

Linee Guida EAU sul Dolore Pelvico Cronico



A cura del comitato SIU Linee Guida



Il Comitato Linee Guida SIU

Responsabile Ufficio Scientifico

G. Morgia

Coordinatore e Supervisore

F. Porpiglia

Linee Guida Oncologiche Vice Coordinatore

G. Novara

Linee Guida Non Oncologiche Vice Coordinatore

A. Salonia

Panel

T. Cai

M. A. Cerruto

L. Cormio

M. Madonia

P. Verze

A. Volpe

Linee Guida EAU sul Dolore Pelvico Cronico



D. Engeler (*Chair*)

A.P. Baranowski

J. Borovicka

A.M. Cottrell

P. Dinis-Oliveira

S. Elneil

J. Hughes

E.J. Messelink (*Vice-chair*)

A.C. de C Williams

Guidelines Associates:

B. Parsons

S. Goonewardene

Traduzione a cura di:

Coordinatore:

V. Magri

PREFAZIONE

Caro Socio,

con grande piacere presentiamo le nuove Linee Guida (LG) della nostra Società, traduzione integrale autorizzata delle European Association of Urology (EAU) Guidelines 2018.

Come sai le LG sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche. Esse permettono pertanto di “trasferire” nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca scientifica e aiutare il clinico nel processo decisionale. Disporre di sintetiche informazioni sul rationale delle varie opzioni disponibili fornisce al medico raccomandazioni di comportamento basate sulle migliori prove di efficacia scientifica disponibili in letteratura garantendo l’appropriatezza della propria pratica clinica pur nell’individualità delle scelte personali. Inoltre, poiché conoscere quali siano le prestazioni più appropriate atte a risolvere i problemi è base irrinunciabile su cui fondare la pratica clinica, l’efficacia diventa propedeutica all’efficienza. Ciò significa porre le basi razionali per un’obiettiva valutazione dei costi e dei benefici delle singole prestazioni che sia riferita alla cura del paziente e non al semplice risparmio in termini di denaro.

L’argomento “Linee Guida” ha inoltre acquisito maggiore importanza alla luce dei recenti cambiamenti legislativi introdotti dalla Legge Bianco-Gelli (8 marzo 2017, n. 24 - G.U. 17 marzo 2017, n.64), che proprio alle LG attribuisce un ruolo strategico nell’ambito della “*responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie*”. Sinteticamente, la legge impone agli esercenti le professioni sanitarie di “*attenersi alle raccomandazioni previste dalle Linee Guida (LG) pubblicate da enti/istituzioni pubblici o privati o società scientifiche iscritte in apposito elenco del Ministero*”.

Anche alla luce di questo nuovo scenario legislativo è nata l’esigenza, all’interno della Società Italiana di Urologia, di redigere nuove Linee Guida e inserire le stesse nel Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), in accordo con quanto indicato nella Legge Gelli.

In quest’ottica, il Comitato Esecutivo SIU ha istituito un Comitato Linee Guida (coordinato dal prof. Francesco Porpiglia), emanazione dell’Ufficio Scientifico (diretto dal prof. Giuseppe Morgia).

È apparsa subito logica e razionale la decisione di optare per la traduzione in lingua italiana -peraltro condizione indispensabile per l’inserimento delle stesse nel SNLG- delle LG EAU, edizione 2018.

La scelta è caduta sulle LG EAU per diversi motivi: in primo luogo queste LG sono il frutto di un processo metodologico sistematico, rigoroso, codificato e accettato dalla comunità scientifica. In secondo luogo le LG EAU sono già oggi uno degli strumenti più utilizzati dagli Urologi di tutta Europa, adottate da vari paesi come LG ufficiali nazionali.

Dal punto di vista metodologico, la forza di raccomandazione (“forte” o “debole”) è stata ottenuta valutando alcuni elementi chiave fra cui la qualità complessiva delle evidenze esistenti, l’importanza dell’effetto derivante dalla raccomandazione e la certezza dei risultati.

Il comitato LG ha identificato una serie di esperti responsabili della traduzione di ogni singolo capitolo, suddiviso per patologia in argomenti “oncologici” e “non oncologici”. Ciascun referente ha creato un gruppo di lavoro che si è occupato della traduzione del capitolo assegnato, evidenziando le possibili criticità dell’applicazione delle linee guida europee all’interno del nostro sistema sanitario.

Ciascun capitolo è stato poi rivisto, per competenza, dai vice-coordinatori (i proff. Andrea Salonia e Giacomo Novara) e dal coordinatore.

Il processo di traduzione è stato completato puntualmente e con elevati livelli qualitativi. D'altro canto l'inserimento di queste LG SIU nel Sistema Nazionale Linee Guida si è rivelato molto più complesso di quanto immaginato all'inizio del "percorso". Nel frattempo in fatti l'Istituto Superiore di Sanità ha pubblicato il "*Manuale Metodologico per la produzione di Linee Guida di Pratica clinica*" e il "*Manuale operativo per l'inserimento di Linee Guida nel SNLG*". Tali pubblicazioni hanno messo in luce alcune criticità delle LG SIU che, pur eccellenti sul piano metodologico, non sono del tutto aderenti ai requisiti indicati dall'Istituto Superiore di Sanità. L'adeguamento delle LG SIU a questi requisiti è possibile, come previsto dallo stesso *Manuale*, utilizzando alcuni sistemi come il *Grade*, ma richiede uno sforzo notevole e il coinvolgimento di metodologi, medici legali, altre figure professionali (radioterapisti, oncologi) nonché di pazienti e caregivers. Inoltre le LG dovrebbero essere adattate alla realtà Italiana che, come noto, in ambito sanitario è molto variegata tanto da rendere difficile una standardizzazione delle indicazioni per la pratica clinica.

Il comitato LG pertanto, in accordo con il Comitato Esecutivo, ha optato per una richiesta di inserimento nel SNLG dilazionata nel tempo, più "ragionata" e certamente più limitata rispetto al corpus completo delle LG.

La SIU inoltre si è fatta carico (sono già programmati i primi incontri) di concordare una strategia "comune" con le altre Società Scientifiche urologiche e di altre discipline accreditate dal SNLG, in modo da evitare inutili e controproducenti duplicazioni di iniziative.

A rigore quindi le LG SIU non rispettano i requisiti indicati nell'art. 5 comma 3 della legge Gelli [...*le LG sono integrate nel SNLG...*] e non hanno, ad oggi, quindi quel "valore medico-legale" auspicato dal legislatore e dal Comitato all'inizio di questo percorso.

Tuttavia, la legge prescrive che in assenza di LG pubblicate nell'SNLG (e ad oggi nessuna LG urologica è inserita nel SNLG) si faccia riferimento alle "*buone pratiche clinico-assistenziali*", senza ulteriori chiarimenti. Se le LG qui presentate possano essere considerate "buone pratiche" sarà oggetto di studio da parte di un pool di medici legali che collaborano con SIU.

Nel frattempo, riteniamo che le LG SIU, frutto del lavoro di decine di professionisti della nostra Società, e il cui livello Scientifico è garantito da EAU, possano rappresentare un utile strumento nella "vita quotidiana" del clinico. Le abbiamo pertanto rese fruibili, consultabili e scaricabili dal sito web SIU in attesa che il loro "cammino" formale sia completato.

Buon lavoro!

Comitato Linee Guida – Prof Francesco Porpiglia
Ufficio Scientifico – Prof Giuseppe Morgia
Segretario Generale – Prof Walter Artibani
a nome del Comitato Esecutivo SIU

INDICE

1. INTRODUZIONE	08
1.1 Intenti	08
1.2 Storia della pubblicazione	08
1.3 Pubblicazioni disponibili	09
1.4 Composizione del Panel	09
1.5 Terminologia	09
2. METODOLOGIA	21
2.1 Metodi	21
2.2 Revisione	22
2.3 Obiettivi futuri	22
3. EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA	23
3.1 Dolore viscerale cronico	23
3.1.1 Incidenza	23
3.1.2 Prevalenza	23
3.1.3 Influenza sulla Qualità della Vita	23
3.1.4 Costi	24
3.1.5 Fattori di Rischio e cause relative	24
3.1.5.1 Fattori di Rischio	24
3.1.5.2 Cause relative	25
3.1.5.3 Paradigmi clinici nel dolore viscerale	29
3.2 Dolore Pelvico	30
3.2.1 Incidenza	30
3.2.2 Prevalenza	30
3.2.2.1 Sindrome da dolore prostatico	30
3.2.2.2 Sindrome del dolore vescicale	31
3.2.2.3 Sindrome del dolore sessuale	31
3.2.2.4 Sindromi del Dolore Miofasciale	31
3.2.3 Influenze sulla qualità della vita	32
3.2.4 Costi	32

3.2.5	Fattori di rischio e cause relative	32
3.2.5.1	Sindrome del Dolore Prostatico	32
3.2.5.2	Sindrome del Dolore Vescicale	32
3.2.5.3	Sindrome del Dolore Scrotale	33
3.2.5.4	Sindrome del Dolore Uretrale	33
3.2.5.5	Sindromi del dolore vaginale e vulvare	33
3.2.5.6	Condizioni associate nelle sindromi del dolore pelvico	34
3.3	Aspetti addominali del dolore pelvico	37
3.3.1	Incidenza	37
3.3.2	Prevalenza	37
3.3.3	Influenze sulla qualità della vita	38
3.3.4	Costi	38
3.3.5	Fattori di rischio & cause relative	38
3.4	Sintesi delle prove e raccomandazioni: CPP e meccanismi	38
4.	VALUTAZIONE DIAGNOSTICA	40
4.1	Valutazione Generale	40
4.1.1	Storia	40
4.1.1.1	Ansia, depressione e funzione generale	40
4.1.1.2	Aspetti urologici	40
4.1.1.3	Aspetti ginecologici	41
4.1.1.4	Aspetti gastrointestinali	41
4.1.1.5	Aspetti nervosi periferici	42
4.1.1.6	Aspetti miofasciali	43
4.1.2	Valutazioni Fisiche	43
4.2	Valutazione supplementare	44
4.2.1	Valutare il dolore e i sintomi correlati	44
4.2.2	Valutazione miofasciale mirata	46
4.2.3	Neurologico	46
4.2.4	Imaging	46
4.2.5	Test di laboratorio	47
4.2.6	Test invasivi	48
4.3	Algoritmo diagnostico	49
4.4	Altre condizioni dolorose senza causa urologica	50
4.5	Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni: valutazione diagnostica	52
4.5.1	Valutazione diagnostica della PPS	52
4.5.2	Valutazione diagnostica della BPS	52
4.5.3	Valutazione diagnostica della Sindrome del Dolore Scrotale	53

4.5.4	Valutazione diagnostica della Sindrome del Dolore Uretrale	53
4.5.5	Valutazione diagnostica degli aspetti ginecologici del Dolore Pelvico Cronico	53
4.5.6	Valutazione diagnostica della Sindrome del Dolore Anorettale	54
4.5.7	Valutazione diagnostica della Nevralgia Pudenda	54
4.5.8	Valutazione diagnostica degli aspetti sessuali nella CCP	54
4.5.9	Valutazione diagnostica degli aspetti psicologici nella CCP	55
4.5.10	Valutazione diagnostica della funzione del pavimento pelvico	55

5. GESTIONE **56**

5.1	Gestione Prudente	56
5.1.1	Formazione sul dolore	56
5.1.2	Terapia Fisica	56
5.1.3	Terapia psicologica	59
5.1.4	Trattamento dietetico	59
5.2	Gestione farmacologica	59
5.2.1	Farmaci per la sindrome del dolore pelvico cronico	59
5.2.1.1	Meccanismi di azione	60
5.2.1.2	Confronto tra gli agenti utilizzati nella sindrome del dolore pelvico	60
5.2.2	Analgesici	66
5.2.2.1	Meccanismi d'azione	66
5.2.2.2	Confronto all'interno e tra gruppi in termini di efficacia e sicurezza	66
5.3	Gestione chirurgica	69
5.3.1	Chirurgia	69
5.3.2	Neuromodulazione	71
5.3.3	Blocchi nervosi	73
5.4	Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni: gestione	73
5.4.1	Gestione della PPS	73
5.4.2	Gestione della BPS	74
5.4.3	Gestione della sindrome del dolore scrotale	76
5.4.4	Gestione della sindrome del dolore uretrale	76
5.4.5	Gestione degli aspetti ginecologici della sindrome del dolore pelvico	76
5.4.6	Gestione della sindrome del dolore anorettale	77
5.4.7	Gestione della nevralgia pudenda	77
5.4.8	Gestione degli aspetti sessuali nella CPP	77
5.4.9	Gestione degli aspetti psicologici nella CPP	78
5.4.10	Gestione della disfunzione del pavimento pelvico	78
5.4.11	Gestione del dolore urogenitale cronico/non acuto da oppioidi	78

6. VALUTAZIONE DEI RISULTATI DEI TRATTAMENTI	79
6.1 Valutazione del trattamento	79
6.1.1 Il trattamento non è risultato efficace	79
6.1.1.1 Trattamenti alternativi	79
6.1.1.2 Invio ad un altro centro di assistenza	79
6.1.1.3 Autogestione e assistenza condivisa	79
6.1.2 Il trattamento è risultato efficace	80
7. REFERENZE	81
8. CONFLITTO DI INTERESSE	123
9. INFORMAZIONI SULLE CITAZIONI	123

1. INTRODUZIONE

1.1 - Intenti

Queste linee guida rivestono un ruolo importante nel processo di consolidamento e miglioramento della cura dei pazienti con dolore pelvico e addominale. Risulta ormai chiaro, sia dai dati presenti in letteratura che dalla pratica clinica quotidiana, come il dolore pelvico e addominale siano ambiti ancora in fase di sviluppo. Le presenti linee guida sono state ritenute fondamentali per gli importanti sviluppi a cui si è assistito negli ultimi dieci anni.

Queste linee guida sono finalizzate a espandere la consapevolezza nell'ambito del dolore pelvico e addominale da parte del personale sanitario e ad assistere coloro che trattano pazienti con dolore pelvico e addominale nella loro pratica quotidiana. La linea guida rappresenta un utile strumento non soltanto per gli urologi, ma anche per ginecologi, chirurghi, fisioterapisti, psicologi e medici del dolore.

È importante sottolineare come le linee guida cliniche illustrino agli esperti di settore le migliori evidenze cliniche disponibili. Seguire le raccomandazioni delle linee guida non porterà però necessariamente al risultato migliore. Le linee guida non potranno mai sostituire le competenze cliniche nel momento di prendere decisioni circa il trattamento di pazienti individuali, ma potranno piuttosto essere d'aiuto nel concentrarsi sulle decisioni, prendendo in considerazione anche valutazioni personali e preferenze/circostanze individuali dei pazienti. Le linee guida non rappresentano un obbligo e non pretendono di essere uno standard legale di cura.

Struttura e scopo

Il panel desidera avvalersi di metodi moderni per fornire informazioni di riferimento ai medici che trattano questa tipologia di pazienti. Nel 2016 è stata creata una struttura informativa a step, in linea con protocolli di trattamento, utilizzando nuove fonti digitali di informazioni, come siti internet e applicazioni, per implementare questo processo. La linea guida è stata inoltre modificata in base al modello utilizzato in tutte le altre linee guida non oncologiche dell'EAU. È apparso che strutturare una linea guida sul dolore cronico è molto diverso dallo strutturarne una di argomento differente. È estremamente importante avere un approccio multidisciplinare e ciò richiede una visione ampia. Nel 2016 le linee guida sono state rielaborate in modo che l'attenzione sia focalizzata sul dolore piuttosto che sull'organo. È parzialmente teorico sottolineare l'importanza di utilizzare un approccio incentrato sul dolore. La questione principale resta comunque l'approccio strettamente pratico della diagnosi, il trattamento e la gestione dei pazienti con dolore pelvico e addominale.

1.2 - Storia della pubblicazione

Le Linee Guida EAU sul Dolore Pelvico Cronico furono pubblicate per la prima volta nel 2003 [1] gettando le basi di una pubblicazione scientifica su *European Urology* nel 2004 [2]. Inoltre, nell'edizione del 2003 fu introdotto il concetto di *Sindrome del Dolore Pelvico Cronico (CPPS)*, al quale si fa attualmente riferimento come "dolore come processo patologico". Nel 2008 furono pubblicati parziali aggiornamenti alle Linee Guida CPP, che costituirono le basi per un'altra pubblicazione scientifica su *European Urology* del 2010 [3, 4].

In quell'occasione vennero aggiunti due capitoli: Capitolo 5 "Aspetti gastrointestinali del dolore pelvico cronico" e Capitolo 7 "Aspetti sessuologici del dolore pelvico cronico". Nell'edizione del 2014 vennero effettuate

modifiche minori al Capitolo 5 “Aspetti gastrointestinali del dolore pelvico cronico” e al Capitolo 8 “Aspetti psicologici del dolore pelvico cronico”.

Per l'edizione del 2015 il Panel revisionò in modo critico il sotto-capitolo sulla sindrome del dolore alla vescica, attualmente parte comprensiva delle linee guida [5]. Nel 2017 è stata eseguita una ricerca di definizione dell'ambito che ha coperto tutte le aree della linea guida, che è stata aggiornata di conseguenza.

1.3 – Pubblicazioni disponibili

Oltre alla versione completa, è disponibile un documento di riferimento rapido (Linee Guida Tascabili), che illustra le scoperte fondamentali riportate nelle Linee Guida sul Dolore Pelvico. Questo documento di riferimento segue lo stesso ciclo di aggiornamenti del testo completo sottostante. Tutto il materiale disponibile può essere visionato a uso personale sul sito web EAU. Il sito web EAU include anche una selezione degli articoli sulle Linee Guida EAU e alcune traduzioni prodotte dalle associazioni urologiche nazionali: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.

1.4 – Composizione del Panel

Il panel di esperti responsabile di questo documento include urologi (uno dei quali ha una sotto-specializzazione in neuro-urologia mentre un altro è sessuologo), due consulenti in medicina del dolore, un ginecologo, uno psicologo e un gastroenterologo.

Il Panel è inoltre riconoscente alle signore S. Bennett, J. Birch e al Dr. N. Wood per la loro competenza, dedizione e al loro impegno nell'affrontare una revisione di queste linee guida dal punto di vista del paziente.

1.5 – Terminologia

Definizione della terminologia CPP

Classificazione

C'è stata un'ampia discussione circa la classificazione della CPP, tutt'ora in atto e che continuerà in futuro. La classificazione coinvolge tre aspetti nella definizione di una condizione: fenotipizzazione, terminologia e tassonomia.

Fenotipizzazione

La fenotipizzazione è la descrizione della condizione. Per esempio, il dolore cronico alla vescica può essere associato alla presenza di ulcere di Hunner e glomerulazione in cistoscopia, mentre altre condizioni di dolore alla vescica possono avere aspetto normale in cistoscopia. Questi rappresentano due fenotipi differenti. Lo stesso vale per la sindrome dell'intestino irritabile (IBS), che può essere sotto-divisa in quella associata in modo primario a diarrea o quella a stitichezza. La fenotipizzazione è basata sui meccanismi quando questi sono noti (es. infezione, ischemia, autoimmunità o neuropatie). In assenza di meccanismi ben definiti la descrizione della condizione attraverso i suoi sintomi, segni e, dove possibile, da accertamenti è stato dimostrato in molti casi avere validità clinica e di ricerca. Quando il dolore rappresenta il sintomo principale, e il dolore come processo patologico è considerata la causa, la condizione viene spesso denominata sindrome del dolore – un insieme di sintomi, segni e risultati investigativi ben definiti, associati ai meccanismi del dolore e alla percezione del dolore come disturbo principale.

Terminologia

Con terminologia si intendono i termini utilizzati all'interno della classificazione, per definire il fenotipo e le definizioni interne a esso. Esempi di denominazioni per i fenotipi associati alla vescica includono la cistite interstiziale, la sindrome della vescica dolorante o la sindrome del dolore alla vescica (BPS). L'EAU, la Società Internazionale per lo studio del BPS (conosciuta come ESSIC), l'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) e numerose altre associazioni attualmente preferiscono il termine sindrome del dolore alla vescica. Il ruolo del sistema nervoso è ritenuto fondamentale per la generazione delle sensazioni nelle sindromi del dolore, ma il termine sindrome è anche generale e prende in considerazione le conseguenze emotive, cognitive, comportamentali, sessuali e funzionali del dolore cronico.

Quando si definisce il fenotipo, la terminologia utilizzata in tale definizione deve essere chiara e definita se necessario. Uno dei principi guida più importanti è rappresentato dal fatto che dovrebbe essere evitata la terminologia falsata. In particolare, dovrebbero essere evitati i termini che finiscono con "itali", a meno che sia provata l'infezione e/o l'infiammazione e venga considerata essere la causa del dolore [6]. Va considerato che l'infiammazione degli organi terminali può essere secondaria e neurogenica in origine e non una causa primaria del dolore.

Tassonomia

La tassonomia colloca i fenotipi in rapporto gerarchico. L'approccio EAU suddivide il CPP in condizioni che corrispondono a sindromi dolorose e quelle che non lo sono. Queste ultime sono condizioni che hanno una patologia ben nota (es. infezione, neuropatia o infiammazione), mentre le prime sindromi non la hanno e il dolore rappresenta il meccanismo come processo patologico. Altri termini per le sindromi non dolorose includono "condizioni classiche", "condizioni ben definite" e "malattie confondibili". Sebbene l'approccio EAU si occupi principalmente di condizioni urologiche, questo approccio alla classificazione può essere applicato a tutte le condizioni associate alla percezione del dolore all'interno del bacino; la classificazione è stata sviluppata per includere il dolore non urologico ed è stata accettata dall'IASP per la pubblicazione nel gennaio 2012.

Classificazione delle sindromi CPP

Importanza di una classificazione

Dovrebbe essere ovvio a tutti che una condizione non può essere trattata se non è stata definita. Tuttavia, i motivi per classificare la CPP vanno ben oltre questo.

Indizi sul meccanismo

Come risultato delle classificazioni sistematiche fenotipiche e tassonomiche, le similitudini e le differenze tra le varie condizioni diventano più chiare. Comparare i fenotipi delle diverse disfunzioni permette di confrontare disturbi come le sindromi dolorose della vescica e dell'intestino, facilitando così la ricerca e il trattamento.

Linee guida per le migliori opzioni di trattamento

Man mano che le condizioni vengono meglio definite, si possono adottare approcci terapeutici più specifici. In particolare, vi sarà un passo in avanti rispetto ai trattamenti basati su terminologie falsate (es. antibiotici e farmaci antiinfiammatori non steroidei per le condizioni "-itali"). I trattamenti generici rivolti a gruppi di condizioni saranno maggiormente all'ordine del giorno e basati su evidenze di ricerca.

Piattaforma di ricerca

Solo attraverso la definizione chiara del fenotipo studiato la ricerca può essere valutata o applicata al contesto clinico.

Esigenze del paziente

Una diagnosi o un nome, piuttosto che un insieme di sintomi, può dare ai pazienti la sensazione di essere compresi, così come una speranza di conforto. Può quindi essere d'aiuto nell'accettazione della problematica come cronica, e chiarimento di un timore infondato circa le sue implicazioni (se non pericolose per la vita) e il coinvolgimento negli sforzi terapeutici, nonché nell'autogestione. Tuttavia, può anche portare ad accedere a informazioni di qualità variabile associate alla diagnosi o al nome, e alla possibilità di generare nuove preoccupazioni sulle conseguenze a lungo termine o sull'adeguatezza del trattamento.

Definizioni IASP

Suddivisione delle sindromi dolorose

C'è un grande dibattito sulle suddivisioni delle sindromi dolorose all'interno della tassonomia gerarchica. L'EAU è stata una capostipite in questo senso e i principi guida sono i seguenti [2]:

1. Le sindromi dolorose sono definite tramite un processo di esclusione. In particolare, non ci dovrebbe essere evidenza di infezione o infiammazione. Le indagini condotte dagli specialisti degli organi bersaglio dovrebbero quindi essere mirate all'ottenimento di una diagnosi differenziale; indagini ripetute e non necessarie sono dannose per la gestione di sindromi da dolore cronico.
2. Un fenotipo di sottodivisione dovrebbe essere usato solo se ci sono prove adeguate a supporto del suo utilizzo. Per esempio, in caso di dolore pelvico non specifico, scarsamente localizzato senza patologia evidente, dovrebbe essere usato esclusivamente il termine sindrome del dolore pelvico cronico (CPPS). Se il dolore può essere localizzato in un organo, allora è possibile utilizzare un termine più specifico, come sindrome del dolore rettale. Se il dolore è localizzato in più organi, allora la sindrome corrisponde a una sindrome da dolore regionale e il termine CPPS dovrebbe essere nuovamente considerato. Oltre a definire il paziente con uno specifico fenotipo dell'organo terminale, vi sono altri descrittori molto più generali che devono essere considerati. Questi sono principalmente psicologici (es. cognitivi o emotivi), sessuali, comportamentali e funzionali. I fattori psicologici e comportamentali sono aspetti consolidati che riguardano problemi legati alla qualità della vita (QoL) e prognosi. Nel Nord America un programma di ricerca, il programma MAPP (Approccio Multidisciplinare allo studio della ricerca sul Dolore Pelvico Cronico) è stato ideato per indagare sull'importanza di questi fattori e pone l'attenzione su tutti i tipi di dolore pelvico, indipendentemente dall'organo finale in cui viene percepito il dolore. Il programma analizza anche le varie associazioni di disordini sistemici, come la concomitanza di fibromialgia, dolore facciale o disordini autoimmuni.
3. Nel 2004 il panel ha introdotto il concetto di gestione della natura polisintomatica della CPP, da allora altri hanno sviluppato i propri schemi, come l'UPOINT di Nickel [7], modificato da Magri et al. [8]. Alla luce di queste e di altre pubblicazioni, è stata aggiornata la tabella di classificazione dei sintomi (Tabella 1).

Il dibattito in merito alla suddivisione delle sindromi dolorose rimane in corso. Parallelamente alla raccolta di più informazioni, che suggeriscono come il sistema nervoso centrale (SNC) sia coinvolto e che effettivamente potrebbe essere la causa principale di molte condizioni di CPP (es. vescica, genitali, colon-rettale o miofasciale), c'è una tendenza generale ad allontanarsi dalla nomenclatura degli organi terminali. Solo il tempo e la ricerca determineranno se questa tendenza sia appropriata. Per permettere questa ricerca è essenziale avere un quadro di classificazione entro il quale lavorare. Qualsiasi tassonomia di tipo gerarchico deve essere flessibile per consentire cambiamenti.

