

**PDTA PER LA PRESA IN CARICO DI PAZIENTI
CON VULVODINIA E NEROPATIA DEL PUDENDO**

Allegato A

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. 13 del 15/06/2023



Regione Toscana



Articolazione funzionale dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell'art. 49 ter della l.r. 40/2005:

- a) Coordinatore;
- b) Ufficio di coordinamento;
- c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell'OTGC
Prof. Stefano Grifoni

Supporto amministrativo:
Roberta Bottai
Stefania Della Luna
Giuseppina Agata Stella

Il presente documento è stato prodotto da un gruppo multidisciplinare di esperti su mandato dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico (istituito con Legge regionale 24 febbraio 2005 n. 40, modificata con Legge regionale 25 luglio 2017 n. 36).
L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Regione Toscana al seguente indirizzo: <http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>
Chiunque è autorizzato, per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché ne citi la fonte.

INDICE

PREMESSA	2
DEFINIZIONI E INCIDENZA	2
Vulvodinia: definizioni e incidenza	2
Vulvodinia: patogenesi	3
Neuropatia del pudendo: definizione, incidenza e patogenesi	4
SINTOMATOLOGIA	6
Vulvodinia: sintomatologia	6
Neuropatia del pudendo: sintomatologia	6
Stato dell'arte regionale	7
AZIONI	8
SOGGETTI A CUI SI RIVOLGE IL PDTA	8
PIANO OPERATIVO	8
PASSAGGIO A II LIVELLO	9
III LIVELLO	9
OPERATORI COINVOLTI	10
OBIETTIVI	10
INDICATORI DI ESITO	11
BIBLIOGRAFIA	12
ALLEGATI	16
All. 1 – Progetto formativo	
All. 2 – Flow chart	
All. 3 – Stili di vita	
All. 4 – Gruppo di lavoro	
All. 5 – Diagnosi e terapie	
All. 5bis – Terapia antalgica	

PREMESSA

Vulvodinia e neuropatia del pudendo, sono, insieme ad altre patologie dolorose croniche come fibromialgia, endometriosi e adenomiosi alcune tra le diverse affezioni croniche e invalidanti che colpiscono il sesso femminile o le persone assegnate femmine alla nascita.

Si tratta di malattie spesso “invisibili” perché poco conosciute, poco studiate e quindi di non facile diagnosi, con il risultato che le persone che ne soffrono vedono in qualche modo limitato il loro diritto alla salute, e sono spesso svalorizzate nelle loro percezioni ritenute frutto di alterazioni psicologiche se non di esagerata sensibilità.

L'Organismo toscano per il governo clinico ha deciso di istituire, nell'ambito di un tavolo dedicato alla salute delle donne, un gruppo di lavoro multi-professionale e multidisciplinare non solo per la costruzione del PDTA ma anche per la sua attuazione e monitoraggio dell'efficacia delle azioni e delle risorse messe in campo.

DEFINIZIONI E INCIDENZA

Vulvodinia: definizioni e incidenza

La vulvodinia è stata riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nell'ultima revisione della classificazione internazionale delle malattie (ICD-11), avviata nel 2018 e diventata attuativa il 1° gennaio 2022. Nell'ICD-11, la vulvodinia rientra nella categoria: “dolore correlato a vulva, vagina o pavimento pelvico” (codice malattia GA 34.02).

Secondo la consensus sulla terminologia sviluppato da international society for the study of vulvovaginal disease (ISSVD), international society for the study of women's sexual health (ISSWSH) e da international pelvic pain society (IPPS) nel 2019, la vulvodinia viene definita come un dolore vulvare presente da almeno 3 mesi, senza una causa chiaramente identificabile, che può avere potenziali fattori associati. (1).

La vulvodinia può essere **generalizzata** quando la condizione coinvolge tutta la vulva. Si parla invece di vulvodinia **localizzata** quando la condizione coinvolge solo alcune zone, solitamente il vestibolo (il territorio compreso tra le piccole labbra), in questo caso si parla di vestibolodinia. Questa forma più circoscritta, vestibolodinia, risulta la più diffusa e frequente (80%)

Si definisce vulvodinia **spontanea** quando il dolore o il bruciore, vengono avvertiti spontaneamente. Si definisce vulvodinia **provocata** quando è conseguente ad un contatto fisico (come in caso di indumenti stretti, assorbente, accavallando le gambe, andando in bicicletta, speculum ginecologico, coito).

Spesso le due forme, spontanea e provocata, coesistono.

Si definisce vulvodinia **primaria** quella che insorge in giovanissima età e si manifesta di solito al primo uso di assorbente o al primo rapporto sessuale. Si definisce vulvodinia

secondaria quella che interviene dopo un certo lasso di tempo di benessere vulvare dal primo rapporto.

Trattandosi di patologie poco conosciute e dunque ancora sottovalutate vengono erroneamente considerate malattie rare sebbene la letteratura scientifica internazionale ad oggi esistente (2-3-4) indichi una incidenza del **10-16%** per la vulvodinia (tra la popolazione assegnata femmina alla nascita) e **dell'1%** per la neuropatia del pudendo che colpisce anche il sesso maschile (5-6).

L'età di insorgenza della malattia vede un picco di **prevalenza tra i 20 ed i 40 anni**.

L'iter diagnostico per queste malattie è spesso molto difficile e questo determina un ritardo nella diagnosi anche di diversi anni.

Come già detto si tratta di malattie che sono poco studiate, e per le quali non sono stati effettuati studi clinici sistemici che possano avere portato a robuste evidenze. Anche per questo non risultano presenti tra le materie di studio né della facoltà di medicina, e delle altre professioni sanitarie, né delle relative scuole di specializzazione: il risultato è quello di mantenere un personale sanitario impreparato ad affrontare queste malattie, perpetrando il ritardo nella diagnosi e dunque della terapia.

Si deve sottolineare che sono nati Centri dedicati a queste patologie dolorose, spesso privati e non egualmente distribuiti in tutte le regioni: ciò comporta una diseguità importante nell'accesso alla cura ed un costo notevole per le donne che soffrono di questi disturbi sia in senso di perdita di giorni lavorativi che in termini meramente economici.

Si stima che oggi, il 45-65% dei ginecologi non sia preparato a diagnosticare la vulvodinia, e che di quel 40% che è in grado di diagnosticarla, solo il 20% sia capace di impostare una prima terapia (2).

Vulvodinia: patogenesi

La patogenesi è sicuramente multifattoriale, la noxa scatenante è sconosciuta: le ipotesi fisiopatologiche più accreditate riguardano la presenza di alterazioni a livello delle terminazioni nervose nocicettive vulvari, con un aumento nel loro numero e un abbassamento della soglia nocicettiva a causa di uno stato infiammatorio neurogeno che determina incremento delle citochine con conseguente sensibilizzazione sia periferica che centrale.

La frequente associazione con disfunzioni del sistema muscolare, in particolare un aumento del tono del pavimento pelvico, con o senza presenza di tender points, è suggestiva per un meccanismo patogenetico comune determinato da una anomala attivazione del sistema nervoso sia a livello sia periferico che centrale, con attivazione di riflessi di protezione e stimolazione del sistema muscolare, in un loop autopertuantesi capace di generare dolore stesso.

Ci sono poi fattori esogeni che possono concorrere alla genesi del dolore vulvare:

- cadute sul coccige (anche molti anni prima)
- interventi chirurgici pelvici
- parti complicati (con lacerazioni spontanee o episiotomie)
- cistiti e vaginiti ricorrenti
- abuso di alcuni antibiotici e antimicotici locali
- stipsi ostinata o sindrome del colon irritabile
- attività fisica molto intensa
- cause ormonali
- storia di abusi infantili e violenza sessuale
- discusso è invece il ruolo di una suscettibilità genetica individuale e di pregresse infezioni. (7) (8) (9).

È da notare infine come, probabilmente proprio a causa di una genesi così complessa e articolata la vulvodinia si presenti spesso associata ad altre patologie dolorose croniche come endometriosi, sindrome del colon irritabile (IBS), fibromialgia, cefalea, ansia/depressione, cistite interstiziale o sindrome della vescica dolorosa (7) (8) (9).

Neuropatia del pudendo: definizione, incidenza e patogenesi

La neuropatia del pudendo è una delle cause di sindrome del dolore pelvico cronico dovuta al danno o all'irritazione del nervo. Tale patologia viene sospettata in una minoranza di casi, ed è spesso misconosciuta e confusa con cause infettive o di altro tipo. Ciò può generare frustrazione nel paziente e spesso provoca severe conseguenze negative nella sfera emotiva, sessuale e cognitiva e in ambito psico-sociale [10]. La nevralgia del pudendo (NP) è spesso non riconosciuta, quindi la vera incidenza è incerta. Le stime dell'International Pudendal Neuropathy Association sono 1 su 100.000 della popolazione generale [14], mentre Spinosa et al. documentano l'incidenza dell'1% nella popolazione generale [15].

La neuropatia del pudendo colpisce anche gli uomini seppure vi sia una prevalenza a carico del sesso femminile [15].

La patogenesi sembra essere legata ad anomalie congenite nella via nervosa. Può essere un processo mono o bilaterale [11].

Il nervo pudendo è un nervo misto con funzioni sensoriali, motorie e autonome, pertanto l'infiammazione o la lesione del nervo può anche provocare disfunzioni della vescica, dell'intestino e sessuali.

Il nervo del pudendo è generalmente composto da fibre provenienti dalle radici nervose di S2, 3 e 4 [12]: in corso di dissezioni anatomiche si sono osservate molte variazioni nella struttura del nervo. Si osserva inoltre frequentemente l'associazione di rimodellamento osseo nella pelvi presumibilmente correlato alla contrattura costante e ripetitiva della muscolatura del pavimento pelvico. In particolare si assiste a modificazioni della spina ischiatica e dell'angolo laterale inferiore del sacro.

Quando la neuropatia del pudendo non viene trattata, si determina una progressione della sintomatologia da disturbi minori spesso a carico della vescica, fino a danni irreversibili sul nervo in grado di determinare un dolore severo può verificarsi in molte sedi venendo attribuito a malattia morfologica/d'organo con conseguenti trattamenti inappropriati impostati da singoli specialisti senza una vera visione di insieme in mancanza della diagnosi corretta.

La diagnosi viene solitamente fatta dopo molti anni dall'insorgenza dei sintomi, durante i quali le persone vengono sottoposte a molteplici valutazioni, impiego di farmaci e/o interventi chirurgici. Purtroppo questa sequenza di eventi può condurre fino alla dipendenza da oppiacei. Quando è possibile una diagnosi e un corretto trattamento, si assiste invece al controllo dei sintomi a lungo termine fino alla remissione totale riportata fino a 20 anni dopo i trattamenti [10].

La nevralgia del pudendo trae origine da una "sindrome del tunnel", derivante da microtraumi cumulativi e ripetitivi del nervo.

Tra le cause più comuni ricordiamo:

- prolungata posizione seduta (ad es. sarta, operatori di computer, giudici, pianisti, macchinisti);
- flessione ripetitiva dell'anca (attività sportive, esercizio fisico, jogging, ciclismo);
- dimagrimento rapido con perdita della massa muscolare e conseguente venir meno della sua azione protettiva dalla compressione esercitata dalle strutture ossee e legamentose della pelvi;
- traumi diretti tra cui cadute, incidenti automobilistici e interventi chirurgici pelvici, specialmente quando si utilizzano mesh sintetici;
- radioterapia, soprattutto nei pazienti trattati per cancro alla prostata e in quelli trattati per tumori rettali e ginecologici;

Cause poco frequenti includono: lesioni metastatiche, e non, alla via nervosa e infezione da herpes simplex.

Lo stress, come in tutte le sindromi dolorose, può rappresentare un potente fattore aggravante del dolore neuropatico.

