30.
- ⁶³ Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. (1990) The American College of Rheumatology criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 33:160–72
- ⁶⁴ Häuser W, Schmutzer G, Brähler E, Wolfe F. (2014) Patient Health Questionnaire 15 as a generic measure of severity in fibromyalgia syndrome: Surveys with patients of three different settings.
- ⁶⁵ Schaefer C, Chandran A Hufstader M et al. (2011) The comparative burden of mild, moderate and severe fibromyalgia: results from a cross-sectional survey in the United States. *Health QualLife Outcomes* 9:71
- ⁶⁶ Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA et al. (2016) Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 46(3):319–29.
- ⁶⁷ Schwartz ES, Gebhart GF. Visceral pain. *Curr Top Behav Neurosci.* 2014;20:171-197. doi:10.1007/7854_2014_315
- ⁶⁸ Stratton P, Khachikyan I, Sinaii N, Ortiz R, Shah J. Association of chronic pelvic pain and endometriosis with signs of sensitization and myofascial pain. *Obstet Gynecol.* 2015;125(3):719-728. doi:10.1097/AOG.0000000000000663



- ⁶⁹ Aredo JV, Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating chronic pelvic pain and endometriosis to signs of sensitization and myofascial pain and dysfunction. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):88-97. doi:10.1055/s-0036-1597123
- ⁷⁰ Hanno, P. M., Erickson, D., Moldwin, R. & Faraday, M. M. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *Journal of Urology* 193, 1545–1553 (2015).
- ⁷¹ Nordling J, Anjum FH, Bade JJ, Cervigni M. et al. Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC). *Eur Urol* 2004;45:662–669.
- ⁷² Braga A, Barba M, Serati M, Soligo M, Li Marzi V, Finazzi Agrò E, Musco S, Caccia G, Castronovo F, Manodoro S, Frigerio M; Italian Society of Urodynamics. Update on Italian-validated questionnaires for pelvic floor disorders. *Minerva Obstet Gynecol.* 2023 Feb;75(1):62-68. doi: 10.23736/S2724
- ⁷³ Lamvu G, Carrillo J, Witzeman K, Alappattu M. Musculoskeletal considerations in female patients with chronic pelvic pain. *Semin Reprod Med.* 2018; 36(2):107-115. doi:10.1055/s-0038-1676085
- ⁷⁴ Martin CE, Johnson E, Wechter ME, Leserman J, Zolnoun DA. Catastrophizing: a predictor of persistent pain among women with endometriosis at 1 year. *Hum Reprod.* 2011;26(11):3078-3084. doi: 10.1093/humrep/der292
- ⁷⁵ Bergeron, S., Reed, B. D., Wesselmann, U. & Bohm-Starke, N. Vulvodynia. *Nature Reviews Disease Primers* vol. 6 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0164-2> (2020).
- ⁷⁶ Stenson, A. L. Vulvodynia: Diagnosis and Management. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* vol. 44 493–508 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.05.008> (2017).
- ⁷⁷ Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain.* 2011;152(1):14-27. doi:10.1016/j.pain.2010.07.031 [27]
- ⁷⁸ Hibner M, Desai N, Robertson LJ, Nour M. Pudendal neuralgia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(2):148-153. doi:10.1016/j.jmig.2009.11.003
- ⁷⁹ Del Forno, S. et al. Assessment of levator hiatal area using 3D/4D transperineal ultrasound in women with deep infiltrating endometriosis and superficial dyspareunia treated with pelvic floor muscle physiotherapy: randomized controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 57, 726–732 (2021).
- ⁸⁰ Neville CE, Fitzgerald CM, Mallinson T, Badillo S, Hynes C, Tu F. A preliminary report of musculoskeletal dysfunction in female chronic pelvic pain: a blinded study of examination findings. *J Bodyw Mov Ther.* 2012;16(1):50-56. doi:10.1016/j.jbmt.2011.06.002
- ⁸¹ Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(3):409-415. doi:10.1067/mob.2002.121725
- ⁸² Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, Baracat EC, Abrão MS, Kho RM. Transvaginal ultrasound for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(2):257-264. doi:10.1016/j.jmig.2017.08.653
- ⁸³ Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, Dawes MG, Barlow DH, Kennedy SH. Patterns of diagnosis and referral in women consulting for chronic pelvic pain in UK primary care. *Br. J. Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1156-1161
- ⁸⁴ Howard FM. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 594-611