La classificazione è stata impostata in base al sistema di assi utilizzato da IASP.

Sindromi dolorose

La classificazione EAU originale [2] si è ispirata alla classificazione IASP [9] ed è stato fatto molto lavoro su quell'aspetto oramai noto come "dolore come malattia" e sugli aspetti correlati associati psicologici, comportamentali, sessuali e funzionali. Dopo dieci anni di lavoro di sviluppo dei concetti iniziali, è stata accettata dal Consiglio IASP una versione aggiornata per la pubblicazione nel gennaio 2012.

Tabella 1: Classificazione EAU delle sindromi da dolore pelvico cronico

Asse I Regione		Asse II Sistema	Asse III Organo terminale come sindrome dolorosa come identificato da Hx, Ex e Ix	Asse IV Caratteristiche di riferimento	Asse V Caratteristiche e temporali	Asse VI Tipologia	Asse VII Sintomi associati	Asse VIII Sintomi psicologici
Dolore pelvico cronico	Patologia specifica associata al dolore pelvico	Urologico	Prostata	Sovrapubico Inguinale Uretrale Penile/clitorideo Perineale Rettale Schiena Natiche Cosce	ESORDIO Acuto Cronico	Dolorante Urente Lancinante Elettrico	UROLOGICO Frequenza Nicturia Esitazione Flusso Disfunzionale Urgenza Incontinenza	ANSIA Inerente il dolore o presunta causa del dolore
			Vescica					
			Scrotale Testicolare Epididimale					
			Penieno Uretrale					
			Postvasectomia					
	OPPURE	Ginecologico	Vulvare Vestibolare Clitorideo	IN CORSO Sporadico Ciclico Continuo	TEMPO Riempimento Svuotamento Post immediato Post tardivo	GINECOLOGICO Mestruale Menopausa	GASTROINTESTINALE Costipazione Diarrea Gonfiore Urgenza Incontinenza	Pensiero catastrofico del dolore
			Associato a endometriosi					
			CPPS con esacerbazioni cicliche					
			Dismenorrea					
	Sindrome del dolore pelvico	Gastrointestinale	Colon irritabile	INNESCO Indotto Spontaneo		NEUROLOGICO Disestesia Iperestesia Allodinia Iperalgesia	DEPRESSIONE Attribuita al dolore o impatto del dolore	
			Anale cronico					
			Anale cronico intermittente					
		Nervi periferici	Sindrome del dolore pudendo			SESSUOLOGICO Soddisfazione Dispareunia femminile Evitamento sessuale Disfunzione erettile Medicazione	Attribuito ad altre cause	
		Sessuologico	Dispareunia					
			Dolore pelvico con disfunzione sessuale					
Psicologico	Qualsiasi organo pelvico			MUSCOLO Alterazione funzionalità Fascicolazione	Non attribuito			
Muscolo-scheletrico	Muscolo del pavimento pelvico Muscolo addominale Spinale							
	Coccige							
							PTSD SINTOMI Esperienza rivissuta Evitamento	
						CUTANEO Cambiamenti trofici Cambiamenti sensoriali		

Hx = Storia; Ex = Esame; Ix = Indagine; PTSD = disturbo da stress post-traumatico.

Definizione di dolore pelvico cronico (CPP)

Il dolore pelvico cronico è il dolore cronico o persistente percepito* in strutture correlate al bacino di entrambi uomini o donne. Spesso è associato anche a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali ed emotive, come a sintomi indicativi di disfunzioni alle vie urinarie inferiori, sessuali, intestinali, associate al pavimento pelvico o ginecologiche.

[*Percepito indica che il paziente e il medico, al meglio delle loro capacità dalla storia clinica, dagli esami e dalle indagini (se appropriate) hanno localizzato il dolore come se fosse derivato da una specifica area anatomica del bacino.]

Nel caso di dolore nocicettivo documentato che diventa cronico/persistente nel tempo, il dolore deve essere continuo o ricorrente per almeno sei mesi. Ovvero, può essere ciclico per un periodo di sei mesi, come il dolore ciclico della dismenorrea. Sebbene arbitrario, è stato scelto il periodo di sei mesi poiché tre mesi non furono considerati abbastanza in caso fossero associate le condizioni di dolore ciclico. Se i meccanismi del dolore non acuto e di sensibilizzazione centrale sono ben documentati, allora il dolore può essere considerato come cronico, indipendentemente dal periodo di tempo. Il dolore ciclico è incluso nella classificazione, pertanto la dismenorrea deve essere considerata una sindrome del dolore cronico se persistente e associata a disturbi cognitivi, comportamentali, sessuali o emotivi.

Il dolore pelvico cronico può essere suddiviso in condizioni a patologia classica ben definita (come infezione o cancro) oppure prive di patologia evidente. Ai fini di questa classificazione, il termine "dolore pelvico associato a malattia specifica" è da preferirsi rispetto a "sindrome del dolore pelvico cronico". La seguente classificazione riguarda solo CPPS.

Definizione della sindrome del dolore pelvico cronico

La sindrome del dolore pelvico cronico è l'insorgenza di CPP quando non vi sono infezioni accertate o altre evidenti patologie locali che possano giustificare il dolore. È spesso associata a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali o emotive, nonché a sintomi indicativi disfunzionali del tratto urinario inferiore, sessuali, intestinali o ginecologici. La Sindrome del Dolore Pelvico Cronico è una sottodivisione del CPP.

Ulteriore suddivisione della CPPS

La percezione del dolore nella CPPS può essere focalizzata all'interno di un singolo organo, di più di un organo pelvico e persino associata a sintomi sistemici come la sindrome da stanchezza cronica (CFS), fibromialgia (FM) o sindrome di Sjögren. Quando il dolore è localizzato in un singolo organo, alcuni specialisti potrebbero voler considerare l'utilizzo del termine riferito all'organo finale come la sindrome da dolore alla vescica (BPS) (Tabella 2). L'uso di una frase di questo tipo con la terminologia "sindrome" indica che, sebbene possano esistere meccanismi periferici, la neuromodulazione del SNC potrebbe essere più importante e potrebbero verificarsi associazioni sistemiche. Quando il dolore è localizzato in più di un organo si dovrebbe utilizzare il termine CPPS. Sono in molti, inclusi alcuni membri del panel, a non suddividere mai dal punto di vista anatomico, ma preferiscono -in riferimento a pazienti con dolore percepito all'interno della pelvi e nessun processo specifico di malattia, come per la sofferenza da CPPS - suddividere per sintomi psicologici e funzionali.

Considerazioni psicologiche per la classificazione

Molti CPPS sono associati ad una serie di concomitanti conseguenze negative psicologiche, comportamentali e sessuali che devono essere descritte e valutate. Gli esempi che vanno considerati sono rappresentati da depressione, ansia, paure del dolore o delle sue implicazioni, inutili strategie di coping e angoscia nelle relazioni. Ansia e depressione possono essere entrambi importanti sintomi concomitanti rilevanti per dolore, disabilità e scarsa qualità della vita. L'interpretazione catastrofica del dolore è stata osservata essere una variabile particolarmente rilevante, prevedendo la segnalazione da parte del paziente di dolore, disabilità e scarsa qualità della vita, oltre a variabili psicosociali come la depressione o fattori comportamentali come la disfunzione sessuale auto-risportata. È stato ipotizzato che i CPPS a volte inducano un senso di impotenza che può essere riportato come opprimente e associato alla natura refrattaria dei sintomi dei pazienti. È importante notare che molte di queste conseguenze bio-psicosociali sono comuni ad altri problemi di dolore persistente ma possono mostrare vari gradi di severità per ciascun soggetto che soffre di CPPS. In tutti i pazienti con CPPS, queste conseguenze devono essere chiaramente descritte come parte del fenotipo (dove il termine fenotipo è usato per indicare le caratteristiche osservabili della sindrome).

Considerazioni funzionali per la classificazione

I disturbi funzionali, ai fini di questo documento, sono patologie che sono sorte in seguito ai cambiamenti nei meccanismi di controllo di un organo o sistema. Si tratta, cioè, di disordini caratterizzati da disturbo di funzione. Per esempio, il transito lento del colon è un disturbo funzionale dell'intestino - la normale funzione dell'intestino non viene espletata a causa di cambiamenti nei meccanismi che inducono la defecazione e quindi il controllo intestinale è anormale. Il termine non è usato nel senso di disturbo funzionale psichiatrico. Molti CPPS vengono associati ad anomalie funzionali a livello locale e persino sistemico. Anche questi devono essere definiti come parte del fenotipo.

I disturbi funzionali del dolore potrebbero non esprimere una patologia significativa negli organi che sembrano responsabili dei sintomi primari, ma sono associati a sostanziali cambiamenti neurobiologici, fisiologici e talvolta anatomici del SNC.

Sottodivisione multisistema

È noto che l'organo finale in cui il dolore è percepito potrebbe non essere il centro della generazione del dolore. Questa ripartizione si basa sul metodo più efficace e accettato di classificazione e identificazione delle diverse sindromi dolorose, cioè dal sito di presentazione. C'è una discussione in atto sul fatto che sia inappropriato mantenere il nome dell'organo finale nella classificazione perché, nella maggior parte dei casi, vi sono cause ed effetti multi-sistemici, con il risultato che i sintomi vengono percepiti in diversi distretti. Questa è un'area in cui le discussioni sono tuttora in corso, e nonostante ci siano forti argomentazioni a sostegno sia della conservazione che della distribuzione della classificazione degli organi finali, il panel non ha preso una decisione univoca nel riferirsi a tutto il dolore percepito nelle pelvi come CPPS.

Dispareunia

La dispareunia è definita come dolore percepito all'interno del bacino associato al sesso penetrativo. Non ci dice nulla sul meccanismo e può essere applicato a donne e uomini. Di solito si applica alla penetrazione del pene, ma è spesso associato al dolore durante l'inserimento di qualsiasi oggetto. Può essere applicato al rapporto anale e vaginale. Viene classicamente suddiviso in superficiale e profondo.

Sindrome del dolore perineale

La sindrome del dolore perineale è un dolore di tipo neuropatico che viene percepito nell'area di distribuzione del nervo pudendo e può essere associato a sintomi e segni di disfunzione rettale, del tratto urinario o sessuale. Non c'è una patologia ovvia dimostrata. È spesso associato a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali ed emotive, così come sintomi indicativi disfunzionali del tratto urinario inferiore, sessuale, intestinale o ginecologico. La sindrome del dolore perineale dovrebbe essere distinta dalla nevralgia del pudendo, che è una specifica malattia associata a dolore pelvico causato da danno ai nervi.

Tabella 2: Sindromi da Dolore Pelvico Cronico

Sindromi da Dolore Urologico	
Sindrome del dolore prostatico	La sindrome del dolore prostatico (PPS) è l'insorgenza di episodi persistenti o ricorrenti di dolore (che è riportato in modo convincente alla palpazione della prostata). Non è presente infezione provata o altra evidente patologia locale. La PPS è spesso associata a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali o emotive, nonché a sintomi disfunzionali relative al tratto urinario inferiore e sessuali. Il termine "prostatite cronica" continua a essere equiparato a quello di PPS. Nell'opinione degli autori e di altri questo termine è inappropriato, anche se si riconosce avere una lunga storia di utilizzo. L'approvazione da parte del National Institutes of Health (NIH) [10] include l'infezione (tipo I e II), mentre gli autori ritengono non dovrebbe essere considerata come PPS, ma come dolore pelvico specifico associato alla patologia. Il termine prostatodinia è stato usato anche in passato, ma non viene più raccomandato dal panel di esperti. Si prega di notare che alcuni degli autori del documento IASP non sono d'accordo con questo termine e suggeriscono che venga utilizzato CPPS del maschio invece di PPS, deciso dalla maggioranza.
Sindrome del dolore vescicale	La sindrome del dolore vescicale (BPS) è l'insorgenza di dolore persistente o ricorrente percepito nella regione della vescica urinaria, accompagnato da almeno un altro sintomo come il peggioramento del dolore con il riempimento della vescica e la frequenza urinaria diurna e/o notturna. Non vi sono infezioni accertate o altre evidenti patologie locali. La BPS è spesso associata a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali o emotive, così come sintomi indicativi di disfunzione a carico delle vie urinarie inferiori e sessuali. Si pensa che la BPS rappresenti uno spettro eterogeneo di disturbi. Ci possono essere specifici tipi di infiammazione come caratteristica nei sottogruppi di pazienti. L'individuazione del dolore può essere difficile da esaminare e, di conseguenza, è necessario un altro sintomo di localizzazione. La cistoscopia con idrodilatazione e la biopsia possono essere indicate per definire i fenotipi. Recentemente, la ESSIC ha suggerito uno schema standardizzato di sotto-classificazioni [11] per individuare le differenze e rendere più facile il confronto di vari studi. Altri termini che sono stati utilizzati includono "cistite interstiziale", "sindrome della vescica dolorosa" e "PBS/IC" o "BPS/IC". Questi termini non sono più raccomandati.

Sindrome del dolore scrotale	La sindrome da dolore scrotale è l'insorgenza di dolore episodico persistente o ricorrente localizzato all'interno degli organi dello scroto e può essere associato a sintomi indicativi disfunzionali al tratto urinario inferiore o sessuali. Non c'è infezione comprovata o altra evidente patologia locale. La sindrome del dolore scrotale è spesso associata a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali o emotive. La sindrome del dolore scrotale è un termine generico ed è utilizzato quando il sito del dolore non è chiaramente testicolare o epididimale. Il dolore non è localizzato nella pelle dello scroto in quanto tale, ma percepito all'interno del suo contenuto, in modo simile al dolore al petto idiopatico.
Sindrome del dolore testicolare	La sindrome del dolore testicolare è l'insorgenza di dolore episodico persistente o ricorrente percepito nei testicoli e può essere associato a sintomi indicativi di disfunzione al tratto urinario inferiore o sessuali. Non ci sono infezioni accertate o altre evidenti patologie locali. La sindrome del dolore testicolare è spesso associata a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali o emotive. La terminologia precedente comprendeva orchite, orchialgia e orchidinia. Questi termini non sono più raccomandati.
Sindrome da dolore all'epididimo	La sindrome da dolore all'epididimo è l'insorgenza di dolore episodico persistente o ricorrente percepito nell'epididimo e può essere associato a sintomi indicativi di disfunzione del tratto urinario inferiore o sessuali. Non ci sono infezioni accertate o altre ovvie patologie locali. La sindrome da dolore all'epididimo è spesso associata a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali o emotive.
Sindrome del dolore penieno	La sindrome del dolore del penieno è l'insorgenza di dolore all'interno del pene, non originariamente nell'uretra, in assenza di infezione accertata o altra evidente patologia locale. La sindrome del dolore penieno è spesso associata a disturbi cognitivi, comportamentali, sessuali o conseguenze emotive, così come sintomi indicativi di disfunzione alle vie urinarie inferiori e sessuali.
Sindrome del dolore uretrale	La sindrome del dolore uretrale è l'insorgenza di dolore episodico cronico o ricorrente percepito nell'uretra, in assenza di infezione accertata o di altre comprovate patologie locali. La sindrome del dolore uretrale è spesso associata a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali o emotive, nonché a sintomi indicativi disfunzionali ginecologici, delle vie urinarie, dell'intestino o del tratto urinario inferiore. La sindrome del dolore uretrale può verificarsi sia negli uomini che nelle donne.

Sindrome del dolore scrotale post-vasectomia	<p>La sindrome del dolore scrotale post-vasectomia è una sindrome da dolore scrotale che segue la vasectomia. La sindrome del dolore scrotale post-vasectomia è spesso associata a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali o emotive, nonché a sintomi indicativi disfunzionali al tratto urinario inferiore e sessuali. Il dolore post-vasectomia può probabilmente essere più frequente dell'1% dopo la vasectomia. I meccanismi sono scarsamente conosciuti e per questo motivo è considerato una forma particolare di sindrome del dolore scrotale.</p>
Sindromi da Dolore Ginecologico: genitali esterni	
Sindrome del dolore vulvare	<p>La sindrome del dolore vulvare è l'insorgenza di dolore alla vulva persistente o episodico ricorrente. Non c'è alcuna infezione accertata o altra evidente patologia locale. È spesso associata con conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali o emotive, nonché a sintomi indicativi di disfunzioni al tratto urinario inferiore, sessuali, intestinali o ginecologiche. Sebbene il dolore percepito nella vulva è stato incluso tra i disturbi sessuali nel manuale DSM-IV-R per la classificazione dei disturbi psichiatrici, non esiste alcuna base scientifica per questa classificazione, il dolore percepito nella vulva è inteso soprattutto come un problema di dolore che di solito ha conseguenze psicologiche. Non ci sono prove che avvalorino la sua classificazione come disturbo psichiatrico. La società internazionale per lo studio delle Malattie Vulvo-vaginali (ISSVD) ha usato il termine vulvodinia, laddove noi utilizziamo il termine sindrome del dolore vulvare. Secondo l'ISSVD, la vulvodinia è il dolore vulvare non causato da alcuna motivazione di tipo fisico. L'ISSVD ha definito la vulvodinia come "disagio vulvare, il più delle volte descritto come dolore urente, che si verifica in assenza di rilevanti segni visibili o di uno specifico disturbo neurologico clinicamente identificabile". Se sono presenti motivazioni fisiche, si definisce che il paziente ha dolore vulvare a causa di una causa specifica. L'ISSVD ha suddiviso la vulvodinia in base alla posizione e alle caratteristiche temporali del dolore (es. provocato o non provocato). Le seguenti definizioni sono basate su tale approccio.</p>

Sindrome del dolore vulvare generalizzato	<p>La sindrome del dolore vulvare generalizzato si riferisce a una sindrome del dolore vulvare in cui il dolore/bruciore non può essere localizzato in modo coerente e preciso mediante la mappatura del punto di pressione tramite sonda con un applicatore con punta in cotone o strumento simile. Piuttosto, il dolore è diffuso e colpisce tutte le pareti della vulva. Può essere coinvolto il vestibolo vulvare (la parte che si trova tra le piccole labbra in cui si apre il meato uretrale e l'introito vaginale), ma il disagio non è limitato al vestibolo. Questa sindrome del dolore è spesso associata a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali o emotive.</p> <p>La terminologia precedente includeva "vulvodinia disestetica" e "vulvodinia essenziale", ma questi non sono più raccomandati.</p>
Sindrome del dolore vulvare localizzato	<p>La sindrome del dolore vulvare localizzato si riferisce al dolore che può essere localizzato coerentemente e precisamente mediante mappatura punto-pressione su una o più porzioni della vulva. Clinicamente, il dolore di solito si manifesta in seguito a induzione (tocco, pressione o attrito). La sindrome del dolore vulvare localizzato può essere suddivisa in sindrome del dolore vestibolare e sindrome del dolore clitorideo.</p>
Sindrome del dolore vestibolare	<p>La sindrome del dolore vestibolare si riferisce al dolore che può essere localizzato mediante mappatura tramite pressione puntuale al vestibolo o che è ben percepito nell'area del vestibolo.</p>
Sindrome del dolore clitorideo	<p>La sindrome del dolore clitorideo si riferisce al dolore che può essere localizzato mediante mappatura tramite punto di pressione nel clitoride o che è ben percepito nella zona del clitoride.</p>
Sistema ginecologico: sindromi dolorose pelviche interne	
Sindrome del dolore associata a endometriosi	<p>La sindrome del dolore associata all'endometriosi è un dolore pelvico cronico o ricorrente nei pazienti con endometriosi confermata per via laparoscopica, e il termine è usato quando i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato dell'endometriosi. È spesso associato a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali o emotive, nonché a sintomi indicativi di disfunzioni al tratto urinario inferiore, sessuali, intestinali o ginecologiche. Molti pazienti hanno dolore al di sopra e oltre le lesioni endometriosiche; questo termine è usato per coprire quel gruppo di pazienti. L'endometriosi può essere una scoperta casuale, non è sempre dolorosa, e il grado di malattia osservato per via laparoscopica non correla con la gravità dei sintomi. Come per altri pazienti, questi spesso hanno più di un organo finale coinvolto. È stato suggerito di rimuovere questo fenotipo dalla classificazione perché l'endometriosi può essere irrilevante.</p>
Sindrome del dolore pelvico cronico con riacutizzazioni cicliche	<p>La sindrome del dolore pelvico cronico con riacutizzazioni cicliche copre il dolore d'organo non-ginecologico che mostra frequentemente esacerbazioni cicliche (es. IBS o BPS) e dolore simile a quello associato a endometriosi/adenomiosi ma dove non vi è nessuna patologia identificata. Questa condizione è diversa dalla dismenorrea, nella quale il dolore è presente solo con le mestruazioni.</p>

Dismenorrea	La dismenorrea è un dolore percepito con le mestruazioni che non viene associato ad una patologia ben definita. La dismenorrea deve essere considerata come una sindrome da dolore cronico, se è persistente e associata a conseguenze cognitive negative, comportamentali, sessuali o emotive.
Sindromi del Dolore Pelvico Gastrointestinale	
Sindrome del colon irritabile (IBS)	La IBS è definita il verificarsi di dolore episodico cronico o ricorrente percepito nell'intestino, in assenza di infezione accertata o altra evidente patologia locale. È frequente la disfunzione dell'intestino. La IBS è spesso associata all'ansia del coinvolgimento della funzione intestinale, e a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali o emotive, nonché a sintomi indicativi di disfunzioni del tratto urinario inferiore o ginecologiche. La classificazione riportata sopra si basa sui Criteri di Roma III [12]: tre mesi di sintomi continui o ricorrenti di dolore addominale o irritazione che possono essere alleviati con movimento intestinale, può essere associato a un cambiamento di frequenza, o può essere correlato alla modifica della consistenza delle feci. Due o più dei seguenti segni sono presenti almeno nel 25% dei casi: modifica della frequenza di defecazione (>3 movimenti intestinali al giorno o <3e per settimana); differenza sostanziale nella forma delle feci (feci dure, inconsistenti, acquose o scarsamente formate); passaggio di muco nelle feci; gonfiore o sensazione di distensione addominale; oppure alterato passaggio delle feci (es. sensazione di evacuazione incompleta, tensione o urgenza). I sintomi extra-intestinali includono: nausea, stanchezza, sensazione di pienezza anche dopo un piccolo pasto e vomito.
Sindrome del dolore anale cronico	La sindrome del dolore anale cronico è l'insorgenza di dolore episodico cronico o ricorrente percepito nell'ano, in assenza di infezione accertata o di altra conclamata patologia locale. La sindrome del dolore anale cronico è spesso associata a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali o emotive, nonché a sintomi indicativi di disfunzioni ginecologiche, delle vie urinarie, dell'intestino o del tratto urinario inferiore.
Sindrome del dolore anale cronico intermittente	La sindrome del dolore anale cronico intermittente si riferisce a dolore severo, breve, episodico che sembra originare nel retto o nel canale anale e si verifica a intervalli irregolari. Questo non è correlato alla necessità o al processo di defecazione. Può essere considerato un sottogruppo delle sindromi da dolore anale cronico. Era precedentemente conosciuto come "proctalgia fugax", ma questo termine non è più raccomandato.

Sistema Muscoloscheletrico	
Sindrome da dolore muscolare del pavimento pelvico	È definita sindrome da dolore muscolare del pavimento pelvico l'insorgenza di episodi dolorosi persistenti o ricorrenti al pavimento pelvico. Non esiste una patologia locale ben definita. È spesso associata a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali o emotive, nonché a sintomi indicativi di disfunzioni del tratto urinario inferiore, sessuali, intestinali o ginecologiche. Questa sindrome può essere associata ad una eccessiva attività o a punti di innesco all'interno dei muscoli del pavimento pelvico. I punti di innesco possono anche essere trovati in svariati muscoli, come muscoli addominali, coscia e paraspinali e anche quelli non direttamente relativi al bacino.
Sindrome del dolore al coccige	La sindrome del dolore al coccige è definita l'insorgenza di dolore episodico cronico o ricorrente percepito nella regione del coccige, in assenza di infezione accertata o altra patologia locale conclamata. La sindrome da dolore al coccige è spesso associata a conseguenze negative cognitive, comportamentali, sessuali o emotive, nonché a sintomi indicativi di disfunzioni del tratto urinario inferiore, sessuali, intestinali o ginecologiche. Il termine "coccigodinia" è stato usato in passato ma non è più raccomandato.

2. METODOLOGIA

2.1 – Metodi

Per l'edizione 2018 delle Linee Guida EAU, l'Ufficio delle Linee Guida è passato alla metodologia di GRADE modificato attraverso tutte le 20 linee guida [13, 14]. Per ogni raccomandazione all'interno delle linee guida, c'è un modulo online di valutazione della solidità che affronta una serie di elementi chiave:

1. la qualità complessiva delle prove esistenti per la raccomandazione, riferimenti utilizzati in questo testo sono classificati secondo un sistema di ordinamento modificato dal Centro di Oxford per l'Evidence Based Medicine Levels of Evidence [15];
2. la rilevanza dell'effetto (effetti individuali o combinati);
3. la certezza dei risultati (precisione, coerenza, eterogeneità e altri dati statistici o fattori relativi allo studio);
4. l'equilibrio tra risultati desiderabili e indesiderabili;
5. l'impatto delle valutazioni e delle preferenze del paziente sull'intervento;
6. la certezza di quelle valutazioni e preferenze dei pazienti.

Questi elementi chiave rappresentano la base utilizzata dai panel per definire la valutazione di robustezza di ciascuna raccomandazione. La forza di ogni raccomandazione è rappresentata dalle parole "forte" o "debole" [16]. La forza di ciascuna raccomandazione è determinata dall'equilibrio tra le conseguenze auspicabili e indesiderabili delle strategie alternative di gestione, la qualità delle prove (compresa la certezza delle stime), la natura e la variabilità delle valutazioni e delle preferenze del paziente. I moduli di valutazione della forza saranno resi disponibili online.