SINTOMATOLOGIA

Vulvodinia: sintomatologia

- Presenza di dolore in zona vulvare per più di tre mesi. I sintomi della vulvodinia sono molto variabili sia nella localizzazione che nell'intensità anche nell'ambito della stessa giornata. Di solito peggiorano nel pomeriggio/sera, mentre non vengono quasi avvertiti di notte e al risveglio mattutino.
- Presentano periodi di miglioramento e riacutizzazione, anche in relazione alle variazioni ormonali durante il ciclo mestruale.
- Prurito
- Bruciore (che può estendersi alla clitoride e all'ano), frequentemente riferito a fine minzione
- Sensazione di punture di spillo
- Gonfiore delle piccole e grandi labbra
- Sensazione di abrasioni
- Sensazione di scariche elettriche
- Abrasioni all'ingresso vaginale
- Disturbi urinari (minzione frequente, urgenza).
- Dolore trafittivo (come una «coltellata»).
- Dolore gravativo (come una «contusione»).
- Sensazione di corpo estraneo.
- Nei casi più gravi le pazienti non possono stare sedute, hanno difficoltà a camminare, trovano sollievo solamente stando distese, a gambe divaricate e senza indossare biancheria intima.
- Le mucose vulvari possono essere arrossate, o assumere un colorito rosso/violaceo con tessuti edematosi.ma frequentemente la vulva all'esame ispettivo appare assolutamente normale

Neuropatia del pudendo: sintomatologia

La nevralgia del pudendo (NP) deve essere sospettata in pazienti con anamnesi di dolore pelvico (soprattutto perineale e genitale) con o senza sintomi concomitanti sessuali, vescicali o intestinali. L'inizio del dolore è solitamente lieve, tranne quando causato da un trauma acuto. Il dolore è generalmente meno intenso al mattino e progredisce nel corso della giornata. I pazienti si lamentano frequentemente di dolore urente e possono anche provare

formicolio, dolore lancinante e dolore simile a uno shock. In oltre il 50% dei pazienti, il dolore è esacerbato stando seduti e alleviato stando in piedi, sdraiati o seduti sul water [21].

I pazienti con NP possono presentare problemi intestinali, vescicali e sessuali senza dolore. La distribuzione del dolore può essere limitata o estesa e può includere la vulva, la vagina, il clitoride, il perineo e il retto nelle femmine; glande, scroto, perineo e retto nei maschi [11]. Anche il dolore al coccige e il dolore riferito al polpaccio, al piede e alle dita dei piedi sono disturbi frequenti. Il contatto con gli indumenti può causare dolore o disagio - allodinia. Una sensazione di corpo estraneo pelvico come sedersi su una pallina da golf o un corpo estraneo caldo nel retto sono indicativi di una sensibilizzazione centrale. Altri sintomi associati alla NP includono la frequenza urinaria, urgenza, sintomi che mimano la cistite interstiziale, eiaculazione dolorosa, dispareunia, orgasmi notturni dolorosi e eccitazione sessuale persistente [22]. L'esame obiettivo pelvico e perineale, dei genitali esterni, e l'esame uro-ginecologico nella donna, è fondamentale, così come palpare il percorso del nervo pudendo medialmente alla spina ischiatica in corrispondenza del canale di Alcock. Quando la palpazione di queste sedi riproduce il dolore nella distribuzione del pudendo, indica una lesione del "tratto medio" del nervo, il fenomeno di Valleix, diagnostico di lesione del segmento medio del nervo.

Stato dell'arte regionale

Nella nostra Regione non esiste attualmente un percorso diagnostico terapeutico definito per di vulvodinia e neuropatia del pudendo: manca in particolare di un'organizzazione complessiva che consenta un approccio multidisciplinare coordinato da cui, come ci dice la letteratura, non si può prescindere se si vuol attuare un percorso di diagnosi e cura equo ed efficace.

È presente una "Pelvic Unit" presso AUOP e un ambulatorio dedicato alla patologia vulvare presso AOU Careggi dove vengono trattate varie patologie vulvari e disfunzioni del pavimento pelvico dove afferiscono anche patologie vulvodiniche spesso in stadi avanzati.

In alcuni ambulatori territoriali/consultori (area pisana e fiorentina) dove sono presenti competenze sviluppate negli anni su questi temi specifici si rende possibile una prima diagnostica e possibili trattamenti per pazienti con vulvodinia e neuropatia del pudendo: a questi ambulatori fanno spesso riferimento anche le associazioni di pazienti.

Si rende però necessario che queste esperienze vengano ben delineate ed evidenziate, mettendo "in rete" tutte le risorse disponibili nella nostra Regione.

AZIONI

- 1) È necessario mettere in rete le risorse utilizzabili mettendo in atto **azioni formative** che vedano coinvolte le strutture che già hanno costruito una cultura su queste tematiche e favorendo in tutti gli operatori che possono incontrare una sintomatologia suggestiva per vulvodinia o neuropatia del pudendo la disponibilità di conoscenze di base e la possibilità di percorsi di approfondimento.
- 2) Si rende pertanto necessario inserire le conoscenze su queste patologie a livello della formazione in medicina e nelle altre professioni mediche (ostetricia, infermieristica...) nonché nelle scuole di specializzazione guardando trasversalmente alle specialità che possono rappresentare una porta di accesso per l'interpretazione della sintomatologia dolorosa (ginecologia, neurologia, urologia, formazione in medicina generale...). Vedi allegato 1.
- 3) Essenziale diffondere le conoscenze in ambito territoriale rivolgendosi alle prime sentinelle possibili ovvero medici di medicina generale e ginecolog* e ostetric* consultoriali.
- 4) Insieme alla formazione è essenziale mettere a disposizione percorsi organizzativi chiari e definiti. Vedi allegato 2 (flow chart).

SOGGETTI A CUI SI RIVOLGE IL PDTA

- Pazienti assegnate femmine alla nascita che presentano sintomatologia compatibile con diagnosi di vulvodinia/neuropatia del pudendo.
- Pazienti assegnate femmine alla nascita con diagnosi comprovata di vulvodinia.
- Pazienti assegnate femmine alla nascita con sintomatologia compatibile con diagnosi di neuropatia del pudendo.
- Pazienti assegnate femmine alla nascita con diagnosi comprovata di neuropatia del pudendo.

Si sottolinea che tra i pazienti a cui si rivolge il presente PDTA sono incluse le persone transgender. Verranno altresì esclusi quelli che alla valutazione clinica specialistica presenteranno patologie che entrano in diagnosi differenziale con le suddette e che pertanto necessiteranno di percorsi diversi a cui verranno inviate.

Non esistono a tutt'oggi codice di esenzione per le pazienti affette da vulvodinia.

PIANO OPERATIVO

- Una buona organizzazione in rete il percorso deve partire dai sanitari a cui possono rivolgersi in prima istanza le donne con vulvodinia o neuropatia del pudendo **non ancora diagnosticata**.
- Sono in prima istanza i **MMG** e i **ginecologi e le ostetriche** territoriali che possono intercettare inizialmente il bisogno e devono essere messi in condizione di sospettare questo tipo di patologie attraverso un percorso formativo diretto a loro.
- Altri **attori periferici** possono essere ginecologi ospedalieri, medici Pronto Soccorso, ostetriche, urologi, psicologi, neurologi, sessuologi.....

Attività da svolgere a questo livello:

Sospetto diagnostico: screening di pazienti sintomatici da inviare ad ambulatori specialistici multidisciplinari dedicati.

- In caso di sospetto possibile eseguire le prime indagini di base ri per una diagnosi di esclusione (esame urine, urocoltura, tampone cervico-vaginale).

PASSAGGIO a II LIVELLO

Secondo livello: diagnosi, presa in carico e trattamento.

- Nel caso che a livello di queste strutture di base si individuasse il sospetto di essere in presenza di una di queste patologie è necessario che possano indirizzare le donne ad un **CENTRO DEDICATO** preferibilmente **TERRITORIALE** che deve essere identificato nelle 3 aree vaste Toscane ed essere in grado di effettuare i primi approfondimenti giungendo ad una prima diagnosi differenziale consentendo così di impostare un piano di terapia.
- Il CENTRO DEDICATO vede come specialisti di base la presenza di **ginecologo/a, ostetrica, psicologo/a**, e deve potersi avvalere di **consulenze specifiche (urologo/a o neurologo/a, terapeuta del dolore, fisioterapista, dietista, psichiatra)**.
- Le caratteristiche del team multidisciplinare di base indirizzano verso l'individuazione di **CONSULTORI DEDICATI** dove già lavorano i team multidisciplinari.
- Questi CENTRI DEDICATI, che potremmo definire di II livello, possono accogliere dunque **pazienti con sospetto diagnostico o che hanno già ricevuto una diagnosi** per impostare una terapia attivando l' équipe di specialisti/e che afferiscono a tali strutture in modo da tenere conto anche delle comorbidità, che spesso sono concause di queste patologie.
- Al momento è possibile individuare un centro territoriale nell'area pisana (consultorio già in parte dedicato a queste patologie) e uno nell'area fiorentina (Ospedale Palagi, come struttura intermedia a valenza territoriale con presenza di molte delle specialistiche necessarie).
- Si renderà necessario individuare un terzo centro per l'Area Vasta sud est anche attraverso gli incontri formativi che la Regione andrà a proporre.
- Gli specialisti formati per le diverse consulenze lavoreranno in rete in modo da potere sopperire ad eventuali carenze.

III LIVELLO

- In condizioni di complessità o di difficoltà a reperire consulenze sarà possibile rivolgersi ai **CENTRI di III livello**.
- Attualmente Centri di terzo Livello in grado di approfondire le patologie trattate si individuano nell'AOU Careggi e nell'AOU Pisana.
- In questi centri verranno approfonditi e presi in carico i casi più complessi specie se presenti più morbilità, i casi che necessitano di diagnosi differenziale più

approfondita, le patologie vulvari non appartenenti alle sindromi in oggetto, le patologie oncologiche e le situazioni che necessitano di intervento chirurgico.

- Inoltre ai Centri di III livello sarà possibile indirizzare pazienti che necessitano di consulenze non presenti nei livelli territoriali (ad esempio Gastroenterologia) andando così a completare la rete *in un costante interscambio di informazioni e competenze*.

OPERATORI COINVOLTI

- **Ginecologo/a e ostetrica/o e psicologo/a** costituiscono l'équipe di base e devono essere esperti nelle patologie
- urologo/a specializzato/a o esperto/a in dolore pelvico cronico (la vulvodinia presenta spesso come comorbidità la sindrome della vescica dolorosa/cistite interstiziale);
- neurologo/a preferibilmente specializzato/a o esperto/a in neuropatie;
- fisioterapista specializzato/a o esperto/a in riabilitazione pelvi-perineale per la stesura del programma personalizzato di riabilitazione del pavimento pelvico;
- gastroenterologo/a e colon-proctologo/a per diagnosticare e intervenire su eventuali problematiche intestinali, anch'esse frequentemente in comorbidità con (e mantenenti) vulvodinia o neuropatia del pudendo;
- nutrizionista o dietologo/a per definire la dieta più adeguata nei casi di concomitanti problematiche intestinali,
- psichiatra, per la gestione di sindromi ansioso-depressive reattive al dolore e per la gestione di politerapie in pazienti con comorbidità psichiatriche;
- sessuologo/a perché queste patologie invalidano in varia misura la salute sessuale delle persone malate;
- terapeuta del dolore specializzata/o o esperto/a in dolore pelvico per le/i pazienti che non rispondono alle terapie di prima linea;
- reumatologo/a, poiché, ad esempio, la fibromialgia è una di quelle condizioni di dolore cronico che spesso si sovrappongono a vulvodinia e neuropatia del pudendo;
- endocrinologo/a in caso di disfunzioni ormonali legate alle due patologie;
- esperto/a terapie complementari;
- *questo pool di specialisti andrà a costituire la rete regionale in modo da potere attivare percorsi personalizzati necessari in tutti i punti della rete regionale.*

OBIETTIVI

La realizzazione di un PDTA dedicato ha lo scopo di definire in modo chiaro e condiviso un percorso di cura in grado di:

- 1) definire una formazione che produca un **linguaggio comune** e competenza per tutti gli attori coinvolti a vario livello nel percorso;
- 2) produrre strumenti condivisi per la diagnosi precoce e la realizzazione dell'approccio multidisciplinare migliorando così la qualità dell'assistenza;
- 3) garantire prestazioni appropriate sia da un punto di vista clinico che dei luoghi della presa in carico;

- 4) garantire la presa in carico del paziente in ambito multidisciplinare evitando percorsi frammentati o non dialoganti;
- 5) gestire correttamente la patologia riducendo le complicanze e la cronicizzazione;
- 6) misurare gli esiti ed evidenziare criticità organizzative (numero accessi strutture)*;
- 7) garantire equità di accesso sul territorio regionale per chi è affetto dalle suddette patologie;
- 8) fornire indicazioni sulle più recenti evidenze scientifiche al fine di indirizzare al meglio gli approcci terapeutici;
- 9) promuovere attività di ricerca clinica e di innovazione sulla casistica condivisa.