- ⁸⁵ Vij, M., Srikrishna, S. & Cardozo, L. Interstitial cystitis: Diagnosis and management. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* vol. 161 1–7 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.12.014> (2012)
- ⁸⁶ Marcu, I., Campian, E. C. & Tu, F. F. Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Seminars in Reproductive Medicine* vol. 36 123–135 Preprint at <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676089> (2018).
- ⁸⁷ Haefner, K., Lawson, H. W. & Stockdale, C. K. Persistent Vulvar Pain Committee on Gynecologic Practice. *Obstetrics & Gynecology Committee Opinion Number* vol. 128 <http://journals.lww.com/greenjournal> (2016).
- ⁸⁸ Fitzgerald, M. P. et al. Randomized multicenter feasibility trial of myofascial physical therapy for the treatment of urological chronic pelvic pain syndromes. *Journal of Urology* 189, (2013).
- ⁸⁹ van Beekhuizen, H. J., Oost, J. & van der Meijden, W. I. Generalized unprovoked vulvodynia; A retrospective study on the efficacy of treatment with amitriptyline, gabapentin or pregabalin. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 220, 118–121 (2018).
- ⁹⁰ Bachmann, G. A. et al. Effect of gabapentin on sexual function in vulvodynia: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 220, 89.e1-89.e8 (2019).
- ⁹¹ Hanno P. Interstitial cystitis and related disorders. In: Walsh PC (ed) *Campbell's urology*. Elsevier, Philadelphia PA, 2002, pp 631–668.
- ⁹² Theoharides TC. Hydroxyzine for interstitial cystitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:686–687.
- ⁹³ Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, rand. double blind placebo contr. trial. *BJU Int* 2001;87:207–212.
- ⁹⁴ Parson CL, Housley T, Schmidt JD et al. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 1994;73:504–507.
- ⁹⁵ Ghoniem GM, McBride D, Sood OR, Lewis V. Clinical experience with multiagent intravesical therapy in interstitial cystitis patients unresponsive to singleagent therapy. *World J Urol* 1993;11:178–182.
- ⁹⁶ Sant GR, Larock DR. Standard intravesical therapies for interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994 ;21:73–83.
- ⁹⁷ Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R. et al. A randomized open label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn.* 2017 Apr;36(4):1178-1186
- ⁹⁸ Steinhoff G, Ittah B, Rowan S. The efficacy of chondroitin sulfate 0.2% in treating interstitial cystitis. *Can J Urol* 2002;9:1454–1458.
- ⁹⁹ Tirlapur SA, Daniels JP, Khan KS; MEDAL Trial Collaboration. Chronic pelvic pain: how does noninvasive imaging compare with diagnostic laparoscopy? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(6):445-448. doi:10.1097/GCO.0000000000000222
- ¹⁰⁰ Saunders, P. T. K. & Horne, A. W. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell* vol. 184 2807–2824 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041> (2021).



¹⁰¹ Kuo, H. C. Intravesical injections of autologous platelet-rich plasma for the treatment of refractory interstitial cystitis. LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms vol. 15 210–215 Preprint at <https://doi.org/10.1111/luts.12504> (2023).

¹⁰² Hanno, P. M., Erickson, D., Moldwin, R. & Faraday, M. M. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *Journal of Urology* 193, 1545–1553 (2015).

¹⁰³ Quentin Clemens, J., Erickson, D. R., Varela, N. P. & Henry Lai, H. Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Journal of Urology* 208, 34–42 (2022).