Ulteriori informazioni sono disponibili nella sezione Metodologia generale di questo documento e online presso il sito web EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>. Allo stesso indirizzo è possibile visionare anche un elenco di associazioni che approvano le linee guida EAU.

L'aggiornamento del testo integrale del 2012 si basava su una revisione sistematica della letteratura utilizzando i database Embase e Medline, il Registro Centrale Cochrane di studi controllati e i database PsycINFO e Bandolier per identificare le migliori evidenze da studi randomizzati controllati (RCT) (Livello di evidenza 1 (LE: 1)) in base al programma di valutazione adattato dall'Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Nel caso in cui non fosse stata identificata nessuna letteratura LE: 1 la ricerca è stata spostata al livello inferiore successivo nella scala di valutazione. L'uso estensivo del testo libero ha assicurato la sensibilità delle ricerche, determinando una notevole quantità di letteratura da analizzare. Le ricerche hanno riguardato il periodo da gennaio 1995 a luglio 2011 e sono state limitate alle pubblicazioni in lingua inglese.

Nel 2017, è stata eseguita una ricerca di ambito nei precedenti cinque anni, che copriva tutte le aree della linea guida a eccezione degli aspetti ginecologici, la linea guida è stata aggiornata di conseguenza.

Per l'edizione del 2018 è stata eseguita una ricerca di ambito, che ha coperto tutte le aree della linea guida a partire dall'ultima data limite di maggio 2016 con una data limite di maggio 2017. La ricerca è stata effettuata nei database Embase, Medline, il Cochrane Central Register of Controlled Trials e Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) e limitata alle pubblicazioni in lingua inglese. Sono stati identificati 938 record unici, recuperati e analizzati per rilevanza, dai quali sono state selezionate 17 pubblicazioni per l'inclu-

sione nelle linee guida 2018. Una strategia di ricerca dettagliata è disponibile online: <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/>. Gli aspetti ginecologici della linea guida saranno rivisti e completamente aggiornati nell'edizione 2019.

2.2 – Revisione

Questo documento è stato sottoposto a peer review prima della pubblicazione nel 2015.

2.3 – Obiettivi futuri

I risultati delle revisioni sistematiche in corso e delle nuove saranno inclusi nell'aggiornamento 2018 delle Linee Guida sul dolore Pelvico Cronico. Le revisioni sistematiche in corso sono:

- Quali sono i benefici e i danni della neuromodulazione elettrica rispetto alla migliore pratica clinica o all'assenza di trattamento nella CPP? [17].
- Quali sono i benefici e i danni della Tossina Botulinica A rispetto alla migliore pratica clinica, all'assenza di trattamento o alla simulazione di trattamento o al placebo nella CPP?

3. EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

3.1 – Dolore viscerale cronico

Definizione di dolore

Il dolore è definito come una spiacevole esperienza sensoriale ed emotiva associata a danno del tessuto reale o potenziale, o descritto in termini di tale danno (Tassonomia IASOT).

Introduzione alle sindromi da dolore pelvico cronico

Nel corso degli anni gran parte del focus sulla CPP è stato orientato sui meccanismi degli organi periferici terminali, come ad esempio le condizioni infiammatorie o infettive. Tuttavia, sia la ricerca su cavie che quella clinica hanno indicato che molti dei meccanismi della CPPS sono localizzati nel SNC. Sebbene uno stimolo periferico come l'infezione possa dare inizio ad una condizione di CPP, tale condizione può auto-alimentarsi come risultato della modulazione del SNC. Oltre al dolore, questi meccanismi centrali sono associati a molti altri fenomeni sensoriali, funzionali, comportamentali e psicologici. È questa raccolta di fenomeni che costituisce la base della diagnosi della sindrome del dolore, e ogni singolo fenomeno deve essere affrontato a sé stante attraverso il trattamento multispecialistico e multidisciplinare. Sebbene la patologia in corso negli organi periferici possa produrre dolore cronico e persistente, l'obiettivo principale di queste linee guida è centrato sul CPPS, nel quale non viene rilevata alcuna patologia periferica in corso (così come infezione o malattia neoplastica). L'eccezione principale è rappresentata dal dolore causato da danno al nervo periferico.

3.1.1 – Incidenza

Non sono stati individuati dati sufficienti sull'incidenza.

3.1.2 – Prevalenza

In un vasto studio europeo intrapreso nel 2004 [18] è stato riscontrato che il dolore cronico di intensità da moderata a grave si verifica nel 19% degli europei adulti, compromettendo seriamente la qualità della vita sociale e lavorativa. Ci sono alcune differenze tra paesi, ma non si nota un divario consistente. Uno studio più recente nel Regno Unito ha riscontrato una prevalenza di CPP nel 14,8% nelle donne oltre i 25 anni [19].

3.1.3 – Influenza sulla Qualità della Vita

Valutare la qualità della vita nei pazienti con dolore pelvico è difficile a causa della natura sfaccettata dei disturbi e la sovrapposizione tra le diverse sindromi dolorose pelviche [20]. La valutazione della QoL è ulteriormente complicata a causa della complessa patologia del dolore stesso [21].

Le sindromi del dolore pelvico hanno un impatto sulla qualità di vita [22, 23]. Ciò può causare depressione, ansia, alterazioni della funzionalità emotiva, insonnia e affaticamento [22, 24]. Se questi aspetti vengono identificati e considerati all'inizio del processo diagnostico, i sintomi dolorosi associati possono anche migliorare [25]. Affrontare le comorbidità porterà un ulteriore miglioramento della qualità della vita [26]. La valutazione

della qualità della vita è quindi importante nei pazienti con dolore pelvico e dovrebbe includere strumenti fisici, psicosociali ed emotivi, utilizzando mezzi standardizzati e validati [23].

L'impatto del dolore sulla qualità di vita è stato valutato in un ampio studio europeo [18]. Interviste approfondite a 4,839 soggetti con dolore cronico (circa 300 per ogni paese) hanno mostrato: il 66% di essi ha avuto dolore moderato (Numeric Rating Scale [NRS] = 5-7) mentre il 34% ha avuto dolore severo (NRS = 8-10), il 46% ha avuto dolore costante e il 54% ha avuto dolore intermittente. Il cinquantanove per cento aveva sofferto di dolore da due a quindici anni, il 21% aveva ricevuto diagnosi di depressione a causa del dolore, il 61% era meno capace o incapace di lavorare fuori casa, il 19% aveva perso il lavoro e il 13% ha cambiato lavoro a causa del dolore. Il sessanta per cento si è recato dal medico a causa del dolore da due a nove volte negli ultimi sei mesi. Solo il 2% è stato attualmente trattato da uno specialista per la gestione del dolore.

3.1.4 – Costi

Non sono stati individuati dati sufficienti sui costi.

3.1.5 – Fattori di Rischio e cause relative

3.1.5.1 – Fattori di Rischio

I fattori di rischio comprendono molti fattori diversi derivanti da varie aree, tra cui l'assetto genetico, psicologico, traumi fisici ricorrenti e fattori endocrini.

Il sistema endocrino è coinvolto nella funzione viscerale. Episodi di vita significativi e, in particolare, eventi legati alla prima infanzia possono alterare lo sviluppo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e le sostanze chimiche rilasciate. Si ritiene che l'aumentata vulnerabilità allo stress sia in parte dovuta all'aumento dell'espressione del gene dell'ormone di rilascio della corticotropina (CRH). La sovra-espressione del CRH è stata correlata a diversi stati dolorosi come l'ipersensibilità rettale a distensione rettale. Questo modello suggerisce un'azione del CRH sui mastociti. Sono state ipotizzate tutta una serie di malattie legate allo stress, ad es. IBS e BPS. Ci sono prove che suggeriscono la modulazione da parte degli ormoni sessuali sulla nocicezione e sulla percezione del dolore. Lo stress può anche produrre cambiamenti biologici a lungo termine che possono instaurare la correlazione tra sindromi da dolore cronico ed eventi precoci e avversi [27]. Chiedere al paziente di questi eventi è importante in quanto ha un effetto sul benessere psicologico del paziente [28-30].

Anche la genetica gioca un ruolo nella valutazione del rischio di sviluppare dolore cronico. Un individuo che ha una sindrome da dolore cronico ha maggiori probabilità di svilupparne un'altra. Sono stati osservati anche gruppi familiari di condizioni di dolore mentre gli animali allevati sembrano essere più inclini allo stato di dolore cronico apparente. Sono state descritte tutta una serie di mutazioni genetiche che possono spiegare il dolore in alcuni casi; molti di questi hanno a che fare con cambiamenti sottili nei trasmettitori e nei loro recettori. Tuttavia, il quadro è più complicato anche per tutti quei fattori di sviluppo, ambientali e sociali che influenzano la condizione. La prova che la BPS possa avere una componente genetica è stata presentata in diversi studi gemelli identici, ma la genetica può contribuire per meno di un terzo della variazione totale nella suscettibilità alla BPS [31, 32].

Gli studi sull'integrazione dei fattori psicologici sono pochi ma la loro qualità è alta. I fattori psicologici sono costantemente ritenuti rilevanti nel mantenimento del dolore pelvico persistente e urogenitale all'interno dell'attuale conoscenza neurobiologica del dolore. La convinzione del dolore contribuisce all'esperienza del dolore [33] e l'ansia correlata ai sintomi e l'amplificazione del dolore centrale possono essere collegate in modo misurabile, come nell'IBS [34], mentre il pensiero catastrofico sul dolore e lo stress percepito portano a un peggioramento del dolore urologico cronico nell'arco di un anno [35]. La sensibilizzazione centrale è stata

dimostrata nell'endometriosi sintomatica [36] e i cambiamenti centrali sono evidenti in associazione con la dismenorrea e sempre più considerati come rischio per il dolore pelvico femminile [37]. I vari meccanismi di facilitazione del SNC, amplificazione e fallimento dell'inibizione, mostrano che non esiste una semplice relazione tra risultati fisici, dolore sperimentato e conseguente angoscia e limitazione delle attività. Le diagnosi che associano il dolore nelle donne a origini psicologiche, come è comune nelle cure primarie [38] a causa dello scetticismo sulla realtà o la gravità del loro dolore [39], minano ogni rapporto terapeutico [40]. La divisione dell'eziologia in organica contro psicogena non è scientifica. Il dolore pelvico e l'angoscia possono essere correlati [41, 42] negli uomini così come nelle donne [43]; lo stesso vale per la sindrome della vescica dolorosa e l'angoscia [35, 44]. In uno studio basato su una vasta popolazione maschile, la CPPS era associata a un precedente disturbo d'ansia [45]. L'unica revisione sistematica [46] dei fattori di rischio per il dolore pelvico cronico non ciclico nelle donne ha incluso, così come variabili mediche: abusi sessuali o fisici (Odds Ratio (OR) da 1.51 a 3.49); problemi psicologici, come l'ansia (OR: 2.28, 95% di Intervallo di Confidenza (CI): 1.41- 3.70) e depressione (OR: 2.69, IC 95%: 1.86-3.88); problemi somatici multipli (OR: 4.83, IC 95%: 2.50 – 9.33); e sintomi psicosomatici (OR: 8.01, IC 95%: 5.16-12.44).

Numerosi studi hanno riportato alti tassi di abusi sessuali infantili negli adulti con dolore persistente, in particolare nelle donne con dolore pelvico [47, 48]. In questi studi si suggerisce che vi sia una maggiore frequenza di abusi sessuali o storia di traumi, ansia e depressione nelle donne con CPP [49-53]. L'unica indagine prospettica sulla relazione tra abuso sessuale infantile, abuso fisico o abbandono e "dolore medicalmente inspiegabile", compreso il dolore pelvico, ha utilizzato documenti giudiziari per confrontare donne con una storia definita con compagni di classe abbinati [30] concludendo che gli individui abusati fisicamente e sessualmente non erano a rischio di dolore aumentato, anche se le donne con problemi di dolore da adulti riferivano più frequentemente precedenti abusi sessuali o fisici oppure abbandono. La correlazione tra vittimizzazione infantile e dolore può riguardare spiegazioni retrospettive per il dolore; il controllo della depressione indebolisce significativamente la relazione tra abusi nell'infanzia e dolore da adulti [54]. Districare influenze e inferenze richiede ulteriori studi prospettici o confronti accurati [27]. Esistono prove per una relazione specifica tra lo stupro e la CPP (e con fibromialgia e disturbi gastrointestinali funzionali) [55]; inoltre, una recente aggressione sessuale potrebbe indurre l'insorgenza di dolore pelvico [47, 56]. Sono stati trovati solo pochi studi su abuso sessuale o fisico nell'infanzia e dolore pelvico in età adulta, sebbene venga riconosciuto avere effetti avversi sulla salute [55, 57]. Nello studio BACH, è stato osservato che gli uomini che riferivano di aver subito abusi sessuali, fisici o emotivi avevano probabilità aumentate (3.3 rispetto a 1.7) di insorgenza dei sintomi tipici della CPP. Gli autori hanno suggerito che i medici potrebbero sottoporre a screening per abusi gli uomini che presentano sintomi caratteristici di CPP. Al contrario, i medici potrebbero chiedere informazioni circa il dolore pelvico a pazienti che hanno subito abusi [58].

3.1.5.2 – Cause relative

I meccanismi che si prestano come causa relativa del dolore pelvico cronico sono:

1. Meccanismi di dolore acuto in corso [59] (come quelli associati a infiammazione o infezione), che possono coinvolgere tessuti somatici o viscerali.
2. Meccanismi del dolore cronico, che coinvolgono soprattutto il sistema nervoso centrale [6].
3. Meccanismi e risposte emotivi, cognitivi, comportamentali e sessuali [60-62].

Sintomi e segni di dolore neuropatico sembrano essere comuni nei pazienti con CPP e la valutazione del dolore neuropatico deve essere considerata in quel gruppo di pazienti. La presenza o l'assenza di endometriosi non sembra modificare questa condizione [63].

I meccanismi cronici del dolore possono includere la connettività neuromotoria alterata dello stato di riposo, ad esempio negli uomini con prostatite cronica/CPPS [64].

La Tabella 3 illustra alcune delle differenze tra i meccanismi del dolore somatico e viscerale. Questi sono alla base di alcuni dei meccanismi che possono indurre le classiche caratteristiche del dolore viscerale; in particolare, dolore riferito e iperalgesia.

Tabella 3: Confronto tra dolore viscerale e somatico

	Dolore viscerale	Dolore somatico
Stimoli dolorosi efficaci	Stretching e distensione, producendo dolore scarsamente localizzato.	Stimoli meccanici, termici, chimici ed elettrici, producendo dolore ben localizzato.
Sommatoria	La stimolazione diffusa produce dolore significativamente amplificato.	La stimolazione diffusa produce dolore scarsamente amplificato.
Coinvolgimento autonomico	Caratteristiche autonome (es. nausea e sudorazione) frequentemente presenti.	Caratteristiche autonome meno frequenti.
Dolore riferito	È comune il dolore percepito in un sito distante dalla causa del dolore.	Il dolore è relativamente ben localizzato ma ben riconosciuto.
Iperalgesia riferita	L'iperalgesia riferita cutanea e muscolare è comune, così come lo è il coinvolgimento di altri organi viscerali.	L'iperalgesia tende ad essere localizzata.
Innervazione	Fibre C non mielinizzate a bassa densità e fibre A δ sottili mielinizzate.	Innervazione densa con un'ampia gamma di fibre nervose.
Fisiologia afferente primaria	Codifica dell'intensità. All'aumentare della stimolazione, aumenta l'impulso afferente con aumento di sensazione e alla fine dolore.	Codifica a due fibre. Fibre separate per dolore e sensazione normale.
Afferenti silenti	Il 50-90% delle afferenze viscerali sono silenti fino al momento in cui vengono attivate.	Queste fibre sono molto importanti nel processo centrale di sensibilizzazione. Sono presenti afferenti silenti, ma rappresentano una percentuale più bassa.
Meccanismi centrali	Gioca un ruolo importante nell'iperalgesia, viscer-viscerale, viscer-muscolare e muscolo-viscerale.	Sensazioni normalmente non percepite diventano percepite e sensazioni non nocive diventano dolorose. Responsabili di allodinia e iperalgesia di dolore somatico cronico.

Anormalità di funzione	Meccanismi centrali associati a dolore viscerale possono essere responsabile della disfunzione d'organo.	Dolore somatico associato a disfunzione somatica, es. spasmo muscolare.
Vie centrali e rappresentazione	Oltre alle vie classiche, ci sono prove di una via separata del corno dorsale e rappresentazione centrale.	Vie del dolore classiche.

Meccanismi del dolore periferico in corso nel dolore viscerale

Nella maggior parte dei casi di CPP non sono presenti traumi tissutali in corso, infiammazione o infezione [65-68]. Tuttavia, condizioni che producono traumi ricorrenti, infezioni o infiammazioni in corso possono causare CPP in una piccola percentuale di casi. Per esempio, in una grande coorte con prostatite batterica acuta, il 10.5% si è ritrovato con uno stato di CPPS [69]. È per questo motivo che le prime fasi della valutazione includono la ricerca di queste patologie [11]. Una volta escluse, le indagini in corso per queste cause sono raramente utili e potrebbero essere dannose.

Quando i meccanismi del dolore acuto vengono attivati da un evento nocicettivo, così come l'attivazione diretta dei trasduttori nocicettori periferici, può verificarsi anche la sensibilizzazione di questi trasduttori, amplificando quindi il segnale afferente. Gli afferenti che normalmente non sono attivi possono anche essere attivati dal cambiamento, ovvero può avvenire l'attivazione delle cosiddette afferenze silenti. Sebbene questi siano meccanismi di dolore acuto, l'aumento della segnalazione afferente è spesso un fattore scatenante per i meccanismi del dolore cronico che mantengono la percezione del dolore in assenza di patologia periferica in corso (vedi sotto) [70, 71].

Esistono numerosi meccanismi mediante i quali i trasduttori periferici possono mostrare un aumento della sensibilità.

1. Modifica del tessuto periferico, che può comportare una maggiore esposizione dei trasduttori alla stimolazione periferica.
2. Potrebbe esserci un aumento delle sostanze chimiche che stimolano i recettori dei trasduttori [72].
3. Esistono molte modifiche dei recettori che li rendono più sensibili.

In generale, l'effetto dei punti 1 e 2 è di abbassare la soglia mentre l'effetto del 3 è quello di aumentare la reattività allo stimolo esterno. Alcune delle sostanze chimiche responsabili dei cambiamenti menzionati possono essere rilasciate da quelle stesse cellule associate con l'infiammazione, ma il sistema nervoso periferico può anche rilasciare sostanze chimiche in loop positivi e inibitori [73-75].

Sensibilizzazione centrale come meccanismo nel dolore viscerale

È importante considerare che la nocicezione è il processo di trasmissione delle informazioni ai centri coinvolti nella percezione di uno stimolo che ha il potenziale di causare danni ai tessuti. Il dolore è molto più complesso e coinvolge l'attivazione delle vie nocicettive ma anche della risposta emotiva. Il cervello può influenzare la modulazione dei percorsi del dolore a livello del midollo spinale.

La sensibilizzazione centrale [76] è responsabile della diminuzione della soglia e dell'aumento della durata e intensità della risposta dei neuroni del corno dorsale. È associata ad un'espansione del campo recettivo. Di conseguenza, la sensibilizzazione aumenta il segnale al SNC e amplifica ciò che percepiamo da uno stimolo periferico. Per esempio, per gli stimoli cutanei, un tocco leggero normalmente non produrrebbe dolore, tuttavia, quando è presente la sensibilizzazione centrale, un leggero tocco può essere percepito come doloroso

(allodinia). Nell'iperalgia viscerale (così chiamata perché quelle afferenti sono principalmente piccole fibre), stimoli viscerali che sono normalmente sotto-soglia e di solito non percepiti, possono essere percepiti. Per esempio, in presenza di sensibilizzazione centrale, stimoli che normalmente sono sotto-soglia possono indurre una sensazione di pienezza e la necessità di svuotare o defecare. Stimoli non nocivi possono essere interpretati come dolorosi e gli stimoli che normalmente sono nocivi possono essere amplificati (iperalgia vera) con un aumento della percezione del dolore. Di conseguenza, si può comprendere che molti dei sintomi di BPS e IBS possono essere spiegati dalla sensibilizzazione centrale. Una spiegazione simile esiste per il dolore muscolare in FM.

È ormai appurata l'esistenza sia di una via discendente dolore-inibitoria che di una via discendente dolore-facilitatoria, che originano dal cervello [77]. Nella via discendente dolore-inibitoria sono coinvolti numerosi neurotrasmettitori e neuromodulatori. I principali antagonisti sono gli oppioidi, 5-idrossitriptamina e noradrenalina.

Anche il sistema nervoso autonomo gioca un ruolo nella sensibilizzazione. Ci sono evidenze che dimostrano che le fibre afferenti danneggiate siano in grado di sviluppare una sensibilità alla stimolazione simpatica, sia sul sito di lesione che a livello centrale, in particolare nelle corna dorsali. Nel dolore viscerale, l'uscita efferente del SNC può essere influenzata da modificazioni centrali (di nuovo, quei cambiamenti possono interessare l'intero neurasse), e tale modifica del messaggio efferente può indurre una disfunzione significativa dell'organo. Queste anomalie funzionali possono avere un effetto significativo sulla qualità della vita e vanno gestite in modo appropriato.

Meccanismi psicologici nel dolore viscerale

I processi psicologici delle emozioni, del pensiero e del comportamento coinvolgono reti piuttosto che centri distinti. Alcuni di questi processi sono sofisticati e altri fondamentali in termini evolutivi e la loro interazione con l'elaborazione del dolore è complessa.

Vari processi psicologici influenzano la neuro-modulazione del dolore a un livello più alto. L'inibizione o la facilitazione del segnale nocicettivo che raggiunge la coscienza e la valutazione e l'interpretazione di quel segnale, modulerà anche la risposta al messaggio nocicettivo e quindi l'esperienza del dolore. Inoltre, le vie discendenti rappresentano stati cognitivi, emotivi e comportamentali a livello spinale e periferico. L'imaging a risonanza magnetica funzionale (fMRI) ha indicato che la modulazione psicologica del dolore viscerale coinvolge probabilmente differenti percorsi. Per esempio, lo stato d'animo e la capacità di attenzione probabilmente agiscono attraverso diverse aree del cervello quando coinvolto nella riduzione del dolore [78].

Questa modulazione psicologica può agire per ridurre la nocicezione entro un periodo di tempo rapido ma può anche risultare nella vulnerabilità a lungo termine al dolore cronico viscerale, attraverso il potenziamento a lungo termine. Questo coinvolgimento del centro dell'apprendimento superiore può avvenire sia a livello conscio che inconscio, ed è chiaramente significativo nell'elaborazione neurale sopra-tentoriale di nocicezione e dolore. Il potenziamento a lungo termine [79] può verificarsi a qualsiasi livello all'interno del sistema nervoso, in modo che possano stabilirsi percorsi per stimoli specifici o combinazioni di essi, inducendo un individuo vulnerabile a percepire sensazioni che normalmente non verrebbero vissute come dolorose.

Un'importante review [27] del CPP nelle donne identifica il concetto che le donne senza cause fisiche a cui il dolore può essere attribuito differiscono nelle caratteristiche psicologiche dalle donne con cause fisiche. La review spinge per una migliore metodologia e per un maggiore uso dei metodi idiografici. Le donne con dolore pelvico hanno spesso altri sintomi somatici non dolorosi e disturbo d'ansia e depressione concomitante o nell'arco della vita [19]; esse possono avere una storia di abusi fisici o sessuali nell'infanzia di significato incerto. Gli studi che descrivono questi sintomi somatici non dolorosi come disturbi "inspiegabili" o "psicosomatici" o "somatoformi" non sono utili, interpretando male l'assenza di causa fisica a indicare origini psi-

cologiche del disturbo [80, 81]. Studi sul dolore descrivono molteplici processi mediante i quali il dolore può diffondersi da un sito all'altro o nel tempo, inclusa la sensibilizzazione centrale (vedere la sezione precedente), la sensibilizzazione incrociata viscer-viscerale in relazione a molteplici siti di dolore [82], l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario e la de-regolazione delle vie serotoninergiche [83] che possono rendere i livelli di dolore sensibili allo stress. Alcuni disturbi dolorosi che influenzano l'attività sessuale sono diagnosticati come problemi sessuali (es. "dispareunia") quando il dolore rappresenta il problema centrale e non contingente alla sola attività sessuale [84]. È necessaria una migliore integrazione tra sessuologia e psicologia tradizionale per il dolore pelvico sia negli uomini che nelle donne [85], basandosi su una formulazione biopsicosociale [86, 87].

Il termine sintomi psicosomatici può essere meglio compreso come sintomi somatici multipli non associati con o indicativi di qualsiasi processo di malattia grave. Anche la storia medica e chirurgica può essere importante [88]. Ci sono stati alcuni studi sul mantenimento o il recupero dal dolore pelvico in relazione a fattori psicologici di importanza nel dolore. Quelli che descrivevano il dolore pelvico come inspiegabile dal punto di vista medico o psicosomatico, a causa della mancanza di danni fisici, sono stati esclusi, perché tale distinzione è incoerente con i meccanismi del dolore noti [80].

Comprensione delle componenti psicologiche del dolore

I processi psicologici di emozioni, pensiero e comportamento coinvolgono delle reti piuttosto che centri distinti e la loro interazione con l'elaborazione del dolore è complessa, producendo inibizione e facilitazione dell'elaborazione del segnale, valutazione e risposta. I modelli che integrano i fattori psicologici sono risultati coerentemente rilevanti nel mantenimento del dolore pelvico persistente e urogenitale con l'attuale scarsa ma di elevata qualità comprensione neurobiologica del dolore (vedi 3.1.5.1).

Non ci sono prove che le donne con CPP senza cause fisiche presentino principalmente un problema psicologico [27]. Ansia e sintomi di stress post-traumatico sono comuni in alcune donne con CPP [38, 89] e con dolore vulvare [90] e possono spiegare una sostanziale variazione nello stato di salute, nell'uso e nel trattamento del suo risultato; per esempio, le aspettative delle donne sul dolore vulvare alla penetrazione presagivano il dolore, la funzione sessuale e la soddisfazione sessuale [91]. Risultati diagnostici negativi non risolvono necessariamente le ansie delle donne circa la causa del dolore [92, 93] e l'ansia si concentra spesso su ciò che potrebbe essere "sbagliato" [94]. La depressione può essere correlata al dolore in vari modi, come descritto sopra. Fino a quando non saranno disponibili misure adeguatamente standardizzate nei pazienti con dolore, ansia e angoscia possono essere valutati al meglio tramite domande circa le preoccupazioni sulla causa del dolore, la speranza che la diagnosi valuti il dolore, la lotta con l'imprevedibilità e le implicazioni del dolore nella vita di tutti i giorni [95, 96]. Il riferimento agli studi del gruppo IMMFACT [97] è raccomandato come guida per misure di esito idonee per studi sul dolore.