***INDICATORI DI ESITO (annuali)**

- 1) % presa in carico degli accessi
- 2) % attivazione consulenze specialistiche
- 3) % di diagnosi differenziali effettuate
- 4) A5 di risoluzioni effettuate al II livello
- 5) soddisfazione pazienti e associazioni di pazienti in materia
- 6) Valutazione di esito nella riduzione della patologia dolorosa utilizzando la scalaMEDI-Q (indicatore clinico su dolore) e VAS

BIBLIOGRAFIA

1. Bornstein J, Preti M, Simon JA, As-Sanie S, Stockdale CK, Stein A, et al. Descriptors of Vulvodynia: A Multisocietal Definition Consensus (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, the International Society for the Study of Women Sexual Health, and the International Pelvic Pain Society). *J Low Genit Tract Dis*. Aprile 2019;23(2):161–3.
2. BAUTRANT ET AL., 2019;
3. BERGERON ET AL., 2020;
4. SPINOSA ET AL., 2006,
5. Pukall CF, Goldstein AT, Bergeron S, Foster D, Stein A, Kellogg-Spadt S, et al. Vulvodynia: Definition, Prevalence, Impact, and Pathophysiological Factors. *J Sex Med*. Marzo 2016;13(3):291–304.
6. Miranda Varella Pereira G, Soriano Marcolino M, Silveira Nogueira Reis Z, Vale de Castro Monteiro M. A systematic review of drug treatment of vulvodynia: evidence of a strong placebo effect. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Settembre 2018;125(10):1216–24.
7. Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Pérez-López FR, Preti M, Bornstein J. Vulvodynia: A disease commonly hidden in plain sight. *Case Rep Womens Health*. Ottobre 2018;20:e00079.
8. De Andres J, Sanchis-Lopez N, Asensio-Samper JM, Fabregat-Cid G, Villanueva-Perez VL, Monsalve Dolz V, et al. Vulvodynia--An Evidence-Based Literature Review and Proposed Treatment Algorithm. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. Febbraio 2016;16(2):204–36.
9. Akopians AL, Rapkin AJ. Vulvodynia: The Role of Inflammation in the Etiology of Localized Provoked Pain of the Vulvar Vestibule (Vestibulodynia). *Semin Reprod Med*. Luglio 2015;33(4):239–45.
10. T L Soon-Sutton, M P Feloney, S Antolak. Pudendal Neuralgia. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-, pg 1.
11. Robert R, Prat-Pradal D, Labat JJ, Bensignor M, Raoul S, Rebai R, Leborgne J. Anatomic basis of chronic perineal pain: role of the pudendal nerve. *Surg Radiol Anat*. 1998;20(2):93-8. [PubMed: 9658526]
12. Shafik A, el-Sherif M, Youssef A, Olfat ES. Surgical anatomy of the pudendal nerve and its clinical implications. *Clin Anat*. 1995;8(2):110-5. [PubMed: 7712320]
13. Bautrant E, de Bisschop E, Vaini-Elies V, Massonnat J, Aleman I, Buntinx J, de Vlieger J, Di Constanzo M, HabibL, Patroni G, Siboni S, Céas B, Schiby V, Uglione-Céas M. Modern algorithm for treating pudendal neuralgia: 212 cases and 104 decompressions. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003 Dec;32(8 Pt 1):705-12. [PubMed:15067894]
14. Hibner M, Desai N, Robertson LJ, Nour M. Pudendal neuralgia. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010 Mar-Apr;17(2):148-53. [PubMed: 20071246].

15. Spinosa JP, de Bisschop E, Laurençon J, Kuhn G, Dubuisson JB, Riederer BM. [Sacral staged reflexes to localize the pudendal compression: an anatomical validation of the concept]. *Rev Med Suisse*. 2006 Oct 25;2(84):2416-8,2420-1. [PubMed: 17121249]
16. Morin M, Carroll MS, Bergeron S. Systematic Review of the effectiveness of physical therapy modalities in women with provoked vestibulodynia. *Sex Med Rev* 2017: 1-28
17. Fitzgerald M, Anderson R, Potts J, Payne CK, et al. Randomized multicenter feasibility trial of myofascial physical therapy for the treatment of urologic chronic pelvic pain syndromes. *J Urol* 2013; 189 (1 Suppl): S75-85
18. Murina F, Bianco V, Radici G, Felice F, Di Martino M, Nicolini U. Transcutaneous electrical nerve stimulation to treat vestibulodynia: a randomized controlled trial. *BJOG* 2008 10.1111
19. Van Reijn-Baggen DA, Han-Geurts IJM, Voorham-van der Zalm PJ, Pelger RCM, Hagenaaars-van Miert C, Laan ETM. Pelvic floor physical therapy for pelvic floor hypertonicity: a systematic review of treatment efficacy. *Sex Med Rev* 2021;000:1-22
20. Grigol Bardin M, Giraldo PC, Martinho N, Pelvic floor biometric changes assessed by 4D translabial ultrasound in women with vulvodynia submitted to physical therapy: a pilot study of a randomized controlled trial. *J Sex Med* 2020; 17:2236-2246
21. Ramsden CE, McDaniel MC, Harmon RL, Renney KM, Faure A. Pudendal nerve entrapment as a source of intractable perineal pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003 Jun;82(6):479-84. [PubMed: 12820792]
22. Waldinger MD, Venema PL, van Gils AP, Schweitzer DH. New insights into restless genital syndrome: staticmechanical hyperesthesia and neuropathy of the nervus dorsalis clitoridis. *J Sex Med*. 2009 Oct;6(10):2778-87.[PubMed:19732313]
23. Tetzschner T, Sørensen M, Lose G, Christiansen J. Pudendal nerve function during pregnancy and after delivery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1997;8(2):66-8. [PubMed: 9297593]
24. de Aguiar Cavalcanti G, Manzano GM, Nunes KF, Giuliano LM, de Menezes TA, Bruschini H. Electrophysiological evaluation of the pudendal nerve and urethral innervation in female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2013 May;24(5):801-7. [PubMed: 22961497]
25. Dettmers C, van Ahlen H, Faust H, Fatepour D, Tackmann W. Evaluation of erectile dysfunction with the sympathetic skin response in comparison to bulbocavernosus reflex and somatosensory evoked potentials of the pudendal nerve. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1994 Oct-Nov;34(7):437-44. [PubMed: 7859672]
26. Labat JJ, Riant T, Robert R, Amarenco G, Lefaucheur JP, Rigaud J. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neurourol Urodyn*. 2008;27(4):306-10. [PubMed: 17828787]

27. Treede et al., Neurology 2008.
28. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. Lancet Neurol 2015; 14(2):162–73
29. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001;94(2):149–58
30. Dworkin RH, et al. Pain. 2007;132(3):237-51
31. Vadalouca A, et al. Ann N Y Acad Sci. 2006;1088:164-86
32. Gore M, et al. Pain Pract. 2008;8(4):253-62
33. Meyer-Rosberg K, et al. Eur J Pain. 2001;5(4):379-89
34. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
<http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines>
35. 2013 Vulvodinia Guidelines Update, Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 18, Number 2, 2014, 93Y100
36. NICE. Neuropathic pain in adults: Pharmacological management in non-specialist settings. NICE, Clinical Guideline. 2013. Available at: nice.org.uk/guidance/cg173
37. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. Lancet Neurol 2015; 14(2):162–73
38. Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, et al. Executive summary of the clinical guidelines of pharmacologic therapy for neuropathic pain: Second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. J Anesth 2018; 32(3):463–78
39. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. Pain 2011;152(1):14–27
40. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: Revised 2009. Eur J Neurol 2010;17(8):1010–8
41. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2010;17:e67–88
42. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacological management of chronic neuropathic pain. Review of the Canadian Pain Society consensus statement. Can Fam Physician 2017;63:844–52
43. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain, Daniel Bates, et al. Pain Med. 2019 Jun; 20(Suppl 1): S2–S12

44. Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for pain. *Int J Mol Sci* 2017;18(11):2483
45. Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol* 2009;22(5):467–74
- 46 . Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, et al. Executive summary of the clinical guidelines of pharmacologic therapy for neuropathic pain: Second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. *J Anesth* 2018; 32(3):463–78
47. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001;21(6):1868–75
48. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD007938
- 49 Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacological management of chronic neuropathic pain. Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician* 2017;63:844–52
- 50 Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clinic Proc* 2010;85(3,Suppl):S3–S14
- 51 Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013;154 (11):2249–61
- 52 NICE pain overview. Available at:<http://pathways.nice.org.uk/pathways/neuropathic-pain> (accessed October 8, 2018)
- 53 Uchida et al, *J Neurosci*. 31, 2010
- 54 Kroenke K, *General Hospital Psychiatry*, 31 (2009) 206-219
- 55 Martini A, Schweiger V, Del Balzo G et al. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37Suppl116(1):27-38
- 56 Graziottin A, Murina F, Gambini D, Taraborrelli S, Gardella B, Campo M; VuNet Study Group. Vulvar pain: The revealing scenario of leading comorbidities in 1183 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Sep;252:50-55

ALLEGATI

All. 1 – Progetto formativo

Progetto formativo del tavolo regionale sulla problematica della vulvodinia e del dolore pelvico cronico negli individui assegnati al sesso femminile alla nascita.

All. 2 – Flow chart

All. 3 – Stili di vita

Gestione delle persone malate che soffrono di vulvodinia o neuropatia del pudendo

All. 4 – Gruppo di lavoro

All. 5 – Diagnosi e terapia

All. 5A – Terapia antalgica

ALLEGATO 1.

Progetto formativo del tavolo regionale sulla problematica della vulvodinia e del dolore pelvico cronico negli individui assegnati al sesso femminile alla nascita

Il presente progetto formativo si articola su due livelli:

A) la formazione nel percorso di pre-laurea dei cdl

B) la formazione nel percorso post-laurea che sarà pertanto rivolto agli operatori sanitari che già operano all'interno dei consultori e nelle aziende sanitarie.

A) PROPOSTE PER IL I LIVELLO DI FORMAZIONE NEL PERCORSO DI DIAGNOSI E CURA DELLA VULVODINIA E DEL DOLORE PELVICO CRONICO-FORMAZIONE PRE-LAUREA

Punto 1. Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia.

Premessa. All'interno del corso di laurea in Medicina e Chirurgia deve essere creato un corso dedicato all'iter diagnostico-terapeutico per la gestione e cura della vulvodinia o da dolore pelvico cronico ad impronta multidisciplinare che permetta di dare gli strumenti basilari ai neo laureati per sapere effettuare un approccio di 1 livello. Il Medico neolaureato deve saper (UDE # 988) nel capitolo 3) SCIENZE CLINICHE INTEGRATE DIAGNOSTICHE, MEDICHE E CHIRURGICHE descrivere i principali quadri clinici di dolore pelvico nella donna, tra cui anche quello localizzato nell'area vulvare (<http://presidenti-medicina.it/core-curriculum/>).

Obiettivo:

Azione 1.1: (entro 3 mesi). Lettera ai singoli Presidenti dei Corsi di laurea in Medicina e Chirurgia degli Atenei toscani di applicare le direttive della Conferenza Permanente dei cdl in Medicina e Chirurgia per richiedere che venga attivato un corso di lezioni tramite la creazione di ADE (Attività Didattiche Elettive) multidisciplinare intitolato "La Vulvodinia e il dolore pelvico cronico" (proposta di scheda di attivazione ADE- **allegato 1**).

Azione 1.2: (entro 12 mesi; già nel prossimo anno Accademico) si richiede la creazione di ADE (Attività Didattiche Elettive) al IV-V-VI anno su argomenti inerenti la gestione diagnostico-terapeutica della vulvodinia "e del dolore pelvico cronico. **Indicatore:** Monitoraggio del numero di Ade attivati sull'argomento con titolo, programma delle lezioni, numero di CFU erogati e numero di studenti iscritti.