Lo stress può modificare il sistema nervoso e produrre cambiamenti biologici a lungo termine. Questi cambiamenti strutturali possono essere responsabile di eventi significativi di inizio vita e di eventi avversi associati a sindromi da dolore cronico [30]. Il paziente dovrebbe essere interrogato su eventi avversi accaduti nel corso della vita che possano produrre queste risposte biologiche e influenzare il benessere psicologico generale del paziente [29, 30, 98].

3.1.5.3 – Paradigmi clinici nel dolore viscerale

Dolore riferito

Il dolore riferito è osservato frequentemente e la sua identificazione è importante per la diagnosi e il trattamento. Quello riferito è solitamente dolore da somatico a somatico, o da viscerale a somatico. Tuttavia, non c'è motivo per cui il dolore non possa essere percepito anche all'interno dell'area di un organo con il segnale nocicettivo generato da un'area somatica. Il dolore riferito può insorgere a causa di diversi meccanismi, ma la

teoria principale è una proiezione di convergenza. Nella teoria della proiezione di convergenza, per esempio, le fibre afferenti dai visceri e dal sito somatico di riferimento del dolore convergono sugli stessi neuroni di proiezione di secondo ordine. I centri più alti che ricevono messaggi da questi neuroni di proiezione non sono in grado di separare i due possibili siti dall'origine del segnale nocicettivo [66, 70, 99].

L'iperalgia si riferisce a una maggiore sensibilità agli stimoli normalmente dolorosi. Nei pazienti con esperienza di calcoli renali, è frequentemente presente l'iperalgia muscolare somatica, anche un anno dopo l'espulsione del calcolo. In alcuni individui può anche essere presente il dolore da stimoli non dolorosi (allodinia). L'iperestesia dei tessuti somatici è associata a colica urinaria e biliare, IBS, endometriosi, dismenorrea e infezioni ricorrenti della vescica. Le sindromi da dolore vulvare sono esempi di allodinia cutanea che, in alcuni casi, possono essere associate a sindromi di dolore viscerale, come BPS. Si pensa che il dolore riferito con iperalgia sia dovuto al centro di sensibilizzazione dei neuroni viscerosomatici convergenti. La sensibilizzazione centrale stimola anche l'attività efferente e questo potrebbe spiegare i cambiamenti trofici che si trovano spesso nei tessuti somatici.

Muscoli e dolore pelvico

Nelle sindromi da dolore urogenitale, la sensibilità muscolare e i trigger point possono essere annoverati come sorgente di dolore. I meccanismi centrali sono di grande importanza nella patogenesi di questa iperalgia muscolare. I muscoli coinvolti possono essere parte del complesso muscolare spinale, addominale o pelvico. Non è sconosciuto il coinvolgimento dei muscoli adiacenti agli arti inferiori e torace. Il dolore può essere localizzato nei trigger point ma è più spesso associato a schemi di riferimento classici. Così come nei trigger point, è possibile osservare l'infiammazione delle inserzioni muscolari sull'osso (entesite) e delle borse (borsite) [100]. Alcune posizioni influenzano i vari muscoli in modi diversi e, di conseguenza, possono esacerbare o ridurre il dolore. Lo stress è implicato sia come iniziatore della mialgia pelvica che come fattore di mantenimento. Di conseguenza, incontri sessualmente negativi possono anche avere un effetto precipitante [27].

Iperalgia viscerale

L'aumento della percezione degli stimoli viscerali è noto come iperalgia viscerale e si ritiene che i meccanismi sottostanti siano responsabili di IBS, BPS e dismenorrea. I meccanismi coinvolti sono spesso input acuti afferenti (per esempio a causa di infezione) seguiti da sensibilizzazione centrale a lungo termine. Si ritiene che l'iperalgia viscerale sia causata da due o più organi con proiezioni sensoriali convergenti e sensibilizzazione centrale. Per esempio, sovrapposizione di afferenze della vescica e dell'utero o afferenti dell'utero e del colon.

3.2 – Dolore Pelvico

3.2.1 – Incidenza

Non sono stati individuati dati sufficienti sull'incidenza.

3.2.2 – Prevalenza

3.2.2.1 – Sindrome da dolore prostatico

Vi sono solo informazioni limitate sulla reale prevalenza di SPA nella popolazione. Come risultato di una significativa sovrapposizione dei sintomi con altre condizioni (es. iperplasia prostatica benigna e BPS), le definizioni dei casi puramente sintomatiche potrebbero non riflettere la reale prevalenza di SPA [101, 102]. In letteratura, la prevalenza dei sintomi della prostatite, basata sulla popolazione, varia dall'1 al 14.2% [103, 104]. Il rischio di

prostatite aumenta con l'età (gli uomini di età compresa tra 50-59 anni hanno un rischio maggiore di 3.1 volte rispetto a quelli di età compresa tra 20 e 39 anni).

3.2.2.2 – Sindrome del dolore vescicale

I rapporti sulla prevalenza di BPS sono estremamente variegati, così come i criteri diagnostici e le popolazioni studiate. I rapporti recenti vanno dallo 0.06% al 30% [105-114]. C'è una predominanza femminile di circa 10:1 [111, 115-117] ma probabilmente nessuna differenza nella razza o etnia [101, 118, 119]. Le proporzioni relative di malattia classica e non-lesionale non sono chiare. L'incidenza negli studi varia dal 5 al 50% [120-124]. C'è un aumento di evidenze circa la possibilità di insorgenza anche nei ragazzi sotto i diciotto anni, sebbene le cifre di prevalenza siano basse; per questo motivo la BPS non può essere esclusa in base all'età [125].

3.2.2.3 – Sindrome del dolore sessuale

Negli anni '80 fu ipotizzata un'associazione tra CPP e disfunzioni sessuali. In due review è stata affrontata la relazione tra PPS e stato di salute, con influenza sull'attività sessuale [126, 127]. In uno studio cinese che ha coinvolto uomini con CPP, 1768 maschi hanno completato i questionari. La prevalenza generale di disfunzione sessuale era del 49%. La disfunzione erettile (DE) è la disfunzione sessuale più studiata nei pazienti con PPS. La prevalenza riportata di DE varia dal 15.1% al 48%, a seconda degli strumenti di valutazione e delle popolazioni [128, 129]. La disfunzione erettile era prevalente nel 27.4% degli uomini italiani tra i 25 ei 50 anni [130], il 15.2% tra gli uomini turchi (significativamente più alti rispetto al gruppo di controllo) [131] e 43% tra gli uomini finlandesi con PPS [132]. La prevalenza di DE è risultata più alta nei giovani con PPS rispetto alla popolazione generale. Secondo altri studi, uomini con dolore pelvico avevano una maggiore probabilità di soffrire di DE [133, 134]. Di recente, è stata confermata una correlazione significativa tra "prostatite cronica", sintomi della CPP (misurati con NIH-CPSI) e DE (misurati tramite l'indice internazionale della funzione erettile [IIEF]) [135], mentre altri studi che hanno utilizzato gli stessi questionari non sono stati in grado di confermare tale correlazione [87, 136]. Alcuni studi riportano anche disfunzione dell'eiaculazione, soprattutto eiaculazione precoce [128, 129, 137, 138].

Negli studi basati sulla comunità del Regno Unito [139], Nuova Zelanda [140] e Australia [141], una proporzione sostanzialmente più ampia di donne con CPP ha riferito dispareunia (variabile tra il 29% e il 42%) rispetto alle donne senza CPP (variabile tra 11% e 14%). Solo pochi studi hanno studiato i problemi sessuali all'interno di popolazioni cliniche [142]. Un altro studio ha dimostrato che tutti i domini delle funzioni sessuali (desiderio, eccitazione, lubrificazione, orgasmo, soddisfazione e dolore) erano significativamente più bassi nelle donne con CPP rispetto alle donne senza CPP [142]. In linea con i risultati degli studi basati sulle comunità, i pazienti con CPP hanno segnalato maggiori problemi sessuali come dispareunia, disturbi del desiderio o eccitazione e lubrificazione rispetto alle donne senza CPP [142-144]. Uno studio su pazienti arruolati nei programmi di trattamento del dolore cronico in Inghilterra ha riferito che il 73% aveva problemi sessuali legati al dolore [145].

3.2.2.4 – Sindromi del Dolore Miofasciale

La relazione tra disfunzione muscolare (in particolare l'iperattività) e dolore pelvico è stata riscontrata in diversi studi [146]. Il dolore rettale trattato con terapia dei muscoli del pavimento pelvico è alleviato solo quando i pazienti imparano a rilassare i muscoli del pavimento pelvico [147, 148]. La stragrande maggioranza (92.2%) degli uomini che visitano un centro terziario per dolore pelvico aveva una disfunzione dei muscoli del pavimento pelvico. Questo risultato era vero indipendentemente dalle prove di infiammazione (prostatite o cistite) [149]. Questa relazione è stata trovata in prostatite cronica [150], BPS [151] e dolore vulvare [152]. La disfunzione del pavimento pelvico influenza direttamente la funzione dei visceri pelvici e viceversa. Entrambi i sistemi possono fungere da segnale primario del midollo spinale, con una cascata di reazioni che come risultato ascende

al SNC. Il muscolo stesso termina con una lunghezza ridotta, che porta a restrizioni anche quando si trova in stato rilassato.

3.2.3 – Influenze sulla qualità della vita

I dati dell'influenza sulla qualità della vita saranno inclusi nella prossima versione delle linee guida.

3.2.4 – Costi

Non sono stati trovati dati sufficienti sui costi.

3.2.5 – Fattori di rischio e cause relative

I fattori di rischio non sono specifici per la maggior parte delle sindromi dolorose nella zona pelvica. Sono stati descritti nella sezione 3.1.5.1. Le cause relative, compresi i meccanismi, sono descritte qui per le diverse sindromi da dolore clinico.

3.2.5.1 – Sindrome del Dolore Prostatico

Il dolore rappresenta il sintomo principale della PPS. Come caratteristica comune delle sindromi dolorose croniche, non è stata trovata una singola spiegazione eziologica. Una spiegazione [153] è che la condizione si verifica probabilmente negli uomini suscettibili esposti a uno o più fattori scatenanti, che possono essere singoli, ripetitivi o continui. Tra i molti fattori proposti come potenziali scatenanti vi sono fattori infettivi, genetici, anatomici, neuromuscolari, endocrini, immuni (inclusi quelli autoimmuni) o psicologici. Questi fattori possono quindi portare ad uno stato infiammatorio immunologico periferico autopertuante, e/o di danno neurogenico, creando dolore acuto e successivamente cronico. Localizzata nel sistema nervoso centrale e periferico, la sensibilizzazione che coinvolge la neuroplasticità può portare ad uno stato di dolore neuropatico centralizzato [153]. Questo potrebbe anche spiegare perché di solito non si trova danno tissutale nella PPS. Vi sono prove emergenti di un'origine neuropatica del dolore e associazione con cambiamenti al SNC nella PPS e l'ansia sembra essere un fattore di rischio per il suo sviluppo [45].

3.2.5.2 – Sindrome del Dolore Vescicale

Si pensa che un iniziale insulto alla vescica non identificato, che porta a danno uroteliale, infiammazione neurogena e dolore, possa essere la causa della BPS. Tuttavia, la BPS potrebbe essere una manifestazione locale di un disturbo sistemico. Non è stata finora implicata nessuna infezione. Tuttavia, l'infezione urinaria durante l'infanzia e l'adolescenza è significativamente più frequente nei pazienti con BPS in età adulta [154]. L'induzione sperimentale di CPP tramite ceppi batterici con deficienza di O-antigene riavalora l'ipotesi batterica [155]. La pancistite, con associati infiltrati infiammatori perineurali e aumento del conteggio dei mastociti, è una componente essenziale della BPS di tipo 3 C [156], ma è poco presente nella BPS non da lesione [30, 78, 157, 158]. Risultati di cistoscopia e biopsia in entrambe le PBS da lesione e non-lesione sono coerenti con i difetti dello strato di glicosamminoglicani (GAG) uroteliale, che potrebbe esporre le strutture sottomucose a componenti urinari nocivi [159-166] con conseguente effetto citotossico [167,168]. Studi di base e clinici indicano che la disfunzione autonoma a predominanza simpatica può essere implicata nella BPS [169, 170].

È stata riportata un'associazione tra la BPS e sindromi non vescicali come FM, CFS, IBS, vulvodinia, depressione, disturbi di panico, emicrania, sindrome secca, disturbo dell'articolazione temporo-mandibolare, allergia, asma e lupus eritematoso sistemico [171-177].

Il rischio di BPS è correlato con un numero di sindromi non vescicali in ciascun paziente [178]. Un lavoro recente mostra come la BPS non-lesionale abbia significativamente più FM, emicrania, disturbo dell'articolazione

temporo-mandibolare e depressione rispetto ai pazienti con BPS di tipo 3 C, sottolineando la necessità di sotto-tipizzazione [179].

3.2.5.3 – Sindrome del Dolore Scrotale

Spesso il dolore scrotale non è associato a nessuna patologia specifica. Il dolore è percepito nei testicoli, nell'epididimo, o nel dotto deferente. I nervi ileoinguinali, genitofemorali e pudendo innervano lo scroto [180]. Qualsiasi patologia o intervento all'origine o lungo il decorso dei nervi può provocare dolore percepito nello scroto [181].

È possibile descrivere due forme speciali di sindrome da dolore scrotale. La prima è rappresentata dalla sindrome del dolore scrotale post-vasectomia, che si verifica dopo vasectomia. I meccanismi sono poco conosciuti e per questo motivo viene considerata una forma particolare di sindrome da dolore scrotale. L'incidenza del dolore post-vasectomia è del 2-20% tra tutti gli uomini che hanno subito una vasectomia [182]. Negli uomini con dolore post-vasectomia, il 2-6% ha un punteggio Visual Analogue Scala (VAS) > 5 [183]. In un ampio studio di coorte che ha coinvolto 625 uomini, la probabilità di dolore scrotale dopo sei mesi è stata del 14.7%. La gravità del dolore medio su un punteggio VAS era 3.4/10. Nel gruppo dei pazienti con dolore, lo 0.9% ha avuto un dolore piuttosto grave, che ha influenzato notevolmente la loro vita quotidiana. In questa coorte, sono state utilizzate diverse tecniche per eseguire la vasectomia. Il rischio di dolore post-vasectomia era significativamente più basso nel gruppo che aveva subito una vasectomia senza bisturi (11.7% rispetto al gruppo con bisturi 18.8%) [184].

La seconda forma particolare di dolore scrotale è rappresentata dal dolore post-riparazione dell'ernia inguinale. Questo dolore viene considerato come una complicazione della riparazione dell'ernia, ma viene raramente riportato nei trial, oppure viene catalogato come dolore cronico (non specificato). Negli studi che hanno menzionato esplicitamente il dolore scrotale, c'era una differenza nell'incidenza tra riparazione di ernia in laparoscopia e a chirurgia a cielo aperto. In quasi tutti gli studi, la frequenza del dolore scrotale era significativamente più alta nella laparoscopia rispetto al gruppo con chirurgia a cielo aperto [181, 185]. In uno studio in particolare, non era stata osservata differenza dopo un anno, ma dopo cinque anni il gruppo con chirurgia a cielo aperto aveva molti meno pazienti con dolore scrotale [186].

3.2.5.4 – Sindrome del Dolore Uretrale

Sono stati proposti alcuni meccanismi per lo sviluppo della sindrome del dolore uretrale. La relazione intima dell'uretra con la vescica (entrambi ricoperti da urotelio) suggerisce che la sindrome del dolore uretrale possa essere una forma di BPS. I meccanismi ritenuti fondamentali per la BPS possono essere applicati anche all'uretra. Ciò significa che il test specifico con potassio è stato utilizzato per supportare la teoria della perdita epiteliale [187, 188]. Un altro possibile meccanismo è rappresentato dall'ipersensibilità neuropatica conseguente all'infezione del tratto urinario [189]. Le relazioni con gli aspetti ginecologici e ostetrici non sono chiare. In un piccolo gruppo di pazienti con dolore uretrale, è stato osservato che grande multiparità e parto senza episiotomia erano più frequenti nei pazienti con sindrome uretrale, utilizzando l'analisi univariata [190].

3.2.5.5 – Sindromi del dolore vaginale e vulvare

Il dolore nella vagina o negli organi genitali esterni femminili è spesso dovuto a infezioni o traumi, come conseguenza del parto o di intervento chirurgico. Il dolore è solitamente precedente alla dispareunia. Quando il dolore persiste per più di sei mesi può essere diagnosticato come sindrome del dolore vulvare, precedentemente nota come "vulvodinia" o "dolore vaginale cronico", senza causa nota. È ancora una condizione poco conosciuta e quindi difficile da trattare.

Ci sono due principali sottotipi della sindrome del dolore vulvare: generalizzato, in cui il dolore si verifica in diverse aree della vulva in tempi diversi; e focale, dove il dolore è localizzato all'ingresso della vagina. Nella sindrome del dolore vulvare generalizzato, il dolore può essere costante o si verifica occasionalmente, ma non viene provocato dal tatto o dalla pressione, anche se questo potrebbe peggiorare il dolore. Nella sindrome del dolore vulvare focale, il dolore è descritto come una sensazione di bruciore che si verifica solo dopo il tocco o la pressione, come durante il rapporto sessuale.

Le possibili cause della sindrome del dolore vulvare sono molteplici e includono:

- storia di abusi sessuali;
- storia di utilizzo cronico di antibiotici;
- ipersensibilità alle infezioni da Candida, allergie a sostanze chimiche o altre sostanze;
- risposta infiammatoria anormale (genetica e non genetica) a infezioni e traumi;
- lesioni o irritazioni ai nervi o ai muscoli;
- cambiamenti ormonali.

3.2.5.6 – Condizioni associate nelle sindromi del dolore pelvico

Danno ai nervi

Patologie spinali e qualsiasi patologia che coinvolge il corso del nervo può provocare dolore neuropatico nella distribuzione di questi nervi. Malattie neoplastiche, infezioni e traumi, incisioni chirurgiche e cicatrici post-operatorie possono causare lesioni ai nervi [191].

La nevralgia del pudendo è la forma più spesso menzionata in letteratura di danno ai nervi. Variazioni anatomiche possono predisporre il paziente a sviluppare la nevralgia del pudendo nel corso del tempo o in seguito a ripetuti traumi di basso grado (come stare seduti per periodi di tempo prolungati o andare in bicicletta) [192, 193].

Il nervo pudendo può essere danneggiato a livello:

1. Del muscolo piriforme. Per esempio, come parte di una sindrome del piriforme: in alcuni casi, il nervo può passare attraverso il muscolo e quindi venire intrappolato; oppure, in altri casi, sono coinvolti l'ipertrofia muscolare o lo spasmo.
2. Dei legamenti sacro-spinali/sacro-tuberosi, che rappresenta probabilmente il 42% dei casi.
3. Dell'interno del canale di Alcock (medialmente al muscolo otturatore interno, all'interno della fascia del muscolo), probabilmente rappresenta il 26% dei casi.
4. Livelli multipli nel 17% dei casi.

Il sito della lesione determina il sito del dolore percepito e la natura dei sintomi associati (per esempio, più il danno è distale, minore è la probabilità che la regione anale sia coinvolta).

La presentazione clinica dipende da diversi fattori. È coinvolta un'ampia fascia d'età, come ci si aspetterebbe da una condizione che ha così tante cause potenziali. Esiste un'ipotesi secondo cui, più il paziente è giovane migliore è la prognosi. Essenzialmente, prima viene formulata la diagnosi, di qualsiasi lesione compressiva del nervo, migliore sarà la prognosi, con pazienti più anziani che potranno avere problemi a più lunga durata [194-196]. Sei casi su dieci sono osservati nelle donne. È possibile elencare alcune condizioni speciali:

- Nella chirurgia ortopedica dell'anca, la pressione generata dal posizionamento del paziente, in cui il perineo è posizionato con forza contro il tutore, può provocare danni al nervo pudendo [197, 198]. Lo stesso

intervento chirurgico può anche danneggiare direttamente il nervo. Interventi chirurgici pelvici come la colpopessi sacrospinosa sono chiaramente associati in alcuni casi a danno del nervo pudendo [199, 200]. In molti tipi di interventi chirurgici, inclusi quelli a colon-retto, urologici e ginecologici, possono essere implicate lesioni al nervo pudendo.

- Le fratture del sacro o del bacino possono provocare danni al nervo pudendo/radici e dolore. Cadute e traumi alla regione glutea possono anche produrre danni al nervo pudendo se associate a lesioni tissutali significative o a pressione prolungata.
- I tumori nello spazio pre-sacrale devono essere considerati. Possono verificarsi tumori che invadono il nervo pudendo e potrebbe esserci anche un danno da intervento chirurgico per cancro pelvico [201].
- Si pensa che la nevralgia pudenda dovuta al trauma della nascita possa risolversi nella maggior parte dei casi in un periodo di mesi. Tuttavia, sembra continuare in rari casi come neuropatia dolorosa. Gravidanze e nascite multiple possono predisporre al prolungamento della neuropatia in età avanzata. È difficile avere certezza a riguardo [202].
- Si ritiene che la nascita di un bambino e la tensione addominale ripetuta associata a stitichezza cronica [203] possano predisporre nelle donne anziane la discesa del pavimento pelvico post-menopausa e allo stiramento del nervo pudendo con dolore associato. Anche i cambiamenti nello stato degli ormoni possono essere una causa. Per il Centro di Gestione del Dolore Urogenitale, le associazioni più comuni con nevralgia del pudendo sembrano essere: storia di chirurgia pelvica; posizione seduta prolungata (in particolare giovani che lavorano con tecnologie informatiche); e donne anziane in post-menopausa.

Disfunzione sessuale

Il dolore pelvico cronico è una condizione clinica risultante dalle complesse interazioni di fattori fisiologici e psicologici e ha un impatto diretto sulla vita sociale, coniugale e professionale di uomini e donne.

Uomini

Il dolore cronico e il suo trattamento possono compromettere la nostra capacità di esprimere la sessualità. In uno studio svolto in Inghilterra, il 73% dei pazienti con dolore cronico presentava un certo grado di problemi sessuali come conseguenza del dolore [145]. Questi problemi possono verificarsi a causa di diversi fattori. Fattori psicologici come diminuzione dell'autostima, depressione e ansia possono contribuire alla perdita della libido. Fattori fisiologici come affaticamento, nausea e dolore stesso possono causare una disfunzione sessuale. Anche l'uso di farmaci antidolorifici (oppioidi e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina [SSRI]) può causare una diminuzione della libido [204] e ritardare l'eiaculazione. Il numero di studi sugli effetti della CPP sulla funzione sessuale è limitato. La disfunzione sessuale viene spesso ignorata a causa della mancanza di misurazioni standardizzate. Allo stato attuale, lo strumento più comunemente utilizzato è il questionario IIEF [136].

La presenza di dolore pelvico può aumentare il rischio di DE indipendentemente dall'età [205-207]. D'altra parte, dati cross-sectional non suggeriscono alcun miglioramento dei sintomi del tratto urinario inferiore (LUTS) da un aumento della frequenza di eiaculazione [127]. Sebbene il disagio mentale e la ridotta qualità della vita in relazione alla malattia potrebbero contribuire alla disfunzione sessuale osservata in pazienti con PPS, la presenza di disturbi erettili ed eiaculatori è più frequentemente correlata a sintomi indicativi di una condizione infiammatoria più grave [138]. Questi argomenti sono importanti per la comprensione della stretta relazione tra sintomi di CPP, sessualità disturbata, impatto sulla qualità della vita e implicazioni psicologiche inclusi la depressione e pensieri che preannunciano il fallimento [126-129, 208, 209]. La disfunzione sessuale accresce la rabbia, la frustrazione e la depressione, tutte cose che mettono a dura prova le relazioni dei pazienti. Le donne partner di uomini con disfunzione sessuale e depressione spesso presentano sintomi simili, tra cui dolore al rapporto sessuale e sintomi depressivi. Gli uomini con CPP hanno riferito un'alta frequenza di dissoluzione

della relazione sessuale e sintomi psicologici, come depressione e pensieri suicidi [126, 207]. I pazienti con sindrome di dolore alla prostata riferivano maggiori problemi sessuali e di relazione [126, 207, 210]. D'altra parte, è stato riscontrato che gli uomini con PPS non hanno riportato una diminuzione significativa dei livelli di soddisfazione del sesso rispetto ad una popolazione di controllo [211]. Vi è consenso sul fatto che le strategie terapeutiche mirate a ridurre i sintomi del dolore pelvico siano rilevanti in relazione ai cambiamenti nella funzione sessuale. Anche l'intimità e il sesso possono portare esperienze positive che porteranno ad una riduzione del dolore. Il SNC svolge un ruolo importante in questo meccanismo.

Donne

Il dolore pelvico cronico porta a una sostanziale compromissione della qualità della vita e a diverse disfunzioni sessuali [140, 212-214]. È ragionevole aspettarsi che il dolore, l'estremo affaticamento, l'umore depressivo e i farmaci antidolorifici influenzino la sessualità delle donne. Le donne con CPP hanno significativamente riferito più dolore, depressione e sintomi di ansia, ed erano fisicamente più compromesse rispetto alle donne nel gruppo di controllo. In confronto con i controlli, le donne con CPP riferivano significativamente maggiori comportamenti di evitamento sessuale, non sensualità e disturbi di "vaginismo" [215]. In uno studio sui sentimenti e le convinzioni dei pazienti affetti da CPP circa il loro dolore o malattia, 40 partecipanti su 64 hanno citato la disfunzione sessuale come uno dei principali problemi che la malattia aveva causato, rendendolo il disturbo più frequente [216]. I pazienti con CPP hanno riportato più problemi sessuali rispetto alle donne con qualsiasi altro tipo di problema di dolore cronico [217]. La qualità delle relazioni intime è strettamente connessa con la funzione sessuale [218]. La soddisfazione nelle relazioni sessuali sembra essere associata ad un maggior funzionamento coniugale [219]. Inoltre, l'insoddisfazione sessuale è legata alla disfunzione sessuale. Quando un partner soffre di dolore cronico, la capacità di entrambi i partner di far fronte al dolore e la misura in cui i partner sono di supporto al malato di dolore cronico è stato visto essere un predittore del funzionamento sessuale [219].

Circa i due terzi dei pazienti partecipanti ad un altro studio hanno riportato una riduzione della frequenza nelle loro relazioni sessuali come risultato della CPP [220]. Uno studio ha dimostrato che i pazienti con CPP hanno riportato una peggiore funzione sessuale nei confronti di desiderio, eccitazione, lubrificazione, orgasmo, soddisfazione e dolore più frequente e severo con penetrazione vaginale, rispetto alle donne senza CPP [221]. In un'intervista con 50 soggetti sofferenti di dolore cronico e con i loro coniugi, il 78% di chi soffre di dolore e l'84% dei partner ha riportato il deterioramento della vita sessuale, compresa la sua cessazione [206]. In uno studio su pazienti con dolore alla schiena, la metà ha riportato una diminuzione della frequenza del sesso dall'esordio del dolore cronico [145]. L'indice della funzione sessuale femminile (FSFI) è stato sviluppato come uno strumento di autovalutazione breve e multidimensionale per valutare le dimensioni chiave della funzione sessuale nelle donne, che include il desiderio, l'eccitazione soggettiva, la lubrificazione, l'orgasmo, la soddisfazione e il dolore. Utilizzando la FSFI, le donne con CPP hanno riportato un peggioramento della funzione sessuale in tutte le sottocategorie e del punteggio totale rispetto alle donne senza CPP. Le maggiori differenze tra le donne con CPP e senza CPP sono state viste per i domini di dolore ed eccitazione. Il punteggio totale e le sottocategorie della FSFI avevano alti livelli di coerenza interna e affidabilità test-retest quando valutati in un campione di donne con CPP. L'FSFI ha anche mostrato una buona capacità di discriminare le donne con e senza CPP [221].

Dolore miofasciale

Il dolore pelvico cronico può essere semplicemente una forma di mialgia, dovuta all'utilizzo anormale dei muscoli, nel caso specifico, dei muscoli del pavimento pelvico. Gli studi nel campo della prostatite cronica supportano l'idea che i pazienti con CPP hanno più spasmi muscolari e aumento del tono muscolare e riportano dolore quando i muscoli del pavimento pelvico vengono palpati [222]. Il rilassamento muscolare può diminuire lo spasmo e il dolore [223]. Il sovraccarico muscolare ripetuto o cronico può attivare i trigger point nel

muscolo. Un rapporto dello Studio di Coorte della Prostatite Cronica ha mostrato che il 51% dei pazienti con prostatite e solo il 7% dei controlli ha avuto dolori muscolari. La flaccidità nei muscoli del pavimento pelvico è stata riscontrata solamente nel gruppo CPP [150].

Nel 1999 venivano pubblicati i primi concetti sugli aspetti neurologici dei muscoli del pavimento pelvico in relazione alla CPP. La probabilità di collasso del SNC nella regolazione della funzione del pavimento pelvico è stata suggerita come meccanismo per lo sviluppo di CPP. Tra i pazienti che presentavano dolore pelvico, l'88% presentava una funzione pelvica di fondo da scarsa a assente [149]. Alcuni studi di base sul ruolo dell'infiammazione neurogena hanno anche chiarito alcuni importanti fenomeni. L'irritazione della prostata, dei muscoli della vescica e del pavimento pelvico si traduce in un'espressione di cellule C-Fos-positive nel sistema nervoso centrale. Sembra che vi sia convergenza di informazioni afferenti su un percorso centrale. Una volta che i cambiamenti centrali si sono verificati, questi diventano indipendenti dall'input periferico che li ha generati [224].

Il sovraccarico muscolare ripetuto o cronico può attivare i trigger point nel muscolo. I trigger point sono definiti come punti iper-irritabili all'interno di una fascia tesa. Altri criteri per i trigger point sono: riconoscimento del dolore come "familiare e dolore in seguito a stretching del muscolo. Oltre al dolore, i trigger point preven- gono il completo allungamento del muscolo, limitando così il raggio di movimento. Il dolore come risultato di questi trigger points è aggravato da specifici movimenti e alleviato da certe posizioni. Posizioni e movimenti in cui il muscolo accorciato viene allungato sono dolorosi. I pazienti sanno quali attività e posture influenzano il dolore. I trigger point possono essere localizzati all'interno dei muscoli del pavimento pelvico e nei muscoli adiacenti come i muscoli addominali, glutei e ileopsoas. Il dolore è aggravato dalla pressione sul trigger point (es. dolore correlato al rapporto sessuale). Il dolore peggiora anche dopo contrazioni sostenute o ripetute (es. dolore associato a svuotamento o defecazione).

3.3 – Aspetti addominali del dolore pelvico

3.3.1 – Incidenza

I dati epidemiologici su IBS e CPP sono scarsi [225]. È stato dimostrato che il dolore pelvico cronico è uno dei disturbi funzionali più comuni nelle donne in età riproduttiva. Il tasso di incidenza mensile di CPP pubblicato da Zondervan era 1.58/1000 [226].

3.3.2 – Prevalenza

Usando una ampia definizione di dolore continuo o episodico situato sotto l'ombelico nell'arco di sei mesi, uno studio ha riportato che la CPP era una delle diagnosi più comuni nelle unità di assistenza primaria in Gran Bretagna [226]. Il tasso di prevalenza mensile di CPP in questo studio era 21.5/1000, con una prevalenza annuale di 38.3/1000. I tassi di prevalenza aumentano in modo significativo con l'età avanzata e variano in modo significativo tra le regioni del Regno Unito. La prevalenza complessiva di dolore anorettale in un campione di famiglie statunitensi era del 6.6% ed era più comune nelle donne [227]. La sindrome del colon irritabile è associata a problemi ginecologici comuni (endometriosi, dispareunia e dismenorrea) [228]. Il cinquanta per cento delle donne che si sono presentate presso la clinica ginecologica con dolore addominale o che avevano programmato una laparoscopia a causa della CPP aveva sintomi di IBS [229]. In un'indagine dalla contea di Olmsted il 20% delle donne ha riferito di CPP e il 40% di quelle soddisfaceva i criteri per IBS [20]. Questa sovrapposizione di CPP e IBS era associata ad un aumento dell'incidenza di somatizzazione. Solamente le variabili psicosociali, e non le procedure chirurgiche ginecologiche, predicono lo sviluppo del dolore senza una diversa incidenza di IBS in uno studio prospettico e controllato [230]. Le caratteristiche cliniche della disfunzione del

pavimento pelvico e le caratteristiche ginecologiche e psicologiche sono correlate ad un disordine della funzione anorettale nei pazienti con IBS ma non prevedono analisi anorettali fisiologiche.

3.3.3 – Influenze sulla qualità della vita

Si conosce poco sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) nei pazienti con CPP. C'è la necessità di sviluppare strumenti HRQoL specifici per CPP in aggiunta alle proprietà di misurazione del suono. Ulteriori dati sono disponibili in pazienti con IBS trattati presso centri di riferimento che hanno punteggi HRQoL comparabili a quelli di pazienti con altri disturbi comuni come diabete, malattia renale allo stadio terminale e malattia infiammatoria intestinale [231]. Sottogruppi di IBS con predominanza di diarrea o costipazione non mostrano differenze nella HRQoL. L'analisi multivariata mostra che la HRQoL nei pazienti con IBS è influenzata dal sesso e dalle condizioni psicologiche.

3.3.4 – Costi

I costi combinano le spese dirette dell'assistenza sanitaria e le spese della società (perdita di produttività) come una performance inferiore e assenteismo dal lavoro. I costi annuali per la società possono essere calcolati utilizzando i guadagni medi della popolazione. In Germania i costi di assistenza diretta sono stimati per paziente con IBS a 791€ e i costi della società a 995€ per anno che possono essere paragonabili a quelli dei pazienti con CPP [232].

3.3.5 – Fattori di rischio & cause relative

I fattori di rischio sono trattati nella sezione 3.1.5.

3.4 – Sintesi delle prove e raccomandazioni: CPP e meccanismi

Riassunto delle prove	LE
I meccanismi di CPP sono ben definiti e coinvolgono meccanismi di neuroplasticità e dolore neuropatico	2
I meccanismi della neuroplasticità e del dolore neuropatico determinano una maggiore percezione di stimoli afferenti che possono produrre sensazioni anormali e dolore	1
La funzione degli organi terminali può anche essere alterata dai meccanismi di neuroplasticità in modo che possano verificarsi anche i sintomi di funzione	1
La diagnosi di CPPS come sindrome del dolore è essenziale in quanto incoraggia un approccio olistico alla gestione con assistenza multi-specialità e multi-disciplinare	2

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Tutti coloro che sono coinvolti nella gestione del dolore pelvico cronico (CPP) dovrebbero avere conoscenza dei meccanismi del dolore periferico e centrale	Forte
La valutazione precoce dei pazienti con CPP dovrebbe coinvolgere indagini mirate al dolore pelvico specifico associato alla malattia	Forte

La valutazione precoce dei pazienti con CPP dovrebbe comportare la valutazione dei problemi di qualità della vita di tipo funzionale, emotivo, comportamentale, sessuale e di altra natura, così come l'effetto sul lavoro e sulla socializzazione	Forte
Gestire i pazienti con CPPS in un ambiente multi-specialistico e multi-disciplinare in considerazione di tutti i loro sintomi	Forte

4. VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

4.1 – Valutazione Generale

4.1.1 – Storia

La storia è molto importante per la valutazione dei pazienti con CPP. Le sindromi dolorose rappresentano diagnosi sintomatiche che derivano da una storia di dolore percepito nella regione del bacino in assenza di altre patologie, per un minimo di tre degli ultimi sei mesi. Ciò implica che debba essere escluso il dolore pelvico specifico associato alla malattia causata da infezione batterica, cancro, patologia indotta da farmaci (ad esempio uso di ketamina) [233], malattia anatomica primaria o funzionale degli organi pelvici e malattia neurogena.

4.1.1.1 – Ansia, depressione e funzione generale

L'angoscia è meglio compresa nel contesto del dolore e del significato del dolore per l'individuo ed è meglio valutata ideograficamente piuttosto che normativamente. Quasi tutte le misure diagnostiche e gli strumenti standardizzati di ansia e depressione sono progettati per le persone senza problemi fisici significativi, pertanto sono anche difficili da interpretare nella CPP [234-236].

L'ansia per il dolore si riferisce spesso alle paure di una patologia mancata (in particolare il cancro) come causa del dolore [33], o incertezze sul trattamento e sulla prognosi. Questi aspetti possono indirizzare il comportamento nella ricerca sanitaria [24]. È stata suggerita la domanda: "Quale pensi o temi sia la causa del tuo dolore?" [237]. L'ansia può anche interessare urgenza e frequenza urinaria come possibile problema nei contesti sociali.

La depressione o l'umore depresso sono comuni nel dolore cronico [238], per esempio, sono spesso correlati alle perdite conseguenti al dolore cronico (lavoro, attività del tempo libero, relazioni sociali, ecc.). A causa della mancanza di strumenti per una valutazione adeguata, è meglio fare una semplice domanda del tipo: "In che modo il dolore ti influenza emotivamente?" Se la risposta dà motivo di preoccupazione per lo stato emotivo del paziente, dovrebbe essere intrapresa un'ulteriore valutazione da parte di un collega opportunamente qualificato.

La maggior parte delle misure di funzione limitata sono progettate principalmente per il dolore muscolo-scheletrico e possono mettere in risalto problemi di mobilità piuttosto che le difficoltà dell'individuo con dolore pelvico o urogenitale. È stata introdotta una promettente misura specifica, UPOINT, e in una versione successiva sono stati aggiunti gli aspetti sessuologici [239]. Tuttavia, questa può sottovalutare variabili psicologiche rilevanti [43]. Le misure generiche di qualità della vita sono utili. Se tale strumento non è già utilizzato in clinica, il Brief Pain Inventory [240] fornisce una valutazione ampia ed economica in diverse lingue sull'interferenza del dolore con vari aspetti della vita. (Per ulteriori strumenti suggeriti vedi [241]). In uno studio, maggior dolore, riposo dovuto al dolore e sintomi urinari sono stati associati ad una funzione più scadente [62].

4.1.1.2 – Aspetti urologici

Il dolore può essere associato a sintomi urologici. Una storia dettagliata delle funzioni del tratto urinario inferiore dovrebbe essere registrata. Le disfunzioni del tratto urinario inferiore possono esacerbare i sintomi, in quanto il dolore può interferire con la funzionalità del tratto urinario inferiore. La minzione dovrebbe essere

studiata in tutti i suoi aspetti. Attenzione speciale dovrebbe essere posta sull'influenza della minzione sull'esperienza del dolore.

Sindrome del dolore prostatico

La sindrome del dolore prostatico è diagnosticata da una storia di dolore percepito nella regione della prostata (riprodotto in modo convincente alla palpazione della prostata) in assenza di altre patologie del tratto urinario inferiore, per un minimo di tre degli ultimi sei mesi. Come menzionato sopra, deve essere escluso un dolore pelvico associato ad una malattia specifica. Una storia approfondita è un primo passo importante nella valutazione di PPS. Questa dovrebbe includere il tipo di dolore e la localizzazione. Il dolore è spesso riportato in altre aree pelviche al di fuori della prostata come perineo, retto, pene, testicoli e addome [54]. Dovrebbero essere inoltre individuati i sintomi associati alle vie urinarie inferiori, la funzione sessuale, i fattori psicologici, sociali ed economici. La determinazione della gravità della malattia, la sua progressione e la risposta al trattamento possono essere valutate solo mediante uno strumento a punteggio sintomatologico convalidato (vedi sezione 4.2.3). Queste misure di esito soggettivo sono raccomandate per la valutazione di base e il monitoraggio terapeutico dei pazienti nella pratica urologica.

Sindrome del dolore vescicale

La sindrome del dolore vescicale deve essere diagnosticata sulla base del dolore, della pressione o del disagio associati alla vescica urinaria, accompagnata da almeno un altro sintomo, come l'aumento della frequenza urinaria durante il giorno e/o la notte, esclusione delle malattie confondibili come causa dei sintomi e, se indicato, cistoscopia con idrodistensione e biopsia (Tabella 4) [11].

La natura del dolore è la chiave per la definizione della malattia:

1. dolore, pressione o disagio percepito come correlato alla vescica, che aumenta all'aumentare del contenuto della vescica;
2. localizzato in posizione sovrapubica, a volte irradiato verso l'inguine, la vagina, il retto o l'osso sacro;
3. si allevia con lo svuotamento ma si ripresenta dopo poco [242-246];
4. aggravato dal cibo o dalle bevande [246].
5. La sindrome da dolore vescicale di tipo 3 può portare a vescica fibrotica di piccola capacità con o senza ostruzione del flusso del tratto urinario superiore.

4.1.1.3 – Aspetti ginecologici

Una storia medica dettagliata che illustra la natura, la frequenza e il sito del dolore; la sua relazione con fattori scatenanti e con il ciclo mestruale possono aiutare a definirne l'eziologia. È obbligatorio ricostruire la storia mestruale e sessuale, inclusa la storia delle malattie sessualmente trasmesse, delle perdite vaginali e dei precedenti traumi sessuali, così come uno screening del cancro cervicale aggiornato.

4.1.1.4 – Aspetti gastrointestinali

I sintomi predominanti lamentati dai pazienti sono disagio o dolore in relazione alle loro abitudini intestinali, attività quotidiane e di alimentazione. Dovrebbe essere ricostruita una storia precisa dello svuotamento disfunzionale o della defecazione, idealmente applicando i questionari sintomatici per i sintomi urinari e anorettali (es. i criteri di Roma III per il dolore ano-rettale). Lo sforzo eccessivo nella maggior parte delle defecazioni, le digitazioni anali nella defecazione dissinergica e una sensazione di blocco anale possono essere riscontrate in pazienti con dolore anale cronico. Storia di ansia e depressione con compromissione della qualità della vita si riscontrano spesso nei disturbi funzionali anorettali e vanno valutati.

I criteri diagnostici per la sindrome del dolore anale cronico (proctalgia cronica) secondo i criteri di Roma III sono i seguenti e devono essere inclusi tutti: dolore rettale cronico o ricorrente o lancinante, con episodi che durano almeno 20 minuti ed esclusione di altre cause di dolore rettale come ischemia, malattia infiammatoria intestinale, criptite, ascesso e ragade intramuscolari, emorroidi, prostatiti e coccigodinia. Questi criteri devono essere soddisfatti negli ultimi tre mesi dall'insorgenza dei sintomi e almeno sei mesi prima della diagnosi [247].

La sindrome del dolore anale cronico include i criteri diagnostici sopra esposti e mostra una delicata sensibilità durante la trazione posteriore sul muscolo puborettale (precedentemente chiamata "Sindrome dell'elevatore dell'ano"). La fisiopatologia del dolore si pensa sia dovuta a una eccessiva attività dei muscoli del pavimento pelvico.

La sindrome da dolore anale cronico intermittente (proctalgia fugax) comprende tutti i seguenti criteri diagnostici, che vanno soddisfatti per tre mesi: episodi ricorrenti di dolore localizzato all'ano o al retto inferiore, gli episodi durano da alcuni secondi a pochi minuti e non c'è dolore anorettale tra gli episodi. Eventi di vita stressanti o ansia possono precedere l'insorgenza della sindrome del dolore anale cronico intermittente. Gli attacchi potrebbero durare alcuni secondi fino a 30 minuti. Il dolore può essere tipo crampo, fastidioso o lancinante e può diventare insopportabile. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti non lo riferisce ai propri medici e nel 51% dei soggetti gli attacchi di dolore si verificano meno di cinque volte all'anno.

4.1.1.5 - Aspetti nervosi periferici

Una percentuale di pazienti è in grado di correlare l'inizio del dolore a un evento acuto come chirurgia, sepsi o traumi e, occasionalmente, l'uso della bicicletta per un periodo prolungato. Le lesioni croniche sono più frequenti, come quelle associate alla posizione seduta per periodi prolungati nel tempo. Molti saranno idiopatici.

Il dolore è generalmente percepito nel perineo dall'ano al clitoride/pene. Tuttavia, potrebbe verificarsi una distribuzione del dolore meno specifica, e ciò può essere dovuto a variazioni anatomiche, al coinvolgimento delle branche del nervo piuttosto che del nervo principale, alla sensibilizzazione centrale del SNC e, di conseguenza, al coinvolgimento di altri organi e sistemi in una sindrome dolorosa regionale. Possono essere coinvolti anche altri nervi nelle vicinanze, per esempio il nervo cluneale inferiore e rami perineali del nervo cutaneo femorale posteriore. Potrebbe essere coinvolto anche il sistema muscoloscheletrico, confondendo il quadro doloroso come fastidio e dolore che si sviluppa nei muscoli a causa di immobilità e disabilità, probabilmente amplificate dai cambiamenti del SNC.

Urente è l'aggettivo più diffuso utilizzato per descrivere il dolore. Può essere descritto anche come lancinante ed elettrico, indicando le due componenti - un dolore costante spesso associato a episodi acuti. Molti pazienti possono avere la sensazione di un gonfiore o corpo estraneo nel retto o nel perineo, spesso descritto come una pallina da golf o da tennis. Il termine dolore ha significati diversi per i vari pazienti e alcuni preferiscono usare il termine disagio o intorpidimento.

I fattori scatenanti includono qualsiasi causa di pressione applicata, direttamente al nervo o indirettamente ad altro tessuto, con conseguente trazione del pudendo. L'allodinia è il dolore percepito al tocco leggero a causa del coinvolgimento del sistema nervoso centrale, e può rendere difficile il contatto sessuale e l'uso di indumenti. Questi pazienti rimangono spesso in piedi, e di conseguenza sviluppano una vasta gamma di altri dolori e fastidi. I posti a sedere morbidi sono spesso meno ben tollerati, mentre sedersi sul sedile del water è riportato come molto meglio tollerato. Se il dolore è unilaterale, è comune la seduta su un gluteo. Il dolore può essere esacerbato dall'evacuazione dell'intestino o della vescica.

Il danno del nervo pudendo può essere associato a una serie di fenomeni sensoriali. Nella distribuzione del nervo stesso, così come il dolore non provocato; il paziente può avere parestesia (sensazione di spilli e aghi);

disestesia (percezioni sensoriali solitamente spiacevoli ma non necessariamente secondarie ad una provocatione, come la sensazione dello scorrere di acqua fredda); allodinia (dolore al tocco leggero); o iperalgesia (aumento della percezione del dolore in seguito a stimolo doloroso, inclusi stimoli caldi e freddi). Alterazioni sensoriali simili possono essere riscontrate al di fuori dell'area innervata dal nervo danneggiato, in particolare per l'iperalgesia viscerale e muscolare.

La disfunzione sensoriale cutanea può essere associata a dispareunia superficiale, ma anche a irritazione e dolore associato ai vestiti che sfregano la pelle. Ci può anche essere una mancanza di sensibilità e il dolore può verificarsi in presenza di intorpidimento. L'ipersensibilità viscerale può provocare l'impulso a defecare o urinare. Questo di solito è associato alla frequenza di svuotamento, con il rilascio di piccole quantità di urina. Può verificarsi dolore al riempimento viscerale. Il dolore anale e la perdita del controllo motorio possono comportare una scarsa attività intestinale, con stitichezza e/o incontinenza. Anche l'eiaculazione e l'orgasmo possono essere dolorosi o ridotti.

Molti di coloro che soffrono di nevralgia del pudendo lamentano stanchezza e crampi muscolari generalizzati, debolezza e dolore. Essere incapaci di sedersi è una grave disabilità, e nel tempo i pazienti fanno fatica a stare in piedi e diventano spesso costretti a letto. L'immobilità produce un deperimento muscolare generalizzato e una minima attività risulta dolorosa. Come conseguenza del diffuso dolore e disabilità, i pazienti hanno spesso problemi emotivi e, in particolare, depressione. I pazienti con CPP sono anche spesso ansiosi e hanno la tendenza a catastrofizzare. Depressione, catastrofismo e disabilità sono tutti indicatori prognostici deboli. Il colore cutaneo può modificarsi a causa di cambiamenti nell'innervazione ma anche a causa di edema neurogenico. Il paziente può descrivere l'area come gonfia a causa di questo edema, ma anche a causa della mancanza di percezione afferente.

4.1.1.6 – Aspetti miofasciali

Quando si studia la storia di un paziente con dolore pelvico, è importante identificare la funzionalità di tutti gli organi nell'area pelvica. I seguenti elementi dovrebbero essere valutati: funzione del tratto urinario inferiore, funzione anorettale, funzione sessuale, elementi ginecologici, presenza di dolore e aspetti psicosociali. Non si può affermare che c'è una disfunzione del pavimento pelvico basandosi solamente sulla storia. Ma c'è un sospetto di disfunzione del muscolo del pavimento pelvico quando due o più organi pelvici mostrano disfunzione, per esempio una combinazione di problemi di minzione e di defecazione.

4.1.2 – Valutazioni Fisiche

L'esame clinico serve spesso a confermare o smentire le impressioni iniziali ottenute da una buona analisi della storia clinica. L'esame dovrebbe utilizzare domande specifiche in cui l'esito dell'indagine può modificare la gestione. Prima di un esame, le buone pratiche prevedono che il medico spieghi al paziente cosa succederà e quali sono gli obiettivi dell'esame. Il consenso all'esame dovrebbe avvenire durante quella discussione e dovrebbe includere una spiegazione circa lo scopo di mantenere l'appropriata discrezione e, se necessario, sull'utilità di un esame rettale e/o vaginale. Infine, il rischio di esacerbare il dolore dovrebbe far parte di quella richiesta. Dovrebbe essere annotata una registrazione della discussione. La possibilità della presenza di un accompagnatore dovrebbe essere discussa con il paziente. Così come per un esame della sede interessata, un esame generale muscoloscheletrico e neurologico dovrebbe essere considerato parte integrante della valutazione e condotto se opportuno. Dopo l'esame, è buona norma chiedere al paziente di eventuali preoccupazioni relative allo svolgimento dell'esame e tale discussione dovrebbe essere annotata.

Non esiste un test diagnostico specifico per CPPS, quindi le procedure sono da un lato orientate verso l'identificazione e l'esclusione di specifiche malattie associate al dolore pelvico e, dall'altra parte, potrebbero essere utilizzate per la descrizione fenotipica. Esame addominale e pelvico sono essenziali anche per escludere una

patologia pelvica evidente come per dimostrare il sito di sensibilità. Dovrebbero anche essere ricercate anomalie nella funzione muscolare. L'esame dei genitali esterni è parte della valutazione. Nei pazienti con dolore scrotale, viene eseguita la palpazione delicata di ogni componente dello scroto per cercare masse e punti dolenti. Il pene e l'uretra possono essere palpati in un modo simile. Molti autori raccomandano di valutare l'allodinia cutanea lungo i dermatomi dell'addome (T11-L1) e il perineo (S3), e il grado di sensibilità dovrebbe essere registrato. Il riflesso bulbocavernoso nel maschio può anche fornire informazioni utili riguardo l'integrità dei nervi pudendi. L'esame pelvico clinico dovrebbe essere condotto con un solo dito, se possibile. Il consueto esame bi-manuale può generare un forte dolore, quindi l'esaminatore deve procedere con cautela. L'esplorazione rettale è condotta per studiare anomalie della prostata in pazienti di sesso maschile tra cui il dolore alla palpazione e vengono esaminati il retto e i muscoli del pavimento pelvico per quanto riguarda la sensibilità muscolare e i trigger point.

All'esame clinico, la dermatite perianale può essere riscontrata come un segno di incontinenza fecale o diarrea. Le ragadi possono essere facilmente trascurate, mentre si dovrebbero analizzare a fondo nei pazienti con dolore anale. I risultati dell'esplorazione rettale digitale possono mostrare una pressione di riposo dello sfintere anale alta o bassa, un muscolo puborettale sensibile nei pazienti con la sindrome dell'elevatore dell'ano e occasionalmente un aumento della discesa perineale. La sensibilità durante la trazione posteriore sul muscolo puborettale differenzia la sindrome dell'elevatore dell'ano da sindromi non specifiche.