Punto 2. Corsi di Laurea in Ostetricia.

Azione 2.1: (entro 3 mesi) Lettera ai singoli Presidenti dei Corsi di Laurea in Ostetricia degli Atenei toscani per richiedere la creazione di ADE (Attività Didattiche Elettive) su argomenti inerenti la gestione diagnostico-terapeutica della vulvodinia e del dolore pelvico cronico.

Azione 2.2: (entro 12 mesi; già nel prossimo anno Accademico) si richiede la creazione di ADE su argomenti inerenti la gestione diagnostico-terapeutica della vulvodinia e del dolore pelvico cronico.

Punto 3. Corso di Laurea in Psicologia.

Azione 3.1: (entro 3 mesi) Lettera ai singoli Presidenti dei Corsi di laurea in Psicologia (Curriculum: B38 - PSICOLOGIA CLINICA E DELLA SALUTE degli Atenei toscani per richiedere la creazione di ADE (Attività Didattiche Elettive) multidisciplinare intitolato "La vulvodinia e il dolore pelvico cronico".

Azione 3.2: (entro 12 mesi; già nel prossimo anno Accademico) si richiede la creazione di ADE (Attività Didattiche Elettive) su argomenti inerenti alla vulvodinia e il dolore pelvico cronico.

Punto 4. Corso di Laurea Triennale in Infermieristica.

Azione 4.1: (entro 3 mesi) Lettera ai singoli Presidenti dei Corsi di laurea in Infermieristica degli Atenei toscani per richiedere che vengano attivati degli insegnamenti che garantiscano la creazione di ADE (Attività Didattiche Elettive) multidisciplinare intitolato "La vulvodinia e il dolore pelvico cronico".

Azione 4.2: (entro 12 mesi; già nel prossimo anno Accademico) si richiede la creazione di ADE (Attività Didattiche Elettive) su argomenti inerenti alla vulvodinia e del dolore pelvico cronico. Indicatore:

Punto 5. Corso di Laurea in Fisioterapia.

Obiettivo: Adeguamento dei cdL alle Direttive al suddetto documento. Pertanto si prevedono le seguenti azioni e relative tempistiche:

Azione 5.1: (entro 3 mesi) Lettera ai singoli Presidenti dei Corsi di laurea in Fisioterapia degli Atenei toscani per richiedere creazione di ADE (Attività Didattiche Elettive) multidisciplinare intitolato "La vulvodinia e il dolore pelvico cronico".

Azione 5.2: (entro 12 mesi; già nel prossimo anno Accademico) si richiede la creazione di ADE (Attività Didattiche Elettive) su argomenti inerenti alla vulvodinia e il dolore pelvico cronico.

Punto 6. Corso di Laurea in Dietistica

Azione 6.1: (entro 3 mesi) Lettera ai singoli Presidenti dei Corsi di laurea in Fisioterapia degli Atenei toscani per richiedere che vengano attivati degli insegnamenti che garantiscano la la creazione di ADE (Attività Didattiche Elettive) multidisciplinare intitolato “La vulvodinia e il dolore pelvico cronico”.

Azione 6.2: (entro 12 mesi; già nel prossimo anno Accademico) si richiede la creazione di ADE (Attività Didattiche Elettive) su argomenti inerenti alla vulvodinia e il dolore pelvico cronico.

Punto 7. Corso di Laurea in Scienze motorie, sport e salute.

Azione 7.1: (entro 3 mesi) Lettera ai singoli Presidenti dei Corsi di laurea in Scienze motorie, sport e salute degli Atenei toscani per richiedere la creazione di ADE (Attività Didattiche Elettive) multidisciplinare intitolato “La vulvodinia e il dolore pelvico cronico”.

Azione 7.2: (entro 12 mesi; già nel prossimo anno Accademico) si richiede la creazione di ADE (Attività Didattiche Elettive) su argomenti inerenti alla vulvodinia e il dolore pelvico cronico. **Indicatore:** Monitoraggio del numero di Ade attivati sull’argomento con titolo, programma delle lezioni, numero di CFU erogati numero di studenti iscritti.

Anno di corso per il quale la ADE viene proposta: 4°-5° -6°	ADE n. (il numero della ADE viene assegnato dal sistema)	
Docente di riferiment	E-mail di riferimento:	
Titolo dell'ade:	LA VULVODINIA e neuropatia del pudendo	
Docenti impegnati:	Docenti Universitari	
Prerequisiti:	Esame inerenti le materie oggetto del corso	
SSD: (facoltativo)	Crediti Universitari formativi	(CFU) 1

Numero di studenti	Min: 3	Max: 250
	Ore di didattica frontale: 7 Ore di Studio individuale: 1	

Tipologia

Corso monografico (1 CFU = 8 ore).

Obiettivi :	Comprendere la fisiopatologia della vulvodinia e del dolore pelvico cronico; comprendere eventuali approcci diagnostici e terapeutici.
Programma:	<p>Argomenti da svolgersi in 1-2 mezze giornate (Date da definire)</p> <p>1 h: epidemiologia e stato dell'arte</p> <p>2 h: Come riconoscere e diagnosticare la vulvodinia e il dolore pelvico cronico</p> <p>2 h: approccio multidisciplinare e rete territoriale</p> <p>3 h: La vulvodinia: il punto di vista del ginecologo</p> <p>4 h: La vulvodinia: l'approccio dell'ostetrica</p> <p>5 h: La vulvodinia: il ruolo del fisioterapista</p> <p>6 h: La vulvodinia: l'approccio psicosessuologico</p> <p>7 h: La vulvodinia e la medicina integrata</p>
Valutazione :	Frequenza del corso

B) FORMAZIONE POST-LAUREA

OBIETTIVO: Implementare le conoscenze sulla condizione di vulvodinia tra gli operatori sanitari già in servizio negli ambulatori dei Consultori delle tre AUSL Toscana Centro/Nord Ovest/ Sud Est tramite eventi di formazioni mirati all'aggiornamento sulla vulvodinia e/o dolore pelvico cronico e della loro gestione clinico assistenziale, ivi compreso il percorso diagnostico terapeutico e l'approccio multidisciplinare alla patologia. Molte persone con vulvodinia, soprattutto in giovane età, si rivolgono sia ai servizi territoriali (Consultori, UFSMIA e UFSMA) per un sostegno psicologico o per disturbi clinici che ai servizi ospedalieri per trattamenti medici.

Azione: Organizzazione del Corso di Formazione all'interno delle tre AUSL (Toscana Centro/Nord Ovest/ Sud Est) della Regione Toscana.

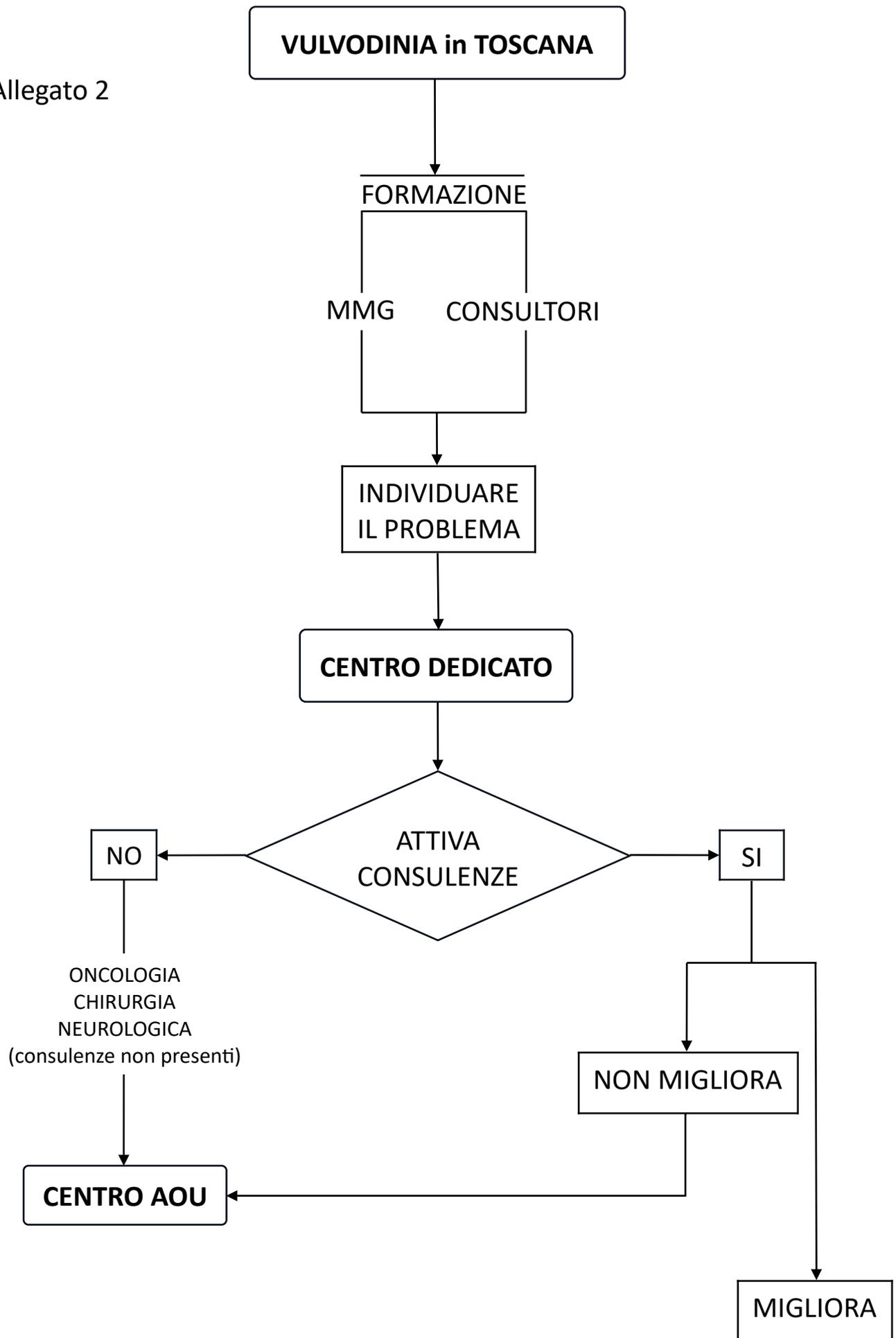
Indicatore: Realizzazione del Corso di Formazione, Programma, numero di iscritti e partecipanti.

L'evento formativo si svolgerà come corso con la partecipazione in qualità di docenti delle/degli operatrici/operatori consultoriali che lavorano su questi temi e docenti dell'azienda Ospedaliero Universitaria di Firenze, Pisa e Siena che hanno esperienza nella gestione delle persone con vulvodinia e dolore pelvico cronico.

L'evento formativo si articola in 1 giornata formativa di ore n. 6 per un totale di n. 6 ore e ripetibile in diverse sedi del Territorio regionale.

Destinatari dell'attività formativa (profili professionali):

Numero partecipanti	Profilo professionale
50	Psicologhe e psicologi
50	Fisioterapiste/i
50	Psichiatre/i
50	Ginecologhe/i
50	Urologhe/i
50	Neurologhe/i
50	Anestesiste/i, Terapiste/i del dolore
50	Endocrinologhe/endocrinologi
50	Ostetriche dei Consultori
20	Assistenti sociali
10	Educatrici/educatori
10	Infermiere/i
10	Assistenti sanitari



Allegato 3

Gestione delle persone malate che soffrono di vulvodinia o neuropatia del pudendo¹

1. Abbigliamento

- Non utilizzare indumenti stretti e aderenti in area vulvare.
- Biancheria intima, se tollerata, in puro cotone bianco. Se non tollerata, non utilizzare alcuna biancheria intima.
- Non utilizzare pannoloni, soprattutto se sintetici, nemmeno durante le mestruazioni: il contatto prolungato con materiale umido o comunque occludente peggiora l'infiammazione locale.

2. Mestruazioni

- Utilizzare assorbenti 100% cotone usa e getta o lavabili o mutande mestruali (la coppetta mestruale può essere indicata per alcune ma non è adatta a tutte).