Il Dolore Anoretale Funzionale è utilizzato nella maggior parte degli studi come criterio di inclusione principale. La contrazione dissinergica (paradossale) dei muscoli pelvici quando viene chiesto di forzare durante la defecazione è un dato frequente nei pazienti con dolore pelvico. Un'attenzione dovrebbe essere prestata al prolasso anale o rettale da sforzo, e idealmente durante l'esame combinato rettale e vaginale per diagnosticare il prolasso di organi pelvici.

Per supportare la diagnosi di nevralgia del pudendo è necessario un esame clinico completo dei sistemi spinale, muscolare, nervoso ed urogenitale, in particolare per rilevare segni che indichino un'altra patologia. Spesso, c'è poco da riscontrare nella nevralgia del nervo pudendo e spesso i risultati non sono specifici. Le principali caratteristiche patognomoniche sono rappresentate dai segni di danno nervoso nella distribuzione nervosa appropriata, per esempio, allodinia o intorpidimento. La sensibilità in risposta alla pressione sul nervo pudendo può aiutare la diagnosi clinica. Può essere rilevato da esame per via rettale o vaginale e palpazione nella regione della spina ischiatica e/o del canale di Alcock. La sensibilità muscolare e la presenza di trigger point nei muscoli possono confondere il quadro. I trigger point possono essere presenti in una gamma di muscoli, sia all'interno del bacino (muscolo elevatore dell'ano e muscolo otturatore interno) o esternamente (per es. il piriforme, gli adduttori, il muscolo retto dell'addome o i muscoli paraspinali).

4.2 – Valutazione supplementare

Se la storia clinica è indicativa di una malattia delle vie urinarie inferiori, ginecologica, anoretale o di altra eziologia nota, il processo diagnostico dovrebbe seguire le rispettive linee guida.

4.2.1 – Valutare il dolore e i sintomi correlati

La determinazione della gravità della malattia, la sua progressione e la risposta al trattamento possono essere valutate solo per mezzo di uno strumento affidabile per la valutazione dei sintomi. Queste metodiche di indagine soggettive sono raccomandate per la valutazione di base e il monitoraggio terapeutico dei pazienti. Il dolore dovrebbe sempre essere valutato (vedi sotto) per identificare progressione e la risposta al trattamento. Oltre ad effettuarlo nella clinica, il paziente può tenere un registro quotidiano (diario del dolore). Potrebbe

come uno strumento di autovalutazione conciso, multi-dimensionale e auto-riferito per la valutazione delle dimensioni chiave della funzione sessuale nelle donne, che include il desiderio, l'eccitazione soggettiva, la lubrificazione, l'orgasmo, la soddisfazione e il dolore. Non esiste una tipologia di valutazione corrispondente negli uomini.

4.2.2 – Valutazione miofasciale mirata

Il test del muscolo del pavimento pelvico può essere eseguito dal medico, ma uno studio del pavimento pelvico da parte di un fisioterapista rappresenta una buona alternativa. Un esame vaginale o rettale per valutare la funzione dei muscoli del pavimento pelvico viene eseguito secondo il rapporto della International Continence Society (ICS). Questa valutazione è stata testata e mostra una soddisfacente validità e affidabilità intra-osservatore. Può quindi essere considerata adatta nell'uso nella pratica clinica [256]. L'esame rettale è un buon modo per testare la funzione del pavimento pelvico negli uomini [257]. C'è un numero crescente di rapporti sull'utilizzo degli ultrasuoni (US) per stabilire la funzionalità dei muscoli del pavimento del bacino. La posizione esatta per l'impostazione diagnostica deve essere localizzata in futuro [258]. In uno studio di coorte di 72 uomini con CPP è stata esaminata la relazione tra la posizione del trigger point e il dolore riferito. Il 90% dei pazienti mostrava sensibilità nei muscoli puborettali e nel 55% dei casi nei muscoli della parete addominale. Dei pazienti in cui sono stati rilevati trigger point nel puborettale, il 93% ha riportato dolore nel pene e il 57% nella regione sovrapubica. I pazienti con trigger point nei muscoli addominali hanno riferito dolore al pene (74%), perineo (65%) e retto (46%) [259]. Inoltre, un'ampia valutazione del punto di sensibilità del muscolo scheletrico, compresi i muscoli al di fuori del bacino, aiuta a diagnosticare gli aspetti dolorosi miofasciali del dolore pelvico [260].

4.2.3 – Neurologico

Iniezioni

Un'iniezione di anestetico locale e steroidi nel sito delle lesioni nervose può avere valore diagnostico. Il blocco differenziale del nervo pudendo aiuta a fornire informazioni in relazione al sito in cui il nervo può essere intrappolato [261-271]. L'infiltrazione nella spina ischiatica richiede l'uso di uno stimolatore/localizzatore nervoso. Possono essere annotati sia endpoint dal punto di vista motorio (contrazione anale) che sensoriale. L'endpoint anatomico può essere localizzato mediante fluoroscopia, tomografia computerizzata (CT) o mediante l'utilizzo di US. Gli ultrasuoni evitano qualsiasi forma di radiazione, mentre la CT ne comporta una quantità significativa. Attualmente, la fluoroscopia è probabilmente la tecnica di imaging più frequentemente utilizzata perché è immediatamente disponibile per la maggior parte degli anestesisti che eseguono il blocco. Attualmente, l'infiltrazione del nervo pudendo all'interno del canale di Alcock viene principalmente eseguita con l'ausilio della TC. Con le stesse modalità di iniezione intorno al nervo pudendo, è possibile eseguire blocchi specifici di altri nervi a partenza dalla pelvi.

Studi Elettrofisiologici

Queste indagini possono rivelare segni di denervazione perineale, aumento della latenza del nervo pudendo o un alterato riflesso bulbocavernoso [272-276]. Tuttavia, per poter rilevare un'anomalia, un danno nervoso significativo risulta probabilmente necessario. Il dolore può essere associato a danni nervosi limitati, quindi queste indagini sono spesso normali.

4.2.4 – Imaging

Indagini secondarie dovrebbero essere condotte secondo le linee guida appropriate al fine di escludere delle malattie ad eziologia conosciuta che presentano sintomi identici a quelli della CPP. Una volta che quest'ultima

diagnosi è stabilita, queste indagini possono essere utili per valutare anomalie funzionali e condizioni fenotipiche come la BPS e la sindrome da dolore anale cronico.

Ultrasuoni

Hanno un valore limitato ma possono rassicurare i pazienti. Tuttavia, un eccessivo utilizzo può risultare dannoso.

MRI

La neurografia a risonanza magnetica è sempre più utilizzata nei centri specializzati per la diagnosi della localizzazione (prossimale vs periferica) e del grado (totale o parziale) della lesione del nervo nel sistema nervoso periferico, precocemente e con maggiore specificità rispetto agli studi di conduzione.

Defecografia a Risonanza Magnetica

La risonanza magnetica in combinazione con la defecografia MR è diventata la tecnica di imaging più preziosa per la valutazione della funzione anorettale in modo dinamico. Gli studi di risonanza magnetica delineano simultaneamente l'anatomia del pavimento pelvico e visualizzano diverse patologie strutturali e funzionali, applicando sequenze dinamiche dopo riempimento del retto con un mezzo di contrasto viscoso (per esempio US gel). Possono essere visualizzate le seguenti patologie: discesa del pavimento pelvico, angolo anorettale anormale, intussuscezione rettale, rettocele, enterocele e cistocele. Tuttavia, le limitazioni della defecografia MR sono la posizione laterale sinistra e lo spazio limitato per il paziente, che può ridurre la capacità di sforzo e quindi ridurre la sensibilità del metodo, sottostimando le dimensioni di entero- e rettoceli, nonché la quantità di intussuscezione.

Neuroimaging funzionale

La risonanza magnetica funzionale (fMRI) è stata sottoposta recentemente a rivalutazione come strumento di ricerca e alcuni gruppi hanno sollevato problemi in merito all'interpretazione dell'indagine [277]. Per quanto riguarda il dolore, i risultati della fMRI possono rappresentare una matrice per il dolore oppure un trattamento non specifico [278]. Attualmente questo panel non può raccomandare la fMRI come strumento clinico.

4.2.5 – Test di laboratorio

Test di microbiologia

Sindrome del dolore prostatico (BPS)

La diagnosi di laboratorio è stata classicamente basata sul four-glass test per la localizzazione batterica [279]. Oltre all'urina pre-massaggio sterile, la sindrome del dolore prostatico mostra <10.000 cfu/mL di batteri uropatogeni nelle secrezioni prostatiche espresse e un numero non significativo di leucociti o batteri nell'eiaculato. Tuttavia, questo test è troppo complesso per l'utilizzo da parte degli urologi. L'efficienza diagnostica può essere migliorata con una semplice procedura di screening, ossia il two-glass test o il test pre-post-massaggio (PPMT) [280,281]. Nel complesso, questi test aiutano poco nella diagnosi della sindrome del dolore prostatico, poiché l'8% dei pazienti con diagnosi ipotizzata presentano colture prostatiche positive, similmente alla percentuale di uomini asintomatici [282].

Sindrome del dolore vescicale

In tutti i pazienti con sospetto di sindrome del dolore vescicale è raccomandato l'utilizzo di stick diagnostici e coltura delle urine (compresa la coltura per la tubercolosi in presenza di piuria sterile). Anche la citologia delle urine è raccomandata nei gruppi a rischio.

Aspetti ginecologici del dolore pelvico cronico

Si raccomandano tamponi vaginali ed endocervicali per escludere l'infezione.

4.2.6 – Test invasivi

Dolore ano-rettale

La valutazione anorettale con test sensoriali (misurazione del volume di pressione: barostato) può essere utile per la diagnosi di defecazione dissinergica e ipersensibilità del retto che sono tipiche dei pazienti con CPP e IBS. Nei pazienti con dolore anorettale deve essere presa in considerazione la rettosigmoidoscopia flessibile o la colonscopia per escludere una qualsiasi patologia colon-rettale concomitante.

Laparoscopia per le donne

La laparoscopia è forse l'indagine invasiva più utile per escludere una patologia ginecologica [283, 284] e per aiutare la diagnosi differenziale della CPP nelle donne [285]. Spesso, è combinata con la cistoscopia [286,287] e/o proctoscopia per aiutare a identificare il sito del dolore multi-compartimento.

Considerazioni psicologiche sulla laparoscopia

Tre studi molto diversi sulla laparoscopia suggeriscono che può migliorare il dolore attraverso la risoluzione delle preoccupazioni di una malattia grave [288-289], integrando la valutazione somatica e psicologica dall'inizio piuttosto che affrontare problemi psicologici solo dopo aver escluso le cause organiche del dolore pelvico [290].

Biopsia della cistoscopia e della vescica

Nonostante le polemiche sul valore diagnostico e di follow-up della cistoscopia nella BPS [291-295], il panel crede che tali risultati oggettivi siano importanti per la diagnosi, la prognosi e per escludere altre condizioni trattabili (uno schema standardizzato dei criteri diagnostici contribuirà anche all'uniformità e alla comparabilità dei diversi studi) [296]. Dal punto di vista endoscopico, la BPS di tipo 3 mostra aree mucosali arrossate spesso associate a vasi di piccole dimensioni che si irradiano verso una cicatrice centrale, a volte coperta da un piccolo grumo o deposito di fibrina – la lesione di Hunner [245]. La cicatrice si rompe con l'aumentare della distensione della vescica, producendo un sanguinamento a cascata caratteristico. Esiste una forte associazione tra BPS di tipo 3 e ridotta capacità della vescica durante anestesia [297]. La malattia priva di lesioni mostra una normale mucosa della vescica alla cistoscopia iniziale. Lo sviluppo di glomerulazioni dopo idrodistensione è considerato un segno diagnostico positivo, ma possono essere osservate anche in assenza di sindrome del dolore alla vescica [298]. Le biopsie sono utili per stabilire o supportare la diagnosi clinica di entrambi i tipi di malattia, classici e non lesionali [160, 187, 296, 299, 300]. Rimane comunque importante effettuare diagnosi differenziali per escludere, mediante esame istologico, il carcinoma in situ e la cistite tubercolare.

Tabella 4: Classificazione ESSIC delle tipologie di BPS secondo i risultati della citoscopia con idrodistensione e delle biopsie [11]

	Citoscopia con idrodistensione			
	Non eseguita	Normale	Glomerulazione	Lesione di Hunnerb
Biopsia				
Non eseguita	XX	1X	2X	3X
Normale	XA	1A	2A	3A
Inconclusiva	XB	1B	2B	3B
Positivac	XC	1C	2C	3C

^aCitoscopia: glomerulazione di grado 2-3

^bLesione per la definizione di Fall con o senza glomerulazioni

^cIstologia che mostra infiltrati infiammatori e/o mastocitosi del detrusore e/o granulazione tissutale e/o fibrosi intrafascicolare

4.3 – Algoritmo diagnostico

Figura 1: Diagnosi dolore pelvico cronico

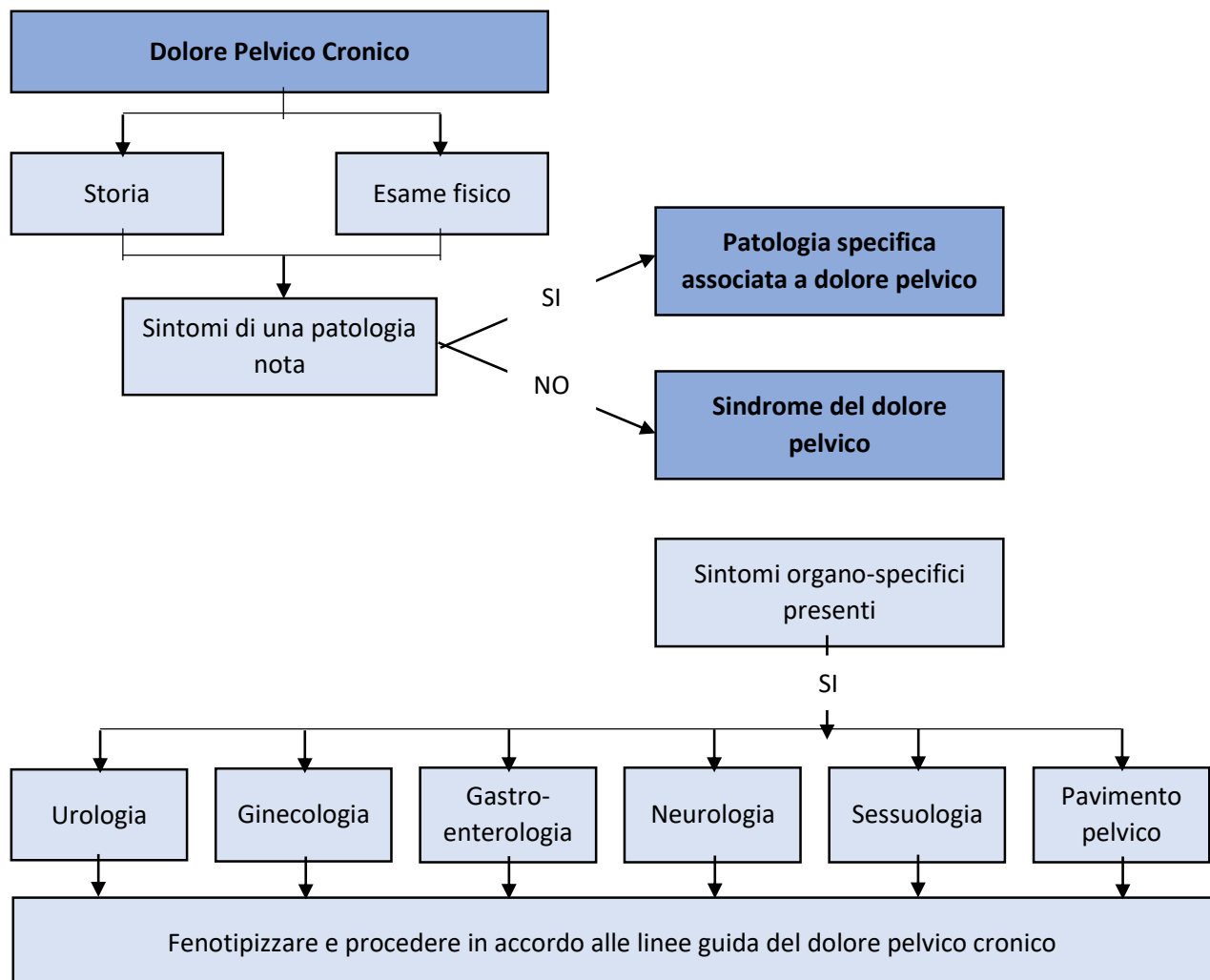


Figura 2: Fenotipizzazione del dolore pelvico – Classificazione UPOINT

Fenotipizzazione	Valutazione
Urologia	Flusso urinario, diario della minzione, cistoscopia, ultrasuoni, uroflussimetria.
Psicologia	Ansia su dolore, depressione e perdita di funzionalità, storia di esperienze sessuali negative.
Organo-specifico	Indagare sudisturbi ginecologici, gastro-intestinali, anorettali, sessuali. Esame ginecologico, esame rettale
Infezione	Coltura dello sperma e coltura delle urine, tampone vaginale, coltura delle feci.
Neurologico	Indagare su disturbi neurologici (perdita sensoriale, disestesia). Test neurologici durante esami fisici: problemi sensoriali, riflessi sacrali e funzione muscolare.
Muscolare	Palpazione dei muscoli del pavimento pelvico, dei muscoli addominali e dei glutei.
Sessuale	Funzione erettile, funzione eiaculatoria, dolore post-orgasmico

4.4 – Altre condizioni dolorose senza causa urologica

Dismenorrea

Il dolore mestruale o 'dismenorrea' può essere primario o secondario. La dismenorrea primaria esordisce classicamente all'inizio del ciclo mestruale ovulatorio e tende a diminuire successivamente al parto [285]. La dismenorrea secondaria suggerisce lo sviluppo di un processo patologico, come l'endometriosi [284], l'adenomiosi [301] o l'infezione pelvica, che devono essere escluse.

Infezione

Nelle donne in pre-menopausa deve essere esclusa una anamnesi di malattia infiammatoria pelvica (PID). La storia sessuale di un paziente dovrebbe essere indagata contestualmente all'utilizzo di tamponi per escludere l'infezione da clamidia e gonorrea. Anche i patogeni del tratto genitale, di natura batterica e virale, dovrebbero essere esclusi [302], in quanto possono causare gravi dolori pelvici/vaginali/vulvari [303] e sono associati a lesioni ulcerative e infiammazione, che possono portare alla ritenzione urinaria [304]. Se c'è qualche dubbio sulla diagnosi, la laparoscopia può essere utile, in quanto una delle diagnosi differenziali potrebbe essere l'endometriosi.

Endometriosi e adenomiosi

L'incidenza dell'endometriosi è in aumento nei paesi in via di sviluppo. Ha un impatto diffuso sulla vita delle donne [305], con il dolore più impattante rispetto allo sviluppo fisico nel determinare la QoL [306]. L'eziologia precisa è sconosciuta, ma è riconosciuta un'associazione con infertilità [307]. Di solito viene fatta una diagnosi quando esiste una storia di una dismenorrea secondaria e/o dispareunia. All'esame, c'è spesso indolenzimento dei fornici laterali vaginali, ridotta mobilità uterina, indolenzimento nel setto retto-vaginale e,

occasionalmente, masse annessiali. La laparoscopia è lo strumento diagnostico più utile [308-310]. Possono insorgere lesioni endometriose che colpiscono la vescica o causare ostruzioni ureteriche, oltre a lesioni a carico dell'intestino, che possono portare a sanguinamento rettale in associazione con le mestruazioni. L'adenomiosi è associata ad un dolore aumentato durante mestruazioni. È diagnosticata attraverso una scansione dell'utero, che spesso mostra una dilatazione cistica del miometrio [311].

Neoplasie ginecologiche

La diffusione della neoplasia ginecologica della cervice uterina, del corpo uterino o dell'ovaio causerà dolore pelvico dipendente dal sito di diffusione.

Lesioni legate al parto

Il trauma che si verifica al momento del parto può portare alla CPP correlata al sito di lesione. La disfunzione sessuale femminile è forse il problema più comune [312]. C'è spesso un problema transitorio con carenza di estrogeni nel periodo post-partum e durante l'allattamento, che può aggravare questa situazione. La denervazione del pavimento pelvico con re-innervazione può anche portare a disfunzioni di varia natura e dolore.

Dolore associato a prolasso dell'organo pelvico e chirurgia del prolasso

Il prolasso degli organi pelvici è spesso asintomatico, a meno che non sia così marcato da causare affaticamento della schiena, dolore vaginale ed escoriazione cutanea [313]. Il prolasso è spesso una malattia delle donne anziane ed è spesso associato alla carenza di estrogeni post-menopausa, che a sua volta può portare al dolore associato al rapporto sessuale. La chirurgia del prolasso può comportare l'uso di reti non assorbibili (di solito sotto forma di "kit di maglie") [314-316]. Anche se possono avere un ruolo nel sostenere la vagina, sono anche associati a diverse complicanze tra cui traumi alla vescica, all'intestino e a livello vaginale [315]. In un sottogruppo di questi pazienti, può verificarsi dolore cronico, a causa dell'inserimento della rete che può portare a irritazione dei nervi e dei muscoli [312]. I pazienti devono essere accuratamente valutati clinicamente e potrebbe essere necessario ricorrere a specialisti di imaging, utilizzando mezzi di contrasto, se necessario, per effettuare una diagnosi.

Emorroidi

Il dolore pelvico cronico è raro nella malattia emorroidaria poiché il trattamento endoscopico e chirurgico è per lo più efficace nella malattia acuta. L'eziologia più frequente del dolore senza sanguinamento significativo consiste nelle emorroidi esterne trombizzate o nelle ragadi anali. Il dolore emorroidario durante la defecazione associata a sanguinamento è di solito causa del prolasso o dell'ulcerazione delle emorroidi interne. L'anemia da emorragia è rara ma potrebbe insorgere in pazienti con terapia anticoagulante o con disturbi della coagulazione.

Ragade anale

Le ragadi anali sono lacerazioni nel canale anale distale che inducono dolore durante e dopo la defecazione. Il dolore può durare da alcuni minuti a ore. La cronicità è definita dalla persistenza dei sintomi oltre le sei settimane o dalle fibre dello sfintere anale trasversale visibili. Le fessure situate al di fuori della linea mediana sono spesso associate a malattie specifiche come il Morbo di Crohn o cancro anale. Spasmi dello sfintere anale interno e ischemia sono associati a ragadi croniche.

Proctite

Il dolore addominale e pelvico nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale e proctite è spesso difficile da interpretare. La calprotectina fecale può aiutare ad avere una diagnosi differenziale tra infiammazione e dolore funzionale, in modo da evitare l'utilizzo di steroidi.

Sindrome dell'intestino irritabile (IBS)

Sebbene l'IBS possa essere associata al dolore pelvico, il panel considera una discussione completa sull'argomento non pertinente a queste linee guida. Un certo numero di linee guida cliniche di alta qualità si occupano di questo argomento [317, 318].

4.5 – Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni: valutazione diagnostica

4.5.1 – Valutazione diagnostica della PPS

Riassunto delle evidenze	LE
La sindrome del dolore prostatico è associata a disturbi cognitivi, comportamentali, sessuali o emotivi, così come con i sintomi del tratto urinario inferiore e disfunzione sessuale	2b
La sindrome del dolore prostatico non ha una singola eziologia nota	3
Il dolore nella PPS coinvolge meccanismi di dolore neuroplastico e neuropatico	2a
La sindrome del dolore prostatico ha un forte impatto sulla qualità della vita	2b
La depressione e il pensiero catastrofico sono associati a un maggiore dolore e ad un adattamento peggiore.	3
La prevalenza di sintomi simili a PPS è alta negli studi basati sulla popolazione (> 2%)	2b
Esistono strumenti affidabili che valutano la gravità dei sintomi così come le differenze fenotipiche	2b

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Adattare le procedure diagnostiche al paziente. Escludere malattie specifiche con simili sintomi	Forte
Utilizzare uno strumento validato per valutare la qualità della vita e i sintomi, come il National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index, per la valutazione iniziale e per le azioni supplementari	Forte
Valutare la sindrome da dolore alla prostata associata a disfunzioni cognitive, comportamentali, sessuali, o conseguenze emotive, così come i sintomi del tratto urinario inferiore e disfunzioni sessuali	Forte

4.5.2 – Valutazione diagnostica della BPS

Riassunto delle evidenze	LE
La BPS non ha una singola eziologia nota	3
Il dolore nella BPS non è correlato con i referti cistoscopici o istologici della vescica	2a
La BPS di tipo 3C può essere confermata solo da cistoscopia e istologia	2a
Rapporti di malattia con/senza lesione sono molto variabili tra gli studi	2a
La prevalenza di sintomi simili alla BPS è alta negli studi basati sulla popolazione	2a
La BPS si presenta ad un livello più alto del caso con altre sindromi dolorose	2a
La BPS ha un impatto negativo sulla qualità della vita	2a
Esistono strumenti affidabili che valutano la gravità dei sintomi e le differenze fenotipiche	2a

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Eseguire cistoscopia rigida con anestesia generale in pazienti con dolore alla vescica ed escludere qualsiasi malattia confondibile	Forte
Diagnosticare i pazienti con sintomi secondo la definizione EAU, dopo l'esclusione primaria di malattie specifiche, con sindrome da dolore alla vescica (BPS) per sottotipo e fenotipo	Forte
Valutare sistematicamente le malattie non-vescicali associate alla BPS	Forte
Valutare la BPS associata a deficit cognitivo negativo, comportamentale, sessuale o emotivo	Forte
Utilizzare uno strumento convalidato per valutare la qualità della vita e per la valutazione iniziale e le azioni supplementari	Forte

4.5.3 – Valutazione diagnostica della Sindrome del Dolore Scrotale

Riassunto delle evidenze	LE
I nervi nel funicolo spermatico svolgono un ruolo importante nel dolore scrotale	2b
L'ecografia del contenuto scrotale non aiuta nella diagnosi o nel trattamento del dolore scrotale	2b
Il dolore post-vasectomia è presente in un numero considerevole di uomini sottoposti a vasectomia	2b
Il dolore scrotale appare più spesso dopo laparoscopia piuttosto che dopo la riparazione di ernia inguinale aperta	1b

4.5.4 – Valutazione diagnostica della Sindrome del Dolore Uretrale

Riassunto delle evidenze	LE
La Sindrome del Dolore Uretrale può essere parte della BPS	2a
Il dolore uretrale coinvolge meccanismi di dolore neuroplastico e neuropatico	2b

4.5.5 – Valutazione diagnostica degli aspetti ginecologici del Dolore Pelvico Cronico

Riassunto delle evidenze	LE
Anamnesi e valutazione clinica sono obbligatori in fase di diagnosi	2a
La laparoscopia è ben tollerata e non sembra avere un impatto psicologico negativo	1b

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Effettuare una anamnesi ginecologica completa per escludere una causa trattabile (per esempio endometriosi) in tutte le donne con dolore pelvico cronico	Forte
Fare riferimento a un ginecologo se è presente il sospetto clinico di una causa ginecologica per il dolore successivamente a valutazione urologica completa. La laparoscopia dovrebbe essere intrapresa in accordo con le linee guida ginecologiche.	Forte

4.5.6 – Valutazione diagnostica della Sindrome del Dolore Anorettale

Riassunto delle evidenze	LE
L'indolenzimento nella trazione è il criterio principale nella valutazione della sindrome del dolore anale cronico	1a
Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Test sulla funzionalità anorettale sono raccomandati in pazienti con dolore anorettale	Forte

4.5.7 – Valutazione diagnostica della Nevralgia Pudenda

Riassunto delle evidenze	LE
Possono verificarsi molteplici disturbi sensoriali e funzionali nella regione del bacino/sistema urogenitale a seguito di lesioni a uno o più nervi. L'anatomia è complessa.	2
Non esiste una singola eziologia per il danno ai nervi e sintomi e segni possono essere pochi o multipli	1
Le indagini sono spesso normali	2
Le sindromi dolorose periferiche del nervo sono frequentemente associate a conseguenze cognitive, comportamentali, sessuali o emotive negative	1
Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Escludere malattie confondibili, come malattie neoplastiche, infezioni, traumi e patologie spinali	Forte
Se si sospetta una sindrome da dolore ai nervi periferici, rivolgersi prima ad un esperto del settore, lavorare all'interno di un ambiente multidisciplinare	Debole
Imaging e neurofisiologia aiutano la diagnosi ma è preferibile l'uso di una anestesia guidata da immagini e da localizzatori di nervi	Debole

4.5.8 – Valutazione diagnostica degli aspetti sessuali nella CCP

Riassunto delle evidenze	LE
Il dolore cronico può portare a un calo dell'attività sessuale e soddisfazione e può alterare la vita di coppia	2a
I pazienti che hanno riferito di avere abusi sessuali, fisici o emotivi, mostrano un tasso di segnalazione di sintomi di PPS più alto	2b
Le disfunzioni sessuali sono prevalenti nei pazienti con PPS	2b
Negli uomini con PPS i disturbi sessuali più diffusi sono l'ED e disfunzioni dell'eiaculazione	3
Nelle donne con CPPS tutti i domini delle funzioni sessuali sono più bassi. Le disfunzioni più segnalate sono evasione sessuale, dispareunia e "vaginismo"	2a
La sindrome del dolore vulvare è associata a BPS	3

Le donne con BPS soffrono molto di più per la paura del dolore, dispareunia e diminuzione del desiderio	2a
La funzione muscolare del pavimento pelvico è coinvolta nelle fasi di eccitazione e orgasmo della risposta sessuale	3
Il dolore cronico può causare disturbi in ciascuna delle fasi del ciclo di risposta sessuale	2b

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Effettuare screening di pazienti che presentano sintomi suggestivi per la sindrome del dolore pelvico cronico per abuso, senza suggerire una relazione causale con il dolore.	Debole

4.5.9 – Valutazione diagnostica degli aspetti psicologici nella CCP

Riassunto delle evidenze	LE
Non ci sono evidenze che l'angoscia generi disturbi del dolore pelvico, o che sintomi multipli suggeriscano la non esistenza del dolore.	2b
Gli abusi sessuali attuali o recenti sono possibili fattori che contribuiscono al dolore pelvico.	2a

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Valutare il disagio psicologico del paziente in relazione al proprio dolore	Forte
Chiedere ai pazienti quale pensano sia la causa del loro dolore per consentire l'opportunità di informare e rassicurare	Forte

4.5.10 – Valutazione diagnostica della funzione del pavimento pelvico

Riassunto delle evidenze	LE
La classificazione ICS è adatta nella pratica clinica	2a
L'eccessiva attività dei muscoli del pavimento pelvico è correlata al dolore pelvico cronico, al dolore alla prostata, alla vescica e alla vulva	2a
L'eccessiva attività dei muscoli del pavimento pelvico è un input per il SNC che causa sensibilizzazione centrale	2b
Non esiste uno standard accettato per la diagnosi dei punti trigger miofasciali	2a
Esiste una relazione tra la posizione del punto di innesco e la regione in cui viene percepito il dolore	3

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Utilizzare la classificazione ICS sulla funzionalità e disfunzione muscolare del pavimento pelvico	Forte
Nei pazienti con sindrome del dolore pelvico cronico si consiglia di cercare attivamente la presenza di punti trigger miofasciali	Debole

5. GESTIONE

La filosofia per la gestione del dolore pelvico cronico si basa su un modello bio-psicosociale. Questo è un approccio olistico con coinvolgimento attivo dei pazienti. Gli interventi singoli raramente funzionano in isolamento e hanno bisogno di essere considerati nell'ambito di una più ampia strategia di gestione personalizzata.

La strategia di gestione potrebbe avere elementi di autogestione. Gli interventi, farmacologici o non farmacologici, dovrebbero essere considerati con una chiara comprensione dei risultati potenziali e dei punti finali. Questi possono comprendere: psicologia, fisioterapia, farmaci e interventi più invasivi.

Filosofia del trattamento

Fornire informazioni personalizzate e reattive ai problemi del paziente, trasmettendo certezze e dubbi, è un modo efficace per calmare l'ansia [319]. Ulteriori informazioni scritte o indicazioni su fonti affidabili di informazioni sono utili; i professionisti tendono a fare affidamento su materiali locali o prodotti farmaceutici di qualità variabile pur sostenendo la necessità di materiali indipendenti per i pazienti [320].

5.1 – Gestione Prudente

5.1.1 – Formazione sul dolore

L'educazione sulle cause del dolore è sempre utile, inclusa l'elicitazione da parte dei pazienti delle proprie ansie sulla patologia sconosciuta, e del saper affrontarle. La conoscenza migliora l'aderenza al trattamento e sostiene l'autogestione, come mostrato in molti altri disturbi dolorosi e non dolorosi, ma non specificamente nel dolore pelvico e addominale tranne in un piccolo studio qualitativo [321].

5.1.2 – Terapia Fisica

Il fisioterapista fa parte del team di gestione del dolore, insieme al medico del dolore e allo psicologo. Le opzioni terapeutiche per i fisioterapisti potrebbero non essere le stesse in tutti i paesi. I fisioterapisti possono trattare in modo specifico la patologia dei muscoli del pavimento pelvico o, più in generale, trattare il dolore miofasciale se presente. Nella maggior parte degli studi che sono stati condotti valutando l'effetto della fisioterapia nel dolore pelvico, il trattamento del pavimento pelvico è solo una parte della gestione del dolore. In una revisione sulla fisioterapia nelle donne con dolore pelvico, si è concluso che le raccomandazioni per la fisioterapia dovrebbero essere fornite con cautela [322]. La revisione ha rilevato sei RCT, di cui tre hanno mostrato evidenza di livello 1b con basso rischio di bias. Uno ha dimostrato che la terapia somato-cognitiva Mensendieck mostrava una riduzione del dolore dopo un anno di follow-up del 64%. Questo approccio consiste in rilassamento e tensione miofasciale, migliorando la postura e il movimento in combinazione con terapia cognitiva comportamentale (CBT) [323].

Dolore muscolare del pavimento pelvico

Il trattamento della sovra-attività del pavimento pelvico e dei punti trigger miofasciali deve essere considerato nella gestione della CPP. Il trattamento deve essere eseguito da fisioterapisti specializzati non solo negli aspetti del dolore del muscolo scheletrico, ma anche nei meccanismi psicologici e nel ruolo del SNC nel dolore cronico. Per i pazienti affetti da CPP e disfunzione dei muscoli del pavimento pelvico, è molto utile imparare come rilassare i muscoli quando inizia il dolore. Attraverso questa attività, il cerchio del dolore-spasmo-dolore può essere interrotto. In caso di muscoli accorciati, il rilassamento non è sufficiente. Lo stretching del muscolo

è obbligatorio per riacquistare la lunghezza e la funzione. Gli studi sulla terapia fisica per la sindrome da dolore al pavimento pelvico sono scarsi. Un solo RCT in cieco con fisioterapia miofasciale e massaggio generale è stato condotto in pazienti con dolore alla prostata o alla vescica. Il tasso di risposta globale al trattamento con il massaggio era significativamente migliore nel gruppo affetto da dolore alla prostata rispetto al gruppo affetto da dolore alla vescica (57% vs 21%). Nel gruppo con dolore alla prostata non c'era differenza tra le due braccia di trattamento. Nel gruppo con dolore vescicale, il trattamento miofasciale ha avuto effetti decisamente migliori rispetto al massaggio. Il massaggio ha solo aumentato le lamentele nel gruppo del dolore alla prostata. Il fatto che il gruppo con dolore alla prostata consistesse di soli uomini è menzionato come un possibile fattore di confondimento [324].

Rilascio del trigger point miofasciale

Il trattamento dei punti di trigger miofasciali può essere effettuato con terapia manuale, puntura a secco e non a secco. Le evidenze per tutti i diversi trattamenti sono deboli, con la maggior parte degli studi che non mostrano differenze significative tra queste tecniche, pur trattandosi di studi piccoli ed eterogenei per quanto riguarda pazienti e metodi. Non ci sono prove che le tecniche manuali siano più efficaci di qualsiasi tipo di trattamento [325]. La maggior parte degli studi comparavano la puntura a secco con quella non a secco. Diverse revisioni sistematiche sono giunte alla conclusione che, sebbene vi sia un effetto di nella percezione del dolore, non è né sostenuto né confutato che questo effetto sia migliore rispetto al placebo [326]. Altre revisioni hanno concluso che vale lo stesso per la differenza tra punture asciutte e punture non a secco [327, 328].

Fisioterapia nella BPS

L'esercizio muscolare può essere utile in alcuni pazienti con BPS [329]. Una terapia manuale transvaginale della muscolatura del pavimento pelvico (massaggio Thiele) nei pazienti affetti da BPS con disfunzione ad alto tono del pavimento pelvico migliora significativamente diverse scale di valutazione [330]. Il ruolo delle iniezioni di trigger point in donne con CPP è stato investigato [331]. Ogni trigger point è stato identificato dalla palpazione intravaginale e trattato con bupivacaina, lidocaina e triamcinolone. Il 72% delle donne è andata incontro ad un miglioramento con la prima iniezione, con il 33% completamente privo di dolore. L'efficacia e la sicurezza della terapia fisica del pavimento pelvico miofasciale sono state confrontate con quelle del massaggio terapeutico globale in donne con BPS; la valutazione del tasso di risposta globale (GRA) era del 59% e del 26%, rispettivamente. Dolore, urgenza e frequenza, e l'Indice di O'Leary sono diminuiti in entrambi i gruppi durante il follow-up e non hanno mostrato differenze significative. Ciò suggerisce che la terapia fisica miofasciale è benefica nelle donne con BPS [332].

Sindrome del Dolore Anale

In un RCT pubblicato di recente, è stato dimostrato che il trattamento di biofeedback era superiore alla stimolazione elettro galvanica e al massaggio per il trattamento della sindrome cronica da dolore anale [147]. Centocinquantesette pazienti che avevano avuto almeno un dolore rettale settimanale sono stati indagati, ma solo i pazienti con sensibilità sulla trazione del pavimento pelvico hanno mostrato un beneficio significativo nel trattamento. Nei pazienti con sensibilità del muscolo pubo-rettale (Roma II), l'87% ha riportato un sollievo adeguato dopo un mese di biofeedback vs. 45% per la stimolazione elettro galvanica e 22% per il massaggio. Questi risultati sono stati mantenuti a dodici mesi con un adeguato sollievo dopo nove sessioni di biofeedback nel 58% dell'intero gruppo (Roma II), dopo stimolazione galvanica nel 27% e massaggio nel 21% dei pazienti. Come precedentemente descritto nella defecazione dissinergica, la capacità di espellere un pallone riempito con acqua da 50 ml e di rilassamento muscolare del pavimento pelvico dopo il trattamento con biofeedback erano predittivi di un esito terapeutico favorevole [147]. La fisiopatologia della sindrome del dolore anale cronico è quindi simile a quella della defecazione dissinergica, e questo favorisce il ruolo dei muscoli del

pavimento pelvico nella fisiopatologia di entrambe le condizioni. Altre tipologie di trattamento hanno avuto meno successo.

Trattamento delle disfunzioni sessuali e CCP

Le coppie spesso beneficiano di un primo contatto con uno specialista per le relazioni e di una consulenza sessuale durante il corso del loro trattamento [333]. Strategie comportamentali specifiche per le donne che hanno disturbi urogenitali e disfunzioni sessuali spesso includono l'esplorazione di alternative ai rapporti sessuali (piacere manuale o orale), coito in diverse posizioni (superiore o lato o disteso), e la stimolazione, ad esempio limitando la spinta a una minore rispetto a quella che provoca dolore. Pianificare il periodo del rapporto sessuale è importante e programmare una visita in clinica dopo il rapporto sessuale potrebbe essere utile a identificare specifici siti e cause di arrossamenti post-coito. Manca la prova corrispondente negli uomini.

Altri cambiamenti comportamentali comportano lo svuotamento prematuro e post-coitale, l'applicazione di impacchi di ghiaccio sui genitali o sull'area sovra-pubica [333, 334] e uso di dilatatori vaginali prima della penetrazione del pene. Un'alternativa è usare dilatatori naturali come dita o giochi sessuali. I lubrificanti ipoallergenici non irritanti possono essere utilizzati per ridurre l'attrito vulvare, uretrale e vaginale e le donne con segni di atrofia vulvovaginale possono trarre beneficio dall'applicazione introitale della crema estrogenica applicata localmente e minimamente assorbita [335]. Nei pazienti con un bacino pelvico iperattivo, la terapia fisica, il rilassamento miofasciale e il massaggio muscolare del pavimento pelvico interno possono offrire sollievo [336].

Altri interventi di terapia fisica

Terapia elettromagnetica. Un piccolo studio in doppio cieco, controllato, di quattro settimane ha mostrato un significativo effetto prolungato su un periodo di un anno per CPPS [337].

Termoterapia a microonde. In studi non controllati sono stati riportati significativi miglioramenti sintomatici dalla terapia del calore, per esempio, la termoterapia trans-rettale e transuretrale [338, 339].

Terapia extracorporea con onde d'urto. Un piccolo studio in doppio-cieco, controllato, che indagava l'uso della terapia extracorporea perineale ad onde d'urto quattro volte alla settimana (n = 30) negli uomini con sindrome da dolore pelvico cronico ha mostrato un significativo miglioramento del dolore, della qualità della vita e della minzione rispetto al gruppo di controllo (n = 30) nell'arco di dodici settimane [340]. Altri due RCT sono stati pubblicati più di recente, uno con confronto di dieci sessioni di trattamenti di oltre due settimane (n = 40 vs n = 40) [341], un altro con quattro trattamenti settimanali (n = 20 vs n = 20) [342]. Entrambi hanno concluso che vi è stato un effetto significativo in termini di punteggio totale NIH-CPSI e dolore a dodici settimane [343].

Agopuntura. In un piccolo trial randomizzato a tre bracci di CPPS negli uomini, l'elettro-agopuntura era superiore a placebo, alla consulenza e all'esercizio da soli [344]. Un altro studio randomizzato più recente ha confrontato il trattamento con agopuntura (n = 50) vs. placebo (n = 50) una volta a settimana per sei settimane e ha mostrato un significativo miglioramento duraturo a 24 settimane in termini di percentuale di risposta e punteggi complessivi dei sintomi [345]. Due revisioni sistematiche e meta-analisi pubblicate nel 2016 hanno analizzato sette studi randomizzati controllati su un totale di 471 partecipanti confrontando l'agopuntura con il controllo fittizio o il trattamento medico orale [346, 347]. Entrambe sono giunte alla conclusione che l'agopuntura era efficace e sicura, riducendo significativamente i punteggi totali di NIH-CPSI rispetto al placebo o al trattamento medico, e che dovrebbe essere considerata un'opzione terapeutica. Comunque, la durata di questo effetto non è nota.

Stimolazione del nervo tibiale posteriore. Uno studio randomizzato di media grandezza (n = 89) ha dimostrato un significativo miglioramento del punteggio totale NIH-CPSI e della scala analogica visiva per il dolore negli uomini con prostatite cronica IIIB /CPP [348].

Stimolazione elettrica nervosa transcutanea. Nonostante la popolarità della stimolazione elettrica nervosa transcutanea (TENS) e il numero di evidenze, una revisione sistematica non è stata in grado di fornire risultati positivi a favore o contro il suo utilizzo nella gestione del dolore cronico [349]. Inoltre, dovrebbero essere condotte prove rigorose per fornire una certa chiarezza per un intervento.

5.1.3 – Terapia psicologica

Gli interventi psicologici possono essere diretti al dolore stesso o all'adattamento al dolore, come dimostrato dal miglioramento dell'umore e dal ridotto uso di assistenza sanitaria con o senza riduzione del dolore. Idealmente, il trattamento segue i principi generali e pratici nel campo del dolore cronico [350, 351], ma questi sono stati trascurati nel dolore pelvico. Due revisioni sistematiche e meta-analisi dei pochi studi eterogenei per il trattamento del dolore pelvico su base psicologica [352, 353] hanno trovato alcuni benefici a breve termine per il dolore, di circa il 50%, comparabili a quello da farmacoterapia, ma questo non è stato sostenuto al follow-up. Sorprendentemente, i trattamenti per il dolore pelvico cronico, la consulenza sui risultati [274] e la rivelazione emotiva [354], hanno mostrato miglioramenti del dolore, così come dimostrato da uno studio che ha combinato la terapia psicologica con l'agopuntura per il dolore da endometriosi [355], mentre altri tre trattamenti standard multi-componente (inclusi quelli psicologici) per il dolore [290, 323, 356] non fornivano sollievo né dal dolore stesso né dai sintomi. Un altro RCT di trattamento multi-componente non ha mostrato alcun effetto sul dolore ma benefici per l'angoscia [357], così come ha fatto un RCT di meditazione consapevole per le donne con dolore alla vescica [358]. L'importanza del trattamento multidisciplinare è sottolineata da diverse revisioni [43, 359, 360] e viene sottolineata la necessità di una valutazione del trattamento psicologico di alta qualità [359]. Per pazienti disabili e angosciati, questo può essere consegnato in parte via web [361]. Molte altre revisioni commentano positivamente il coinvolgimento psicologico [362] e raccomandano di affrontare la questione psicologica e le preoccupazioni fin dall'inizio, con il risultato previsto di ridurre il suo impatto sulla vita [34], o all'adattamento al dolore, con miglioramento dell'umore e delle funzioni e riduzione dell'uso dell'assistenza sanitaria, con o senza diminuzione del dolore [36]. Un buon modello di tale intervento, anche se studio pilota, è quello di Tripp et al [363] per gli uomini con dolore pelvico cronico.

5.1.4 – Trattamento dietetico

I dati scientifici sono limitati e la restrizione dietetica da sola non produce un significativo sollievo sintomatico; tuttavia, il coinvolgimento di un dietologo è da considerare.

5.2 – Gestione farmacologica

5.2.1 – Farmaci per la sindrome del dolore pelvico cronico

In questa sezione vengono presentate le evidenze disponibili per CPPS specifici. Dove non ci sono prove il lettore è diretto alla sezione sugli analgesici qui di seguito (5.2.3) in cui viene discusso un uso più generico. C'è una grande discrepanza negli effetti del trattamento riportati nei casi e negli studi controllati risultanti da un grande effetto placebo o bias di pubblicazione. Come risultato dell'origine multifattoriale di PPS per esempio, una ragione per il fallimento del trattamento in alcuni grandi studi randomizzati controllati con placebo può essere l'eterogeneità della popolazione di pazienti. Una strategia per migliorare gli effetti del trattamento può essere la stratificazione dei fenotipi del paziente. Una serie prospettica di trattamenti fenotipicamente diretti per PPS ha mostrato un miglioramento significativo dei sintomi e della qualità della vita [364]. Le strategie mono-terapeutiche per il trattamento della PPS possono fallire [275], quindi, la maggior parte dei pazienti richiede un trattamento multimodale mirato ai sintomi principali che tiene conto della comorbidità. Negli ultimi

dieci anni, i risultati degli studi randomizzati hanno portato a progressi nelle opzioni di trattamento standard e innovative.

5.2.1.1 – Meccanismi di azione

I meccanismi di azione sono discussi nelle sezioni dei farmaci sottostanti.

5.2.1.2 – Confronto tra gli agenti utilizzati nella sindrome del dolore pelvico

Sindrome del dolore pelvico (PPS)

Farmaci antinfiammatori

Per quanto riguarda gli agenti antinfiammatori non steroidei (FANS), uno studio con celecoxib ha riferito che la scala del dolore, della qualità della vite e il punteggio NIH-CPSI totale erano a favore del braccio di trattamento rispetto al placebo, ma gli effetti erano limitati alla durata della terapia [276]. In una meta-analisi, due studi sui FANS [276, 282] e uno con prednisolone [272] sono stati indagati. I farmaci anti-infiammatori hanno l'80% in più di probabilità di avere una risposta favorevole rispetto al placebo. Una network meta-analisi aggiornata con criteri di inclusione più restrittivi per quanto riguarda le misure di outcome documentate ma un più ampio spettro di farmaci (inclusi glicosaminoglicani, fitoterapici e tanezumab) ha mostrato un effetto significativo sui punteggi totali NIH-CPSI e sui tassi di risposta del trattamento. Nel complesso, è stato dimostrato un effetto di efficacia moderato per i farmaci antinfiammatori, ma sono necessari studi più ampi per conferma, e gli effetti collaterali a lungo termine devono essere presi in considerazione.

α -bloccanti

Risultati positivi dagli RCT sulla classe degli α -bloccanti, cioè terazosina [365, 366], alfuzosina [367], doxazosina [368, 369], tamsulosina [370, 371] e silodosina [372] hanno evidenziato un uso diffuso di α -antagonisti nel trattamento della PPS negli ultimi anni. Considerando che una revisione sistematica non ha riportato un effetto rilevante degli α -bloccanti dovuto alla eterogeneità degli studi [373], un'altra meta-analisi [374] ha mostrato un miglioramento significativo dei sintomi, del dolore, della minzione e dei punteggi della qualità della vita. Inoltre, è stato riscontrato un più alto tasso di risposta favorevole rispetto al placebo [rischio relativo (RR) 1,4, IC 95% 1,1-1,8, $p = 0,013$]. Tuttavia, la risposta al trattamento, ovvero un miglioramento clinicamente percettivo o significativo, può essere inferiore a quella attesa dalla modifica dei punteggi dei sintomi. Nel complesso, gli α -bloccanti sembrano dare benefici moderati ma effetti significativi. Questo probabilmente non è il caso di pazienti con PPS di lunga data [375]. Gli studi futuri dovranno mostrare se nei pazienti con una più lunga durata di terapia o una sorta di direzione fenotipica (per esempio pazienti con PPS e una disfunzione nello svuotamento rilevante) le strategie di trattamento possono migliorare i risultati.

Terapia antibiotica

La terapia antibiotica empirica è ampiamente utilizzata dato il miglioramento di una certa percentuale di pazienti con una terapia antimicrobica. I pazienti che rispondono agli antibiotici dovrebbero essere mantenuti in terapia per 4-6 settimane o anche più a lungo. Sfortunatamente, la coltura, lo stato dei leucociti e degli anticorpi dei campioni specifici della prostata non predicono la risposta all'antibiotico nei pazienti con PPS [376] e reperti in coltura di biopsia prostatica non differiscono da quelli dei controlli sani [377]. Gli unici studi randomizzati vs placebo di qualità sufficiente sono stati eseguiti su un trattamento antibiotico per via orale con ciprofloxacina (sei settimane) [153], levofloxacina (sei settimane) [378] e tetraciclina cloridrato (dodici settimane) [379]. Gli studi sono stati analizzati in meta-analisi [374, 380]. Sebbene la meta-analisi non ha mostrato differenze significative nelle misure di outcome, una network meta-analisi ha suggerito effetti significativi nel miglioramento del punteggio di sintomi, dolore, minzione e qualità della vita rispetto a placebo. La terapia di combinazione di antibiotici con α -bloccanti ha mostrato risultati ancora migliori in altre meta-analisi. Nonostante il significativo miglioramento dei punteggi dei sintomi, la terapia antibiotica non ha portato a tassi di

risposta più alti statisticamente significativi [380]. Inoltre, le dimensioni del campione degli studi erano relativamente piccole e gli effetti del trattamento sono risultati modesti e il più delle volte al di sotto del significato clinico. Potrebbe essere ipotizzato che i pazienti che traggono profitto dal trattamento hanno avuto alcuni uro-patogeni non riconosciuti. Qualora venissero utilizzati antibiotici, altre opzioni terapeutiche dovrebbero essere offerte dopo un insuccesso di un antibiotico chinolonico o una tetraciclina per un trattamento maggiore di sei settimane.