3. Calore

- Consentire alla/al paziente di tenere la zona pelvica al caldo attraverso l'utilizzo di scaldini elettrici, termofori, borsa dell'acqua calda o cerotti riscaldanti (questi ultimi non vanno indossati a diretto contatto con la pelle, ma sopra la biancheria intima).
- Il calore va applicato sull'addome sotto l'ombelico (mai a contatto diretto con la pelle per evitare scottature), evitando l'applicazione diretta sulla zona vulvare (ad alcune l'applicazione in zona vulvare peggiora la sintomatologia) e sulle natiche (in caso di emorroidi il calore può peggiorare il disturbo). In caso di neuropatia del pudendo, si può applicare il calore a livello delle ossa sacrali, ma mai direttamente a contatto con la pelle per evitare scottature.

4. Igiene intima

- Non utilizzare alcun detergente o salviettina per la vulva: sciacquare solo con acqua.
- Il detergente intimo va utilizzato solo in zona anale dopo la defecazione (scegliere detergenti delicati a ph neutro).
- Evitare qualsiasi contaminazione tra vulva e ano.

5. Regolarizzare l'intestino

- Sia la stipsi sia la diarrea possono peggiorare le due sindromi.
- Garantire che il/la paziente possa seguire una dieta alimentare in linea con le proprie problematiche intestinali e che possa assumere gli abituali integratori/fermenti lattici/probiotici, ecc.

¹ Alcuni punti sono riferiti solo a persone assegnate femmina alla nascita.

6. Urine

- A causa dell'ipertono della muscolatura del pavimento pelvico, urinare può richiedere molto tempo: invitare a rispettare i propri tempi. Inoltre, ricordare che i/le pazienti non devono trattenere le urine e non devono "spingere" per emetterle.
- I cateterismi sono da evitare quando non assolutamente necessari perché peggiorano i sintomi delle due patologie.
- Applicare calore in zona addominale può favorire il rilassamento della muscolatura pelvica e, conseguentemente, la minzione.
- Le pazienti devono evitare di urinare in posizione "sospesa" perché non permette un agevole rilassamento dei muscoli atti a urinare, si consiglia l'utilizzo di coni per urinare dalla posizione in piedi (ne esistono di usa e getta o lavabili).
- Urinare nella "padella" può essere difficoltoso, soprattutto nella posizione supina. Meglio aiutare la paziente a portarsi in posizione seduta e lasciarle il tempo necessario per la minzione.

7. Farmaci e parafarmaci potenzialmente dannosi/utili

- Evitare quanto più possibile gli antibiotici (soprattutto fluorochinoloni e chinoloni di cui è stato dimostrato l'effetto neurotossico) e il cortisone applicato localmente (di norma, peggiora i sintomi).
- Evitare l'utilizzo di ovuli, pomate e lavande a base di antimicotici, antibiotici e cortisone in assenza di comprovata (tramite tampone vaginale o esame urine o urinocultura) infezione batterica o micotica.
- Garantire che le pazienti possano proseguire nell'utilizzo delle loro abituali creme, gel o oli topici per la vulvodinia (preparazioni galeniche agli ormoni, all'amitriptilina, al CBD, ecc.).

8. Posizione seduta

- Chi soffre di vulvodinia o neuropatia del pudendo non può mantenere a lungo la posizione seduta (in alcuni casi, non può proprio sedersi).
- Evitare sedute rigide e garantire la presenza di cuscini sulle sedie, quando è necessaria la posizione seduta (anche nelle sale d'aspetto, per esempio).

9. Strumenti di lavoro

- Il lattice, in genere, è mal tollerato in zona vulvare, vaginale e anale da chi soffre di vulvodinia o neuropatia del pudendo: preferire guanti in vinile o nitrile.

10. Attività sportive o motorie per eventuali riabilitazioni fisioterapiche

- Chi soffre di vulvodinia e neuropatia del pudendo deve evitare qualsiasi attività fisica che comporti sfregamento in area vulvare (es. cyclette), inoltre, sono particolarmente controindicate attività quali il sollevamento pesi e che prevedono salti.
- Concordare l'eventuale attività motoria che comporta la sollecitazione dei muscoli di gambe, glutei ed addominali con il/la fisiatra o fisioterapista che segue il/la paziente affetto/a da vulvodinia o neuropatia del pudendo.
- Sono preferibili: passeggiate (solo in piano, in caso di sintomatologia grave), ginnastica posturale o nuoto (sempre con moderazione).

11. Terapie in acqua

- Chi soffre di vulvodinia o neuropatia del pudendo può soffrire molto quando entra in acqua o avere una riacutizzazione dei sintomi successivamente. Quando l'ingresso in acqua non è del tutto impossibile, meglio applicare sulla vulva una crema al pantenolo o alla vitamina E o l'allantoina per proteggere le mucose sensibili.

ALLEGATO 4 : GRUPPO DI LAVORO

Le figure specializzate in Regione Toscana coinvolte nella stesura del pdta e nella presa in carico di pazienti con vulvodinia e neuropatia del pudendo sono le seguenti:

Coordinatori: Dubini Valeria – Ginecologa, Petraglia Felice - Ginecologo

Aiello Maria Gabriella – Ginecologa

Baccetti Sonia - Terapie complementari

Del Bravo Barbara – Ginecologa

Festini Emma - Associazione Comitato vulvodinia e neuropatia del pudendo

Ganz Barbara – Algologa

Martini Elena - Algologa

Mori Maria Grazia - MMG

Russo Eleonora - Ginecologa

Santoni Barbara - Psicologa

Simoncini Tommaso - Ginecologo

Torricelli Francesca – Biologa

Vignozzi Linda - Androloga

ALLEGATO 5 – DIAGNOSI E TERAPIA

Diagnosi:

Vulvodinia

È necessario escludere tutte le patologie organiche che possono portare a dolore vulvare, trattandosi di una **diagnosi per esclusione**:

- **Anamnesi personale e stili di vita:** abitudini alimentari, abitudini voluttuarie (fumo alcool sostanze) idratazione, abitudini igieniche (detergenti, depilazione, tipo di assorbenti utilizzati, altri presidi locali utilizzati), sport attuale o pregressi, alvo e minzione, allergie, tipo di abbigliamento, uso di farmaci e/o integratori.
- **Anamnesi patologica remota:** patologie pregresse, interventi chirurgici generali e specificatamente sulla pelvi o bacino, infezioni genitali/urinarie pregresse o in atto o ricorrenti/recidivanti, traumi coccige/bacino, malattie sessualmente trasmesse.
- **Anamnesi specifica del dolore:** una raccolta dettagliata delle caratteristiche temporali (tempi e modi di insorgenza) di sede e di intensità del dolore (scale analogiche del dolore) nonché dei fattori promuoventi, scatenanti, determinanti le eventuali remissioni e/o riacutizzazioni, e dell'efficacia o meno di pregresse terapie.
- **Anamnesi ostetrica:** modalità del parto, durata del travaglio e del periodo espulsivo, episiotomia, complicanze di TC ed eventuali lacerazione di 1-4° grado, ematoma post partum, diastasi pubiche, peso del neonato alla nascita.
- **Anamnesi sessuologica:** l'anamnesi sessuologica richiede tatto, sensibilità e rispetto. È necessario indagare con delicatezza sulle diverse dimensioni della sessualità (relazionale e sull'identità) sulla storia sessuale della paziente, sui primi rapporti, su eventuali eventi traumatici e/o di abuso, sulle pregresse ed attuali relazioni sessuali.
- **Esame obiettivo vulvare:** al fine di escludere lesioni vulvari, esiti cicatriziali, pregressi MGF, dermatosi (lichen sclerosus o planus..), infezioni (eritema o perdite anomale dai genitali esterni). L'approccio deve essere sistematico: utilizzare una buona fonte luminosa, osservare l'area anatomica a partire dal monte di venere, il clitoride, le grandi labbra, le piccole labbra e il perineo. Cercare alterazioni anatomiche, variazioni nel colore della cute, aree ispessite o lichenificate, o ulcere. La presenza di patologie concomitanti non esclude la vulvodinia sottostante [11].
- **Test pressorio (swab test):** applicare un cotton fioc a livello del solco interlabiale, all'introito vaginale, a livello clitorideo può causare una reazione dolorosa e una contrattura muscolare senza evidenza di alterazioni locali, rossore cutaneo o ulcere mucosali. È utile anche per classificare il dolore in lieve, moderato o severo (scala VAS).
- Talvolta può risultare negativo nella vulvodinia spontanea. In tal caso, ci si avvale della diagnosi clinica.
- **Esami strumentali:** non esistono esami strumentali specifici per la vulvodinia, in quanto la diagnosi è principalmente clinica. In casi selezionati, alcuni esami (es. Biopsia) possono essere indicati per escludere diagnosi differenziali.

Neuropatia del pudendo

I Criteri di Nantes sono stati pubblicati per guidare la diagnosi di neuropatia del pudendo. Essi consistono in:

- dolore che peggiora da seduto;
- dolore che non risveglia la notte il paziente;
- assenza di deficit sensitivi;
- dolore riferito nel territorio di innervazione del nervo pudendo;
- miglioramento del dolore con il blocco anestetico.

Tuttavia, non c'è un consenso unanime internazionale sulla loro utilità diagnostica [26].

Presa in carico del paziente:

- Trattandosi di una patologia complessa e multifattoriale, la terapia deve essere multidisciplinare da parte delle figure professionali che compongono il core.
- Per quanto riguarda la vulvodinia in questa équipe il ginecologo rappresenta la figura fondamentale per l'inizio della presa in carico della problematica in quanto in grado di escludere la presenza di una patologia vulvare quale possibile causa della problematica di dolore, ponendo diagnosi differenziale rispetto alla vulvodinia. L'approccio multidisciplinare è definito da tutta la letteratura scientifica internazionale come lo strumento chiave per la vera presa in carico del paziente e per una miglior risoluzione dei casi clinici soprattutto dei più complessi.
- Diversi approcci di trattamento sono descritti in letteratura, ma la valutazione della loro efficacia è difficoltosa a causa di limitazioni negli studi come la scarsa selezione dei pazienti, breve follow up, carenza di rct. Inoltre la differenziazione tra vulvodinia spontanea e provocata potrebbe rendere diversi approcci e risultati terapeutici.

Terapia vulvodinia e neuropatia del pudendo

Molteplici meccanismi fisiopatologici rivestono un ruolo nello sviluppo e nella persistenza della vulvodinia e della neuropatia del pudendo. Inoltre, vari fattori peggiorativi possono inserirsi in tempi diversi durante il decorso di queste patologie. Il modello integrativo più recente considera fondamentale l'interdipendenza tra fattori causali biomedici e psicosociali.

È fondamentale quindi individuare quali fattori siano presenti nella persona malata e che peso rivestano nella genesi e nel mantenimento delle sindromi dolorose, per poter indirizzare la terapia su ognuno di questi fattori, nel modo più personalizzato e specifico possibile.

La vulvodinia può essere considerata, la risultante di diversi fattori innescanti che differiscono per "peso" e "predominanza" in ogni singola paziente, creando dei veri e propri "cluster" profilanti differenti quadri di patologia. L'analisi dei dati dello studio VuNet suggerisce alcuni interessanti elementi, importanti per costruire i "cluster" fisiopatologici utili a indirizzare il percorso di cura [49].

I cluster individuati sono 5:

1. Cluster infettivo: la candidosi ricorrente è rilevata nel 32% dei casi, con un'anamnesi familiare positiva per diabete mellito nell'8.5% dei casi, rispetto a un'incidenza del 5.3% nella popolazione con meno di 65 anni, elemento predisponente l'infezione micotica. Il legame tra infezione candidosica e vbd ha solide basi sperimentali, che impongono in questo cluster di pazienti un'adeguata profilassi antimicotica, unitamente a corretti stili di vita alimentare e comportamentale.

2. Cluster intestinale: colon irritabile nel 28% circa e stipsi nel 24% delle pazienti, sono elementi suggestivi di una frequente comorbidità con problematiche intestinali che deve essere attentamente considerata nel percorso di cura.

3. Cluster ormonale: circa metà delle pazienti considerate nello studio aveva utilizzato preparati ormonali contraccettivi, suggerendo un possibile legame con la vbd. In alcune pazienti con vbd si è dimostrato un assottigliamento della mucosa vestibolare correlato alla gravità dei sintomi, con un profilo simile alle donne in post-menopausa (Murina et al, 2021). L'alterato trofismo potrebbe essere accentuato dall'uso di contraccettivi a basso dosaggio, con una predisposizione alla vulnerabilità a stimoli infettivi, traumatici od allergici.

4. Cluster vescicale: cistiti ricorrenti nel 19.5% e post coitali nel 17.9%, tutti elementi importanti per la coesistenza di disturbi vescicali, tipici della sindrome della vescica dolorosa, importante comorbidità della vbd.

5. Cluster psico-sessuale: approccio step by step multimodale è quello raccomandato.

Non esiste ad oggi un consenso unanime riguardo un algoritmo terapeutico della vulvodinia e della neuropatia del pudendo, e le linee di indirizzo esistenti sono principalmente basate sull'opinione di esperti, case report e un numero limitato di studi clinici randomizzati e controllati con placebo (rct), riguardanti esclusivamente la vbd, in assenza di protocolli standardizzati od outcomes clinici uniformi. Tutti gli studi però concordano nel definire l'approccio terapeutico "tailored" e multimodale il migliore per il trattamento delle suddette patologie, costruito in relazione alle caratteristiche di malattia della singola paziente, seguendo obiettivi comuni correlati ai meccanismi fisiopatologici che la generano. Quindi, al fine di interrompere il circolo vizioso causa principale del cronicizzare della patologia, lavorare su:

- 1) Riduzione ipertono muscolatura pavimento pelvico
- 2) Blocco sensibilità periferica-centrale
- 3) Riduzione fattori trigger
- 4) Consulenza psico-sessuologica

Il primo step è promuovere nei pazienti la consapevolezza dell'importanza di attuare stili di vita appropriati per la risoluzione del problema (allegato 3)

Le basi della terapia prevedono nella maggior parte dei casi la **riabilitazione del pavimento pelvico** (in quanto la disfunzione della muscolatura è quasi sempre presente) e la **neuromodulazione** attraverso farmaci antidepressivi e anticonvulsivanti. Vengono spesso impiegati farmaci **miorilassanti** sia per via sistemica che locale. **Fisioterapia e ginnastica posturale** sono spesso praticate per lavorare a monte dell'ipertono della muscolatura pelvica.

Creme topiche per ridurre l'ipersensibilità delle mucose e desensibilizzare le terminazioni nervose, possono essere impiegate. Nelle persone assegnate femmine alla nascita terapie topiche con creme locali a base ormonale possono risultare utili laddove il fattore ormonale rivesta un ruolo, come ad esempio durante l'utilizzo della contraccezione estroprogestinica o in post-menopausa.

A seconda del cluster di pazienti che abbiamo davanti è fondamentale andare ad attuare terapie aggiuntive come in pazienti affetti da IBS, CI, endometriosi, candidosi e/o cistiti ricorrenti, etc.

Nei casi più gravi e resistenti alle comuni terapie soprascritte, si fa ricorso alla **terapia del dolore** con farmaci oppioidi, **infiltrazioni di tossina botulinica nella muscolatura del pavimento pelvico, infiltrazioni locali di cortisonici e anestetici, blocchi infiltrativi del nervo pudendo, radiofrequenza, infiltrazione del ganglio impari e posizionamento di neuromodulatore**. È molto raro il ricorso alla **chirurgia** per la cosiddetta vestiblectomia (asportazione del vestibolo vulvare) o per decompressione del nervo pudendo. Si può inoltre far ricorso a pratiche di **medicina complementari**, quali l'agopuntura. Importante è invece **l'intervento psicosessuale** come supporto a una sindrome dolorosa localizzata all'apparato genitale e come lavoro su eventuali traumi trascorsi, nonché per aiutare la coppia ad affrontare in modo congiunto una problematica che incide pesantemente sulla sfera sessuale. Da non dimenticare infine il ricorso molto frequente dei/delle pazienti a **integratori** (L-acetil carnitina, acido alfa lipoico, vitamine del gruppo B, palmitoiletanolamide, omega 3-9)

Terapia farmacologica sistemica:

Anticonvulsivanti:

- Gabapentin (reg per dolore neuropatico)
- Pregabalin (può essere usata la nota 4)

Antidepressivi:

- Amitriptilina (unico anche in gtt) somministrazione a dosi settimanali crescenti (a partire da 10 – 25 mg/die) fino al raggiungimento della remissione dei sintomi (non eccedere 150 mg/die). Parzialmente efficace: 47% dei casi risposta positiva. Effetti collaterali a dosaggi terapeutici ottimali (sedazione, stipsi, incremento ponderale...).
- Duloxetina (SNRI) (registrato per dolore da neuropatia diabetica).
- Venlafaxina (SNRI) (no indicazioni per dolore neuropatico "off label"). Necessità di titolare la dose con incrementi gradualmente crescenti diluiti nell'arco di settimane per arrivare alla dose massima ben sopportata. Stessa procedura (inversa) alla sospensione.

Terapia farmacologica topica:

Creme topiche per ridurre l'ipersensibilità delle mucose e desensibilizzare le terminazioni nervose, ad esempio, a base di amitriptilina e gabapentin, possono essere impiegate. Terapie con creme locali a base ormonale possono risultare utili laddove il fattore ormonale rivesta un ruolo, come ad esempio durante l'utilizzo della contraccezione estroprogestinica o in post-menopausa. terapie con creme a base di CBD.

Integratori:

- **PEA** (Riduzione granulazione mastocitaria), **Acido alfa lipoico** (Inibizione biosintesi citokine infiammatorie (il-1, il-6 e tnf- α) azione periferica e centrale), **Vit. Gruppo B, Ac. Grassi omega 3, omega 9**

Miorilassanti Sistemici:

- Clonazepam/Altre Benzodiazepine, Eperisone, Tizanidina, Baclofen, Ciclobenzaprina.

Miorilassanti Locali:

- Diazepam intravaginale/intrarettale, Amitriptilina vestibolare, tossina Botulinica A infiltrata nei muscoli pelvici.

Terapia delle comorbidità

- **Trattamento vulvo vaginiti da candida**
- Trattamento profilattico a lungo termine: fluconazolo 200 mg secondo schema personalizzato
- **Trattamento delle cistiti ricorrenti**
- D-mannosio
- probiotici
- **Trattamento dell'atrofia genitale**
- estrogeni locali
- ospemifene
- prasterone
- acido ialuronico
- idratanti vaginali
- laser terapia
- **Terapia dell'IBS**
- quercetina acido butirrico, probiotici
- **Ripristino del microbiota vaginale e/o intestinale**
- probiotici

Le maggiori società scientifiche che si occupano di dolore pelvico cronico sono concordi in linea di massima sul trattamento del dolore neuropatico [34-35]. Non esistono al momento studi specifici sul trattamento del dolore neuropatico in situazioni particolari quali la vulvodinia con dolore neuropatico e la neuropatia del pudendo, vengono quindi utilizzati i risultati ottenuti in altre neuropatie dolorose, localizzate o generalizzate [36-37-38-39-40-41].

Le più recenti linee guida pubblicate [43] suddividono le terapie in sei linee di trattamenti:

1. La prima linea comprende gli antidepressivi triciclici (TCA), i cosiddetti duali, serotoninergici e noradrenergici (SNRI) e gli alfa2delta ligandi (gabapentin e pregabalin, GBP e PGB).

Sempre nella prima linea di trattamento vi sono anche preparazioni topiche ma le uniche prese in considerazione dalle linee guida sono i cerotti a base di lidocaina e capsaicina. Esistono preparazioni transdermiche anche di altre sostanze che però hanno mostrato risultati solo transitori e scarsamente riproducibili (ketamina, amitriptilina, clonidina, diclofenac).

2. La seconda linea di trattamento è determinata o dalla rotazione di un altro farmaco di prima linea non utilizzato nel primo trattamento o dalla combinazione di due farmaci di categorie diverse. La terapia combinata deve sottostare ad alcune regole:

- non utilizzare due o più farmaci della stessa classe;
- non sottodosare i farmaci;
- non superare la dose tetto;
- non utilizzare vie improprie;
- non utilizzare farmaci dei quali non si conoscano a fondo dosaggi, effetti collaterali, tossicità e controindicazioni.

Da ultimo in seconda linea compaiono il tramadolo e il tapentadolo.

3. La terza linea di trattamento è caratterizzata dalla possibilità di utilizzare altri farmaci ad azione anticonvulsivante quali lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato e valproato. Tranne che nella nevralgia trigeminale il loro effetto appare ancora da dimostrare [50].

Nella terza linea di trattamento compaiono le terapie interventistiche quali infiltrazioni, radiofrequenza pulsata, blocchi del ganglio o del simpatico. La reale efficacia di questi trattamenti è ancora dubbia e legata alla mancanza di adeguati studi clinici controllati e non vi sono raccomandazioni delle società scientifiche sul loro utilizzo [51].

4. La quarta linea di trattamento è dedicata alla neuromodulazione. Anche qui le raccomandazioni circa l'efficacia della neuromodulazione spinale sono deboli per la mancanza di adeguati studi controllati ma diverse società scientifiche (NICE ed EFNS) la consigliano in quei casi di dolore neuropatico resistente al trattamento e di intensità elevata o in caso di eccessivi effetti collaterali delle terapie farmacologiche e soprattutto prima di iniziare un trattamento con oppiacei [52].

5. Con il passare degli anni gli oppiacei sono costantemente retrocessi nelle linee guida sul trattamento del dolore neuropatico e ora si trovano in quinta linea. Questo per una scarsa risposta del dolore neuropatico a tale trattamento, per gli elevati effetti collaterali, e per i dubbi circa l'utilizzo di tali farmaci a lungo termine. È infatti noto che vi è una scarsa riduzione del dolore neuropatico con l'utilizzo degli oppiacei probabilmente per una downregulation dei recettori mu in questa situazione [53].

Per quanto riguarda il dolore **nociplastico**, il 50% circa dei pazienti non risponde ai trattamenti farmacologici. Non esistono linee guida cui appoggiarsi. Molti trattano il dolore nociplastico seguendo le linee guida del dolore neuropatico. Altri con farmaci indicati nel trattamento del dolore nocicettivo (paracetamolo, FANS). In un recente studio epidemiologico su 379 soggetti affetti da dolore nociplastico è emerso come il 33% dei pazienti fosse trattato con benzodiazepine e FANS, il 25% con oppioidi, il 16% con SSRI, il 15% con SNRI, il 14% con antidepressivi triciclici in monoterapia o in associazione, mentre il 23% dei pazienti non riceveva alcun trattamento farmacologico [55].

Terapia riabilitativa:

Il trattamento riabilitativo rappresenta una opportunità di terapia basata sulle evidenze scientifiche (LE1b). Il trattamento prevede un approccio multimodale basato sulla combinazione, secondo progetto riabilitativo individuale, di terapie manuali, fisiche e comportamentali.

La presa in carico riabilitativa prevede anche l'utilizzo della pain education science e delle metodiche di desensibilizzazione. Il fisioterapista/ostetrica interviene con counselling e trattamenti manuali e strumentali sulla base del progetto riabilitativo e dei programmi condivisi, adeguando lo svolgimento dei programmi sulla base dell'andamento nel decorso della terapia e delle valutazioni fisioterapiche nel corso della stessa.

Il trattamento riabilitativo multimodale risulta efficace, laddove indicato sulla base della valutazione, nella vulvodinia provocata sia sul dolore che sulla funzione sessuale [13-14].

La terapia riabilitativa prevede le seguenti **modalità**

- miglioramento del tono e del trofismo muscolare;
- reclutamento muscolare;
- attività funzionale;
- uso di mezzi fisici:
- correnti elettriche (T.E.N.S.), radiofrequenza, ultrasuoni, magnetoterapia, biofeedback;
- dilatatori vaginali/anali

Nello specifico:

- **Terapia manuale:**

La terapia manuale è costituita dalla combinazione di diverse tecniche quali: manipolazioni intravaginali e intra-anali, stretching, utilizzo di pratiche miofasciali e somministrazione di esercizi domiciliari. Lo scopo è quello di ristabilire il normale tono muscolare, aumentare la consapevolezza del paziente, rilasciare i tender e trigger points, restituire la propriocezione e la capacità dei muscoli di contrarsi e rilassarsi, desensibilizzando l'area. Il trattamento è risultato efficace nei pazienti di entrambi i sessi, con riduzione del dolore, miglioramento delle funzioni sessuali e dei parametri muscolari [19-20-17].

- **Biofeedback**

Il biofeedback ha l'obiettivo di aumentare il controllo del pavimento pelvico e promuovere il rilassamento muscolare. Gli studi hanno applicato protocolli variabili dalle 8 alle 30 sessioni; il trattamento è risultato efficace nella riduzione della dispareunia [16].

- **TENS**

Le TENS hanno la finalità di migliorare la propriocezione, la circolazione sanguigna locale, ridurre il segnale nocicettivo (teoria gate control). Protocolli di intervento della durata di 30 minuti e 20 sessioni hanno dimostrato riduzione del dolore e della dispareunia [16-18]

- **Utilizzo di dilatatori vaginali e anali**

L'utilizzo di dilatatori è utile per ridurre la paura del dolore e promuovere la distensione muscolare durante l'inserimento. Anche in questo caso la tecnica è efficace nella riduzione della dispareunia, se inserita in un contesto di trattamento multimodale [16].

La terapia riabilitativa è quindi un aspetto fondamentale della terapia tanto quanto la terapia farmacologica. È fondamentale assicurare, nella presa in carico, l'accesso al percorso riabilitativo.

Psicoterapia e terapia sessuologica:

Qualsiasi dolore scatena paura e ansia, tanto più il dolore cronico in cui aumentano sia la risonanza psichica del dolore sia comportamenti adattativi e di evitamento.

Esiste una stretta associazione tra dolore e stati affettivi, soprattutto ansia e depressione: entrambi questi sistemi condividono vie polisinaptichee utilizzano gli stessi neurotrasmettitori. L'umore depresso ha un'alta prevalenza e comorbilità con le sindromi da dolore cronico.

Gli approcci terapeutici più indicati nel trattamento della vulvodinia e neuropatia del pudendo sono:

- Approccio cognitivo comportamentale
- Terapia sessuologica cognitivo comportamentale
- Counselling di coppia
- Psicoterapia/EMDR
- Approccio combinato

ALLEGATO 5A

Terapia farmacologica antalgica sistemica e procedure algologiche invasive

Per impostare una corretta terapia medica farmacologica e/o infiltrativa, è necessario prima distinguere la tipologia di dolore alla base della sintomatologia vulvodinica, utilizzando il moderno approccio di valutazione bio-psico-sociale.

In alcuni pazienti il dolore è di tipo nocicettivo (ad esempio infiammatorio), in altri è di natura neuropatica (da sofferenza prevalentemente del nervo pudendo o più raramente di rami perineali del nervo femorale posteriore o del nervo genito-femorale), in altri casi ancora il dolore è nociplastico (nei quadri clinici di sindrome da dolore cronico primitivo); in molti pazienti il dolore può presentare caratteristiche miste.

Il termine dolore nociplastico è stato introdotto dalla IASP (International Association for the Study of Pain) per descrivere un dolore che deriva da nocicezione alterata nonostante l'assenza sia di danno tissutale sia di lesione del sistema somatosensoriale.

Attualmente si pensa che uno dei potenziali meccanismi patogenetici alla base del dolore nociplastico risieda nell'alterazione delle vie discendenti inibitorie cortico-spinali, ossia di quei meccanismi del sistema nervoso centrale che inibiscono gli input nocicettivi provenienti dalla periferia.

Detto questo, tutte le maggiori società scientifiche che si occupano di dolore pelvico cronico sono concordi, in linea di massima, sul trattamento del dolore di natura neuropatica: anche se non esistono al momento studi specifici sul trattamento del dolore neuropatico in situazioni particolari, quali la neuropatia del pudendo, vengono utilizzati i risultati ottenuti in altre neuropatie dolorose, localizzate o generalizzate.

Confronto all'interno e tra gruppi farmacologici in termini di efficacia e sicurezza

Paracetamolo (acetaminofene)

Il paracetamolo è un analgesico ben tollerato, con un meccanismo d'azione centrale. Non risulta efficace per tutti i pazienti e le risposte individuali, in un'ottica di rapporto rischio/beneficio, dovrebbero essere ben considerate soprattutto quando viene prescritto in terapia a lungo termine, anche alla luce del fatto che, in letteratura, mancano prove di efficacia del suo uso in prima linea in molte patologie algogene, inclusa la dismenorrea.

Agenti antinfiammatori non steroidei (FANS)

Questi agenti hanno un effetto periferico, quindi il loro uso è indicato in condizioni che coinvolgano meccanismi infiammatori periferici. Sono comunemente usati per il dolore pelvico; molti sono disponibili come prodotti da banco e di solito sono ben tollerati. Non ci sono prove sufficienti per suggerire un FANS rispetto ad un altro per il dolore pelvico. Come riportato nelle Linee Guida EAU sul Dolore Pelvico Cronico, le evidenze del loro utilizzo sono deboli o inesistenti e il loro impiego è spesso limitato dagli effetti collaterali. Per il dolore pelvico in cui i processi infiammatori sono considerati importanti, come la dismenorrea, i FANS sono più efficaci del placebo e del paracetamolo, ma con una maggiore incidenza di effetti collaterali. Per il dolore pelvico nel quale possono essere coinvolti meccanismi centrali mancano le evidenze scientifiche a sostegno del loro utilizzo, nonostante il loro uso diffuso.

Neuromodulatori

Si tratta di agenti che non sono analgesici semplici ma vengono utilizzati per modulare il dolore neuropatico. Mancano prove certe della loro efficacia nel trattamento della vulvodinia e del dolore

pelvico cronico, in quanto il loro utilizzo è testato prevalentemente su altri tipi di dolore neuropatico e nociplastico. Il metodo generale per l'uso di questi agenti consiste nell'adeguare il dosaggio rispetto ai benefici e agli effetti collaterali.

L'identificazione precoce del dolore neuropatico con un semplice questionario (per esempio DN4) potrebbe facilitare una terapia mirata con i neuromodulatori .

Le più recenti linee guida pubblicate suddividono la terapia del dolore neuropatico in sei linee:

1. *La prima linea* comprende gli antidepressivi triciclici, i cosiddetti duali serotoninergici e noradrenergici (SNRI) e gli alfa2delta ligandi (Gabapentin e Pregabalin).

- Gli antidepressivi triciclici sono stati i primi e hanno una lunga storia di utilizzo nella medicina del dolore; sono stati sottoposti a una revisione Cochrane che ne ha evidenziato l'efficacia nella cura del dolore neuropatico. Hanno molteplici meccanismi d'azione, tra cui il blocco dei recettori dell'acetilcolina, l'inibizione della ricaptazione di serotonina e noradrenalina ed il blocco dei recettori H1 dell'istamina. Hanno anche effetti ansiolitici. Il loro utilizzo è frequentemente limitato dai loro effetti collaterali, tra cui i principali secchezza delle fauci, sedazione, ritenzione urinaria, aritmie cardiache, ipotensione ortostatica, vertigini, costipazione, incremento ponderale, convulsioni. Per questa ragione vi sono delle controindicazioni al loro utilizzo tra cui si segnalano cardiopatia aritmica o ischemica, compromissione funzionalità epatica e glaucoma ad angolo chiuso. Tra gli antidepressivi triciclici, la Amitriptilina è il farmaco più comunemente usato a dosi da 10 a 75 mg / giorno (la dose media è di 60 mg al giorno). La dose iniziale di Amitriptilina deve essere bassa e va aumentata gradualmente sino a quando il paziente risponde alla cura o manifesta inaccettabili effetti collaterali; inoltre non può essere interrotta improvvisamente, ma va ridotta gradualmente per evitare effetti indesiderati. Il farmaco va assunto 1-2 ore prima di andare a dormire, per ridurre al massimo la sedazione diurna e la "fatigue". Gli studi indicano comunque, per il dolore vulvare spontaneo, un tasso di risposta totale agli antidepressivi triciclici del 47%.
- I farmaci SNRI (Duloxetina e Venlafaxina) appaiono meglio tollerati ma anche per questi gli effetti collaterali sono comuni e sono spesso la causa dell'interruzione terapeutica. Agiscono sulle vie discendenti inibitorie riducendo l'intensità del dolore. La Duloxetina è un antidepressivo inibitore del reuptake della serotonina-noradrenalina autorizzato per l'uso nella depressione, nell'incontinenza urinaria da sforzo e nel dolore neuropatico. Vi sono prove moderatamente forti nella terapia della neuropatia diabetica e nella fibromialgia ma finora non sono stati studiati in modo approfondito in relazione al dolore vulvare. I risultati migliori sul dolore si raggiungono con dosi giornaliere di 225 mg di Venlafaxina e di 60 mg di Duloxetina.
- Gabapentin e Pregabalin agiscono riducendo la liberazione di neurotrasmettitori (glutammato) nello spazio intersinaptico. Si sono dimostrati attivi in diversi tipi di dolore neuropatico. Benché il Pregabalin abbia un meccanismo d'azione simile a quello del Gabapentin e ne condivida i vantaggi, come per esempio l'assenza di induzione enzimatica e interazioni farmacocinetiche con altri medicinali, ci sono numerose differenze tra i due farmaci che riguardano principalmente una farmacocinetica assai più stabile nel Pregabalin, che presenta dosaggi efficaci in un range più limitato. Questo permette di stabilire una relazione dose-risposta più prevedibile, perché le concentrazioni plasmatiche crescono linearmente con la dose. Il Gabapentin, invece, richiede dosaggi via via più elevati per ottenere un aumento nella concentrazione plasmatica e, in alcuni casi, gli elevati dosaggi possono peggiorare gli effetti collaterali dipendenti dalla dose, come le vertigini e la sonnolenza. Tra i potenziali effetti collaterali vanno segnalati sonnolenza, astenia, vertigini, confusione, tremore, incremento ponderale, cefalea. Uno studio sulle donne con dolore

pelvico cronico ha suggerito che il Gabapentin da solo o in combinazione con Amitriptilina fornisce una migliore analgesia rispetto alla Amitriptilina da sola. Recenti studi clinici randomizzati in doppio cieco che hanno testato il Gabapentin in donne con dolore pelvico cronico hanno concluso che, nei casi in cui si è ottenuto un miglioramento clinico, questo attiene più alla sfera sessuale che alla riduzione del sintomo vulvodinico. L'accettabilità da parte della paziente, la tollerabilità e l'efficacia sono i criteri che orientano la scelta tra questi principi attivi, comunque molto efficaci soprattutto nel ridurre il bruciore vestibolare. Secondo alcuni studi circa il 64% di donne con vulvodinia generalizzata ha una risoluzione almeno dell'80% dei sintomi. Altri agenti anticonvulsivanti possono essere utilizzati nel management del dolore neuropatico, ma sono meglio amministrati da specialisti nella terapia del dolore, quando le opzioni standard sono state esaurite e come parte di un piano di gestione multidimensionale completo.

- Sempre nella prima linea di trattamento vi sono anche preparazioni topiche ma le uniche prese in considerazione dalle linee guida sono i cerotti a base di lidocaina e capsaicina. Esistono preparazioni transdermiche anche di altre sostanze che però hanno mostrato risultati solo transitori e scarsamente riproducibili (ketamina, amitriptilina, clonidina, diclofenac).

2. La *seconda linea* di trattamento è determinata o dalla rotazione di un altro farmaco di prima linea non utilizzato nel primo trattamento o dalla combinazione di due farmaci di categorie diverse. La terapia combinata deve sottostare ad alcune regole:

- non utilizzare due o più farmaci della stessa classe;
- non sottodosare i farmaci;
- non superare la dose tetto;
- non utilizzare vie improprie;
- non utilizzare farmaci dei quali non si conoscano a fondo dosaggi, effetti collaterali, tossicità e controindicazioni.

Da ultimo in seconda linea compaiono il Tramadolo e il Tapentadolo. Sono entrambi agonisti deboli del recettore μ degli oppiacei. Il Tramadolo inibisce anche il reuptake di serotonina e noradrenalina, il Tapentadolo della sola noradrenalina. Gli effetti collaterali spesso riportati sono costipazione, cefalea e nausea, sedazione e vertigini. Possono avere potenziali interazioni con carbamazepina, digossina e warfarin. Da valutare con particolare attenzione l'associazione con neurolettici, antidepressivi, ipnotici, e alcool dipendenza.

3. Nella *terza linea* di trattamento compaiono le terapie interventistiche infiltrative, di competenza specialistica, le cui indicazioni devono essere valutate caso per caso.

I blocchi nervosi per la gestione del dolore sono di solito eseguiti da specialisti in medicina del dolore e devono riguardare un numero ristretto di pazienti attentamente selezionati. Possono avere un ruolo diagnostico e/o terapeutico. Molti di questi interventi richiedono anche competenza nell'uso delle tecniche di imaging per poter eseguire i blocchi con precisione. A oggi, l'infiltrazione del nervo pudendo all'interno del canale di Alcock è principalmente intrapresa con l'uso della fluoroscopia, guida TAC, o l'uso degli Ultrasuoni. Non c'è consenso sul numero massimo di blocchi nervosi che possono essere somministrati e, benché sia riportato un tasso di risposta di circa il 60%, gli effetti a lungo termine della terapia sono per ora sconosciuti. Oltre l'iniezione intorno al nervo pudendo, può essere eseguito il blocco specifico di altri nervi pelvici.

4. La *quarta linea* è dedicata alle tecniche di neuromodulazione elettrica spinale o periferica. L'indicazione a tali trattamenti è specialistica e dovrà essere valutata caso per caso, in modo ancora

più selettivo, data la attuale carenza in merito di chiare linee guida. Queste tecniche vengono utilizzate solo come parte di un piano di gestione più ampio; Linee Guida EAU sul Dolore Pelvico Cronico indicano la necessità di un follow-up regolare. La ricerca di base si sta sviluppando e lo spettro delle tecniche si sta ampliando: dalla stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS) alla stimolazione percutanea del nervo tibiale, dalla stimolazione del midollo spinale a quella gangliare, dalla stimolazione della radice sacrale a quella del nervo pudendo.

Queste sono tecniche di intervento molto diverse tra loro in termini di costi e invasività e vanno riservate a pazienti refrattari ad altre terapie. Pertanto la loro indicazione andrà valutata dallo specialista in modo individualizzato. La neuromodulazione sta ancora cercando il suo ruolo nella gestione del dolore pelvico. Esistono in letteratura dati provenienti da piccoli casi o studi pilota, ma è richiesta una ricerca più dettagliata.

Per quanto concerne la nevralgia del pudendo, in casi particolari e dove ce ne sia indicazione, possono essere previste anche tecniche di decompressione chirurgica del nervo intrappolato o lesionato.

5. Con il passare degli anni gli oppiacei sono costantemente retrocessi nelle linee guida sul trattamento del dolore neuropatico e ora si trovano in *quinta linea*. Questo per una scarsa risposta del dolore neuropatico a tale trattamento, per gli elevati effetti collaterali e per i dubbi circa l'utilizzo di tali farmaci a lungo termine. È infatti noto che vi è una scarsa riduzione del dolore neuropatico con l'utilizzo degli oppiacei probabilmente per una downregulation dei recettori mu.

Inoltre, in una metanalisi su 41 trial e 6019 pazienti, emerge che, per una durata media del trattamento con oppioidi di 5 settimane, vi è il 33% di dropped out (il 15% per inefficacia, il 21% per effetti collaterali, il resto per entrambi).

I farmaci oppioidi non sono raccomandati per il trattamento del dolore pelvico cronico da parte ACOG, mentre la SOGC consente il loro utilizzo solo per un ristretto numero di pazienti sotto stretta sorveglianza specialistica. Per questo viene suggerito da molte società scientifiche di coinvolgere una Unità di Terapia del dolore. Gli effetti collaterali sono comuni, tra cui stitichezza, nausea, riduzione della qualità della vita, tolleranza agli oppioidi, effetti ormonali e immunologici, cambiamenti psicologici. È descritto un elevato rischio di abuso e dipendenza psicofisica nella quasi totalità dei pazienti. Da tenere presente, soprattutto per le terapie che prevedono alti dosaggi, l'effetto farmacodinamico paradossale dell'iperalgia indotta da oppioidi (i pazienti possono diventare più sensibili agli stimoli dolorosi).

I *rilassanti muscolari* (es. clonazepam, diazepam, baclofen) sono ritenuti utili nella disfunzione dello sfintere o nello spasmo muscolare del pavimento pelvico/perineale, ma ci sono pochi studi clinici prospettici a loro sostegno.

Vi è stato un crescente interesse e cambiamenti normativi nazionali relativi all'uso di *Cannabinoidi* per uso medicinale. Per quanto riguarda il dolore acuto e cronico, l'evidenza scientifica attuale è debole.

Possibile associare alla terapia farmacologica sostanze *nutraceutiche* con meccanismo centrale e periferico (come acido alfa lipoico e palmitoiletanolamide) o epigenetico (come L-acetil Carnitina).

Il trattamento integrato della vulvodinia si può avvalere anche di Medicine Complementari, tra le quali la Medicina Tradizionale Cinese, che utilizza diverse pratiche terapeutiche, tra cui le più diffuse e utilizzate in Italia sono l'Agopuntura e l'Auricoloterapia.

La gestione delle sindromi caratterizzate da dolore pelvico cronico richiede un approccio olistico che coinvolge aree biologiche, psicologiche e sociali. Se l'uso dei farmaci analgesici e/o dei

farmaci neuromodulatori, associato alle altre terapie non farmacologiche, non dà buon esito clinico, si può prendere in considerazione la possibilità di coinvolgere un centro specializzato nella Terapia del Dolore.

Bibliografia

1. Treede et al., *Neurology* 2008.
2. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162–73
3. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94(2):149–58
4. Dworkin RH, et al. *Pain*. 2007;132(3):237-51
5. Vadalouca A, et al. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1088:164-86
6. Gore M, et al. *Pain Pract*. 2008;8(4):253-62
7. Meyer-Rosberg K, et al. *Eur J Pain*. 2001;5(4):379-89
8. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2021. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-allguidelines>
9. 2013 Vulvodinia Guidelines Update, *Journal of Lower Genital Tract Disease*, Volume 18, Number 2, 2014, 93Y100
10. NICE. Neuropathic pain in adults: Pharmacological management in non-specialist settings. NICE, Clinical Guideline. 2013. Available at: nice.org.uk/guidance/cg173
11. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162–73
12. Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, et al. Executive summary of the clinical guidelines of pharmacologic therapy for neuropathic pain: Second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. *J Anesth* 2018; 32(3):463–78
13. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152(1):14–27
14. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: Revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17(8):1010–8
15. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2010;17:e67–88
16. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacological management of chronic neuropathic pain. Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician* 2017;63:844–52
17. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain, Daniel 34 Vulvodinia e neuropatia del pudendo Un dolore senza voce 35 Bates, et al. *Pain Med*. 2019 Jun; 20(Suppl 1): S2–S12
18. Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for pain. *Int J Mol Sci* 2017;18(11):2483
19. Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol* 2009;22(5):467–74
20. Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, et al. Executive summary of the clinical guidelines of pharmacologic therapy for neuropathic pain: Second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. *J Anesth* 2018; 32(3):463–78

21. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001;21(6):1868–75
22. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD007938
23. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacological management of chronic neuropathic pain. Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician* 2017;63:844–52
24. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clinic Proc* 2010;85(3,Suppl):S3–S14
25. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013;154 (11):2249–61
26. NICE pain overview. Available at: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/neuropathic-pain> (accessed October 8, 2018)
27. Uchida et al, *J Neurosci*. 31, 2010
28. Kroenke K, *General Hospital Psychiatry*, 31 (2009) 206-219
29. Martini A, Schweiger V, Del Balzo G et al. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 Suppl116(1):27-38.
30. Remy, C., et al. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006. 19: 562. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960492>
31. Moore R.A., et al. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain*, 2015. 19: 1213. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530283>
32. Marjoribanks J., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD001751. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091521> Linee Guida EAU sul Dolore Pelvico Cronico 116
33. Allen C., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009: CD004753. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370608>
34. NICE, NCG 173. Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25577930> 460.
35. Baldessarini, R., *Drugs and the treatment of psychiatric disorders*. In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics/eds. 1985, New York.
36. Saarto T. et al. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD005454. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943857>
37. Lunn M.P., et al. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009: CD007115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821395>
38. Engel C.C., Jr., et al. A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. *J Psychosom Res*, 1998. 44: 203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9532549>
39. Wiffen P.J. et al. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD005451. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249671>
40. Moore R.A. et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD007938. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412914>
41. Sator-Katzenschlager S.M. et al. Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: a randomized controlled pilot study. *Wien Klin Wochenschr*, 2005. 117: 761. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16416358>
42. Lewis S.C. et al. Gabapentin for the Management of Chronic Pelvic Pain in Women (GaPP1): A Pilot Randomised Controlled Trial. *PLoS ONE* [Electronic Resource], 2016. 11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27070434>

41. Moore R.A. et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009: CD007076. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588419>
42. Noble M. et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD006605. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091598> 470. Faculty of Pain Medicine, Opioids Aware: A resource for patients and healthcare professionals to support prescribing of opioid 2015. <https://www.rcoa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware> Linee Guida EAU sul Dolore Pelvico Cronico 117
43. Sotgiu M.L. et al. Cooperative N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonism and muopioid receptor agonism mediate the methadone inhibition of the spinal neuron pain-related hyperactivity in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacol Res*, 2009. 60: 284. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717013>
44. Olesen A.E. et al. Different effects of morphine and oxycodone in experimentally evoked hyperalgesia: a human translational study. *Br J Clin Pharmacol*, 2010. 70: 189. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20653672>
45. Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain NICE guideline [NG193] Published: 07 April 2021
46. VULVODINIA E NEUROPATIA DEL PUDENDO: UN DOLORE SENZA VOCE <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/it/> Dicembre 2022: cap Trattamento farmacologico del dolore neuropatico e del dolore nociplastico Stefano Jann.
47. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain Daniel Bates, MD,* B. Carsten Schultheis, MD, PhD,† Michael C. Hanes, MD,‡ Suneil M. Jolly, MD,§,¶ Krishnan V. Chakravarthy, MD, PhD,k,jk Timothy R. Deer, MD,** Robert M. Levy, MD, PhD,†† and Corey W. Hunter, MD‡‡ .*Pain Medicine*, 20, 2019, S2–S12 doi: 10.1093/pm/pnz075 Review Article
48. Chronic Pelvic Pain in Women A Review Georgine Lamvu, MD, MPH; Jorge Carrillo, MD; Chensi Ouyang, MD; Andrea Rapkin, MD. *JAMA*. 2021;325(23):2381-2391. doi:10.1001/jama.2021.2631
49. Vulvodinia. Strategie di diagnosi e cura. Springer. Alessandra Graziottin • Filippo Murina. DOI 10.1007/978-88-470-1819-0
50. Pharmacological management of neuropathic pain Lori Lindsay FRCA and Conor Farrell FRCA, DPMCAI DRUG REVIEW 2015
51. Chronic Pelvic Pain in Women A Review Georgine Lamvu, MD, MPH; Jorge Carrillo, MD; Chensi Ouyang, MD; Andrea Rapkin, MD) *JAMA* June 15, 2021 Volume 325, Number 23
52. Horne AW, Vincent K, Hewitt CA, et al; GaPP2 Collaborative. Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10255):909-917. doi:10.1016/S0140-6736 (20)31693-7
53. Brown CS, Bachmann GA, Wan J, Foster DC; Gabapentin (GABA) Study Group. Gabapentin for the treatment of vulvodynia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2018;131(6):1000-1007. doi:10.1097/AOG.0000000000002617
54. Bachmann GA, Brown CS, Phillips NA, et al. Effect of gabapentin on sexual function in vulvodynia: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):89.e1-89.e8