Inibitori della 5 α -riduttasi

Nonostante alcuni piccoli studi pilota con inibitori della 5 α -reduttasi abbiano sostenuto l'opinione che la finasteride possa essere efficace nel migliorare lo svuotamento e il dolore, il primo RCT pubblicato in una rivista peer-reviewed non ha supportato questa ipotesi, seppur mancando di potenza statistica [381]. In un altro RCT, la finasteride ha fornito un miglioramento dei sintomi maggiore su un periodo di un anno, ma mancava un braccio di controllo [382]. Uno studio condotto su sei mesi vs placebo ha mostrato una tendenza non significativa verso un risultato migliore a favore della finasteride, probabilmente a causa di una mancanza di potenza statistica [383]. I punteggi NIH-CPSI sono diminuiti significativamente in un sottogruppo di uomini arruolati in uno studio sulla riduzione del rischio di cancro della prostata in cui il trattamento consisteva nella dutasteride vs al placebo [384]. I pazienti (n = 427, età compresa tra 50 e 75, elevato antigene prostatico specifico [PSA]) erano inclusi nel caso in cui mostravano sintomi al basale "simili alla prostatite". Sulla base delle evidenze, gli inibitori della 5- α -reduttasi non possono essere raccomandati per l'uso nella PPS, ma i sintomi possono essere ridotti in un gruppo ristretto di uomini anziani con un PSA elevato [384].

Fitoterapia

La fitoterapia applica la ricerca scientifica alla pratica della medicina con le erbe. Un RCT con adeguata potenza statistica vs placebo di un estratto del polline (Cernilton), ha mostrato un miglioramento dei sintomi clinicamente significativo su un periodo di dodici settimane in pazienti con PPS infiammatoria (NIH Cat. IIIA) [385]. L'effetto significativo si è visto soprattutto sul dolore. È stato dimostrato che un altro estratto del polline (DEPROX 500) migliora significativamente la sintomatologia, il dolore e la qualità della vita rispetto all'ibuprofene [386]. Una recente revisione sistematica in cui si valutava l'estratto del polline per il trattamento della SPA ha mostrato un miglioramento significativo della qualità della vita complessiva [387]. Quercetina, un bioflavonoide polifenolico con proprietà antiossidanti e antinfiammatorie documentate, ha dato dimostrazione di un miglioramento significativo nel punteggio NIH-CPSI in un piccolo RCT [388]. Al contrario, il trattamento con la pianta saw palmetto, più comunemente usata per l'iperplasia prostatica benigna, non ha migliorato i sintomi nell'arco di un anno [382]. In una revisione sistematica, i pazienti trattati con fitoterapia hanno riscontrato punteggi del dolore significativamente più bassi di quelli trattati con placebo [374]. Inoltre, il tasso di risposta generale era a favore della fitoterapia (RR: 1,6; IC 95%: 1,1-1,6).

Pregabalin è un farmaco antiepilettico che è stato approvato per l'uso nel dolore neuropatico. In uno studio randomizzato controllato vs placebo, che è stato l'unico rapporto incluso in una pubblicazione recente [389], un trattamento di pregabalin di sei settimane (n = 218) rispetto al placebo (n = 106) non ha mostrato una significativa riduzione del punteggio totale NIH-CPSI [390].

Il polisolfato pentosano è un farmaco semi-sintetico prodotto da emicellulosa di legno di faggio. Uno studio in cui è stato testato il suo uso in alte dosi orali (3 x 300 mg die) ha dimostrato un miglioramento significativo nella valutazione clinica globale e nella qualità della vita rispetto al placebo negli uomini con PPS, suggerendo una possibile eziologia comune [391].

I rilassanti muscolari (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 sostegno di queste

affermazioni. In un RCT, una tripla combinazione di un rilassante muscolare (tiocolchicoside), un anti-infiammatorio (ibuprofene) e un α -bloccante (doxazosina) è risultata efficace nei pazienti naïve al trattamento, ma non superiore a un α -bloccante da solo [369].

La tossina botulinica di tipo A (BTX-A) ha mostrato un certo effetto nella valutazione della risposta globale e nel punteggio NIH-CPSI del dolore in un piccolo studio randomizzato controllato con placebo sul muscolo scheletrico perineale tramite iniezione (100 U). Tuttavia, i numeri dei pazienti erano bassi (tredici nel gruppo BTX-A e sedici nel gruppo placebo) e il follow-up è stato troppo breve per trarre conclusioni definitive. Gli effetti collaterali non sono chiari [392]. In un altro studio randomizzato controllato in cui una iniezione intraprostata di BTX-A (100 o 200 U a seconda del volume della prostata) viene confrontata con il placebo (n = 30 in entrambi i gruppi) potrebbe essere evidenziato un miglioramento significativo del punteggio totale NIH-CPSI a sei mesi [393]. Tuttavia, non è stato possibile dimostrare alcun effetto placebo reale. Non è possibile trarre conclusioni definitive.

Zafirlukast, un antagonista di leucotrieni e prednisone, in due studi a bassa potenza controllati con placebo non ha mostrato alcun beneficio [272, 394]. Più recentemente, uno studio di fase IIa controllato con placebo sul tanezumab, anticorpo monoclonale umanizzato contro la neurotrofina mediatrice del dolore, fattore di crescita del nervo, non è riuscito a dimostrare alcun effetto significativo [395].

Tanezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che inibisce specificamente il fattore di crescita nervoso (NGF), e dovrebbe essere usato solo in studi clinici.

Alloppurinolo

Non ci sono sufficienti evidenze per l'utilizzo dell'alloppurinolo nella PPS [396, 397].

Sindrome del Dolore alla Vescica (BPS)

Tattamento di un valore significativo per la BPS

Antistaminici

I mastociti potrebbero avere un ruolo nella BPS. L'istamina è una delle sostanze rilasciate dai mastociti. Gli antagonisti del recettore istaminergico sono stati usati per bloccare i sottotipi di recettore H1 [398] e H2 [399], con evidenti risultati. Un RCT prospettico controllato con placebo di idrossizina o polisolfato pentosano orale non ha mostrato un effetto significativo [400].

Amitriptilina

L'amitriptilina è un antidepressivo triciclico. Diversi rapporti hanno indicato il miglioramento dei sintomi nella BPS dopo amitriptilina orale [116, 401, 402]. Amitriptilina ha dimostrato di essere utile rispetto al placebo più modifica comportamentale [403]. La sonnolenza è un fattore limitante con l'amitriptilina, per questo a volte può essere considerato l'uso di nortriptilina.

Polifostato pentosano

È un farmaco semi-sintetico prodotto da emicellulosa di legno di faggio. Il suo utilizzo è risultato associato ad un miglioramento soggettivo del dolore, in termini di urgenza e frequenza, ma non nicturia [404, 405]. Il polisolfato pentosano mostrava un altro effetto favorevole nella BPS di tipo 3 C rispetto alla malattia non lesionale [406]. La risposta non era dose-dipendente ma legata maggiormente alla durata del trattamento. A 32 settimane, circa la metà dei pazienti ha risposto. La terapia combinata ha mostrato un tasso di risposta del 40% rispetto al 13% con il placebo. Per i pazienti con una risposta minore iniziale al polisolfato di pentosano, l'uso di eparina additiva sottocutanea era utile [407, 408].

Immunosoppressori

Il trattamento con azatioprina ha comportato la scomparsa del dolore e della frequenza urinaria [409]. La valutazione iniziale della ciclosporina A (CyA) [410] e del metotrexate [411] ha mostrato un buon effetto analgesico ma un'efficacia limitata per l'urgenza e la frequenza del dolore. I corticosteroidi non sono raccomandati nella gestione dei pazienti con BPS a causa della mancanza di prove.

Trattamento intravesicale

I farmaci intravesicali vengono somministrati a causa della scarsa biodisponibilità orale che stabilisce elevate concentrazioni di farmaci all'interno della vescica, con pochi effetti collaterali sistemici. Gli svantaggi includono la necessità di cateterizzazione intermittente che può essere dolorosa nei pazienti con BPS, il costo ed il rischio di infezione [412].

- **Anestetici locali**

Ci sono segnalazioni sporadiche di successo nel trattamento della BPS con lidocaina intravesicale [413, 414]. L'alcalinizzazione della lidocaina migliora la sua farmacocinetica [415]. La combinazione di eparina, lidocaina e bicarbonato di sodio ha dato immediato sollievo dai sintomi nel 94% dei pazienti e ha dato sollievo dopo due settimane nell'80% [416]. L'instillazione intravesicale di lidocaina alcalinizzata o placebo per cinque giorni consecutivi ha comportato un significativo sollievo dai sintomi fino a un mese [417].

- **L'acido ialuronico e il condroitin solfato** sono descritti per riparare i difetti nello strato GAG. Nonostante il fatto che il rifornimento di GAG intravesicale sia in uso da circa venti anni per BPS/IC, la maggior parte degli studi non sono controllati e con un piccolo numero di pazienti. Sulla base degli studi disponibili ci sono differenze in virtù delle classi di sostanze, siano esse componenti dello strato GAG naturale, del dosaggio delle formulazioni o delle concentrazioni. Più importante, ci sono differenze di comprovata efficacia. Studi controllati randomizzati sono pubblicati solo per il condroitin solfato, una combinazione contenente condroitin solfato e acido ialuronico e pentosano polisolfato. Un grande studio prospettico non randomizzato ha indicato come l'acido ialuronico ha significativamente migliorato i domini delle funzioni sessuali nei pazienti BPS/IC [418]. È ben documentato che le instillazioni intravesicali sono una terapia preziosa e benefica [419].

- **Eparina intravesicale**

I pazienti con sindrome del dolore vescicale sono stati trattati con eparina per tre mesi e più della metà ha avuto il controllo dei sintomi, con un miglioramento continuo dopo un anno di terapia [420]. Kuo ha riportato un altro protocollo di trattamento con eparina intravesicale per tre mesi in donne con sindrome da urgenza di frequenza e potassio positivo test. Il miglioramento sintomatico è stato riportato nell'80% dei pazienti con BPS [421]. L'eparina intravesicale più dorsale è stata studiata anche nella stimolazione del nervo tibiale in pazienti con BPS refrattaria ed è stato dimostrato che la frequenza di minzione, il punteggio del dolore e la massima capacità cistometrica erano significativamente migliori dopo 2 e 12 mesi [422].

L'ossigeno iperbarico (HBO) ha un effetto moderato su un piccolo sottogruppo di pazienti affetti da BPS. Gli svantaggi includono un costo elevato, una disponibilità limitata di centri di trattamento e un trattamento che richiede tempo [408].

Trattamenti di limitato valore per la BPS

Cimetidina

Esistono dati limitati per suggerire che la cimetidina migliora i sintomi della BPS a breve termine [423]. Rispetto al placebo per tre mesi, la cimetidina ha migliorato significativamente i punteggi dei sintomi, del dolore e della nicturia, sebbene la mucosa della vescica non ha mostrato cambiamenti istologici in nessuno dei due gruppi [424].

Prostaglandine

Il misoprostolo è una prostaglandina che regola varie cascate immunologiche. Dopo tre mesi di trattamento con misoprostolo, 14/25 pazienti erano significativamente migliorati, con dodici che mostravano una risposta sostenuta dopo altri sei mesi [425]. L'incidenza degli effetti avversi del farmaco è stata del 64%.

L-Arginina

Il trattamento orale con il substrato sintetico dell'ossido nitrico (NO) sintetasi L-arginina riduce i sintomi correlati alla BPS [426-428]. L'ossido nitrico è elevato nei pazienti con BPS [429]. Tuttavia, altri studi non hanno dimostrato un sollievo nei sintomi o cambiamenti nella produzione di NO dopo il trattamento [430, 431].

L'ossibutinina è un farmaco anti-colinergico utilizzato nella disfunzione del detrusore iperattivo. L'ossibutinina intravesicale combinata con l'allenamento della vescica migliora la capacità funzionale della stessa, il volume e la capacità della vescica cistometrica [432]. Tuttavia, non è stato segnalato alcun effetto sul dolore.

Duloxetina (un antidepressivo inibitore del re-uptake della serotonina-noradrenalina con una licenza per la gestione di dolore neuropatico) non ha migliorato significativamente i sintomi della BPS [433]. L'amministrazione era sicura, ma la tollerabilità era scarsa a causa della nausea. Sulla base di questi dati preliminari, la duloxetina non può essere raccomandata per il trattamento della BPS.

La **Cloropactina** è un derivato dell'acido ipoclorico precedentemente usato per trattare la BPS [434-438]. A causa degli alti tassi di complicanze, le instillazioni di cloropactina non possono più essere raccomandate [434, 435, 437, 439, 440].

Il **Dimetil solfossido** (DMSO) e il **Bacillus Calmette Guérin** (BCG) sono stati usati in passato. Ci sono prove insufficienti per raccomandare l'uso di entrambi.

Sindrome del Dolore Scrotale

Il trattamento cronico del dolore scrotale è basato sugli stessi principi di trattamento delle altre sindromi del dolore cronico, come descritto in queste linee guida [441].

Dolore ginecologico cronico

È difficile confrontare l'ampia eterogeneità dei farmaci dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza per usi/indicazioni diversi.

In quei pazienti ginecologici in cui la CPP non è correlata a nessuna condizione ben definita, è spesso difficile determinare un percorso terapeutico diverso dal management del dolore cronico-addominale multidisciplinare. Una revisione Cochrane suggerisce che potrebbero esserci alcune prove (moderate) a sostegno dell'uso di progestinici. Benché efficaci, i medici devono essere informati sugli effetti collaterali dei progestinici (per esempio l'aumento di peso, gonfiore - gli effetti avversi più comuni) che possono impedire ad alcuni pazienti di accettare tale farmaco. Le gonadotropine, come il goserelin, possono anche aiutare tale dolore. Però, se confrontate con i progestinici, la loro efficacia rimane limitata, come nel caso del confronto di gabapentin con amitriptilina. La qualità delle prove è generalmente bassa ed è tratta da studi singoli [353].

I contraccettivi ormonali a oggi utilizzati (ad esempio la pillola contraccettiva orale combinata e la pillola con solo progesterone), e i dispositivi contraccettivi intrauterini (Mirena IUS™) hanno molteplici effetti biologici. Il loro meccanismo di azione potrebbe essere mediato attraverso un'azione contraccettiva primaria o secondaria. Per i contraccettivi orali combinati, i meccanismi principali sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti nel muco della cervice che inibiscono la penetrazione dello sperma. I metodi ormonali, in particolare i prodotti a base di progestinici a basse dosi e pillole anticoncezionali di emergenza, hanno effetti sull'endometrio che, teoricamente, potrebbero influenzare l'impianto. La loro efficacia come contraccettivi varia fino al

92,999% [273]. Il preciso meccanismo dei dispositivi contraccettivi intrauterini non è chiaro. Le prove attuali indicano che esercitano il loro effetto primario prima della fecondazione, riducendo la possibilità di fertilizzazione dell'uovo da parte dello sperma. La loro efficacia si avvicina al 99% [442].

L'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) si lega ai recettori specifici sui gonadotropi pituitari. La prolungata attivazione dei recettori del GnRH da parte del GnRH porta alla desensibilizzazione e, di conseguenza, alla soppressione della secrezione di gonadotropina. Al contrario, gli antagonisti del GnRH competono con il GnRH per i recettori sulle membrane delle gonadotropine, inibendo la trasduzione del segnale indotta da GnRH e conseguentemente la secrezione di gonadotropine. Questi composti sono privi di azioni agonistiche, che potrebbero essere utili in alcune applicazioni cliniche, come nel ridurre le dimensioni dei fibromi, nell'emorragia endometriale e nell'endometriosi [443].

Dolore anale cronico, del pavimento pelvico e addominale

Tossina botulinica tipo A (pavimento pelvico)

La tossina botulinica di tipo A è stata iniettata nei punti trigger. È più costosa della lidocaina e non è stata dimostrata una sua maggiore efficacia [444]. La letteratura non supporta l'iniezione di BTX-A nei punti trigger [445]. La sovra-attività muscolare del pavimento pelvico gioca un ruolo nella CPP. La tossina botulinica di tipo A, come rilassante muscolare, può essere utilizzata per ridurre la pressione a riposo nei muscoli del pavimento pelvico. Nelle donne con alta pressione a riposo nei muscoli del bacino, è stato riscontrato che BTX-A abbassa significativamente questa pressione. L'entità della riduzione era significativamente più alta di quella nel gruppo placebo. Sul punteggio del dolore (VAS), nessuna differenza tra i gruppi è stata trovata in questo studio randomizzato relativamente piccolo [446]. La tossina botulinica di tipo A può anche essere iniettata a livello dello sfintere per migliorare la minzione o la defecazione. Il rilassamento dello sfintere uretrale allevia i problemi alla vescica e secondariamente lo spasmo. In uno studio di coorte di tredici pazienti affetti da CPP, è stata iniettata BTX-A nello sfintere uretrale esterno. Undici pazienti hanno riportato un sostanziale cambiamento nei sintomi del dolore, da 7.2 a 1.6 su una scala VAS [447].

Tossina botulinica tipo A (sindrome del dolore anale cronico)

Nella CPP associata a spasmo del muscolo elevatore, il trattamento del muscolo pubo-rettale e pubococcigeo con BTX-A sembra essere promettente in alcune donne, come mostrato in uno studio pilota (n = 12). I criteri di inclusione erano dipendenti solo dalla manometria vaginale con iperattività dei muscoli del pavimento pelvico, definiti come una pressione vaginale a riposo >40 cmH₂O. Sebbene la dispareunia e la dismenorrea siano migliorate, i punteggi del dolore pelvico non-mestruale non erano significativamente alterati [448]. Nel successivo studio in doppio cieco, randomizzato, controllato, nello stesso gruppo viene definita la mialgia del pavimento pelvico secondo i due criteri di contrazione e ipertensione (>40 cmH₂O) e vengono incluse 60 donne. In questo studio più ampio, il dolore pelvico non-mestruale era significativamente migliorato rispetto a quelli trattati con placebo (punteggio VAS 51 vs. 22; p = 0,009). Si è concluso, pertanto, che BTX-A è efficace nel ridurre il dolore associato al muscolo pelvico del pavimento con accettabili effetti avversi come incontinenza urinaria e fecale occasionale da stress [446]. Tuttavia, di recente, un piccolo RCT non ha mostrato alcun beneficio nell'utilizzo di BTX-A [449].

Sindrome da dolore anale cronico intermittente

A causa della breve durata degli episodi, le cure mediche e la prevenzione spesso non sono fattibili. Il salbutamolo per inalazione, agonista sui recettori β_2 -adrenergici, è risultato efficace in un RCT in pazienti con sintomi frequenti e breve durata del dolore [450]. Altre opzioni di trattamento sono il diltiazem e BTX-A [451]. Tuttavia, si discute ancora sulla durata del dolore della sindrome da dolore anale cronico intermittente e cronica. Gli RCT spesso usano definizioni diverse, estendendo la durata del dolore (con uno spostamento al dolore cronico) per includere più pazienti e per valutare meglio l'azione del farmaco in studio.

Dolore addominale associato alla sindrome dell'intestino irritabile

La linaclotide, un agonista della guanilato ciclasi-C del peptide minimamente assorbito alla dose di 290 µg una volta al giorno migliora significativamente il dolore addominale (48,9% vs 34,5% nei trattati con placebo) e i sintomi intestinali associati in pazienti con sindrome dell'intestino irritabile con stitichezza (IBS-C) per 26 settimane di trattamento [452]. La diarrea era l'evento avverso più comune nei pazienti trattati con linaclotide (4,5%). Tuttavia, anche se è nota la sovrapposizione con il dolore pelvico IBS, l'effetto su quest'ultimo non è stato valutato in questo studio.

Il Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) ha mostrato solo evidenze equivocate sugli effetti analgesici nel dolore addominale cronico. In uno studio di fase II pubblicato di recente non è stata trovata alcuna differenza tra una compressa di THC e una compressa di placebo nella riduzione del dolore nei pazienti affetti da dolore addominale cronico [453].

5.2.2 – Analgesici

Se l'uso degli analgesici semplici non fornisce un beneficio adeguato, allora è possibile considerare l'uso di agenti neuropatici, e qualora non vi fosse alcun miglioramento, si può prendere in considerazione la possibilità di coinvolgere un centro specializzato nella gestione del dolore con una specializzazione nel dolore pelvico. Il dolore pelvico cronico è ben definito e coinvolge più meccanismi come descritto in precedenza. La gestione richiede un approccio olistico che coinvolge aree biologiche, psicologiche e sociali. Pochi studi hanno esaminato specificamente i farmaci usati nella CPP [454], quindi, uno sguardo più ampio alla letteratura è necessario insieme a ulteriori ricerche specifiche. Le combinazioni spesso offrono un vantaggio maggiore rispetto ai singoli agenti. Possono anche consentire dosaggi individuali più bassi e quindi minimizzare gli effetti collaterali. L'obiettivo nell'utilizzo di questi farmaci è quello di consentire ai pazienti di migliorare la loro qualità di vita. In questo senso, si ottiene una migliore valutazione, analizzando la loro efficacia in relazione alla gravità del dolore. Il fallimento di un particolare farmaco non fa escludere il potenziale beneficio di un'alternativa. Se il beneficio è limitato dagli effetti collaterali, allora dovrebbe essere cercata la dose efficace più bassa (per titolazione della dose). A volte, i pazienti preferiscono un livello più alto di dolore ma con meno effetti collaterali.

5.2.2.1 – Meccanismi d'azione

I meccanismi d'azione sono discussi di seguito.

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

Paracetamolo (acetaminofene)

Il paracetamolo è un analgesico ben tollerato. È un analgesico antipiretico con un meccanismo d'azione centrale [455]. È spesso disponibile senza prescrizione medica. Una review si interroga sul suo uso di routine come analgesico di prima linea basato su prove inadeguate di efficacia in molte condizioni di dolore inclusa la dismenorrea [456]. Non risulta efficace per tutti i pazienti e le risposte individuali dovrebbero essere riviste quando si decide sul suo impegno a lungo termine.

Agenti antinfiammatori non steroidei (FANS)

Questi agenti sono analgesici anti-infiammatori e antipiretici che agiscono inibendo l'enzima ciclossigenasi (COX). Hanno un effetto periferico, quindi il loro uso è comune in condizioni che coinvolgono 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. Sono state sviluppate linee guida per l'uso di FANS e di agenti inibitori della COX-2. Hanno più effetti collaterali del paracetamolo, tra cui dispepsia, mal di testa e sonnolenza.

Le evidenze per il loro effetto favorevole nella CPP sono deboli o inesistenti e sono spesso limitate da effetti collaterali. Per il dolore pelvico in cui i processi infiammatori sono considerati importanti, come la dismenorrea [457], 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 come l'endometriosi [458], mancano le evidenze scientifiche per un utilizzo dei FANS, nonostante il loro uso comune.

A livello pratico, qualora si decidesse di utilizzarli, i FANS dovrebbero prima essere testati (tenendo conto delle precauzioni e delle controindicazioni) e il paziente esaminato per valutare il miglioramento della funzione e l'analgesia. Se l'obiettivo non è raggiunto, o gli effetti collaterali sono limitanti, dovrebbero essere sospesi.

Neuromodulatori

Si tratta di agenti che non sono analgesici semplici ma vengono utilizzati per modulare il dolore neuropatico. Esistono diverse classi comunemente usate con benefici riconosciuti nella medicina del dolore. Sono prescritti su base regolare e tutti hanno effetti collaterali che possono limitarne l'uso in alcuni pazienti. Nel Regno Unito, l'Istituto Nazionale per la salute e l'eccellenza clinica (NICE) ha revisionato la gestione farmacologica del dolore neuropatico [459]. Non tutti gli agenti sono autorizzati per l'uso nella gestione del dolore, ma esistono evidenze per dimostrare il loro beneficio. Mancano le prove per il trattamento della CPP ma esistono per altre condizioni dolorose. Per questo capitolo, la maggior parte delle prove proviene da fonti che si interessavano di dolore non pelvico. Il metodo generale per l'uso di questi agenti consiste nel loro dosaggio rispetto ai benefici ed agli effetti collaterali. L'obiettivo è che i pazienti abbiano un miglioramento della loro qualità di vita. È comune l'utilizzo di questi agenti in combinazione, ma studi di confronto tra agenti diversi, o in combinazione, sono carenti. Alcuni di questi agenti sono anche usati per condizioni specifiche. L'identificazione precoce del dolore neuropatico con un semplice questionario potrebbe facilitare una terapia mirata con i neuromodulatori [63].

Antidepressivi

Antidepressivi triciclici

Gli antidepressivi triciclici (TCA) 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 [460] e sono frequentemente limitati dai loro effetti collaterali. Gli antidepressivi triciclici hanno una lunga storia di utilizzo nella medicina del dolore e sono stati sottoposti a una revisione Cochrane [461], suggerendo una certa efficacia per il dolore neuropatico. Tra i TCA, la amitriptilina è il farmaco più comunemente usato a dosi da 10 a 75 mg / giorno (a volte aumentando a 150 mg / die). Questo valore è proporzionato al beneficio o agli effetti collaterali e può essere assunto di notte [459]. Nortriptilina e imipramina sono usate come alternative.

Altri antidepressivi

La Duloxetina è un antidepressivo inibitore del reuptake della serotonina-noradrenalina (SNRI) autorizzato per l'uso nella depressione, incontinenza urinaria da sforzo e dolore neuropatico. Vi è una prova moderatamente forte di beneficio nella neuropatia diabetica e nella fibromialgia alla dose di 60 mg die [462]. Gli effetti collaterali sono comuni e possono causare la sua interruzione. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sono antidepressivi con minori effetti collaterali. Sono efficaci nella depressione, ma gli studi non sono sufficienti per dimostrare il loro beneficio nel dolore pelvico o neuropatico [461-463].

Anticonvulsivanti

Gli anticonvulsivanti sono comunemente usati nella gestione del dolore neuropatico. In alcuni studi è stato valutato il loro uso nel dolore pelvico. I singoli agenti sono stati revisionati sistematicamente. Il loro uso è suggerito nelle Linee Guida Neuropatiche NICE [459].

La carbamazepina ha una lunga storia di uso nel dolore neuropatico. Esistono prove a suo vantaggio [464]. Le evidenze hanno mostrato solo un beneficio moderato che tendeva ad essere di breve durata. Ci sono effetti collaterali, alcuni dei quali potrebbero essere gravi. Non è più un agente di prima scelta. Altri agenti anticonvulsivanti disponibili presentano meno effetti collaterali gravi.

Il gabapentin è comunemente usato per il dolore neuropatico ed è stato revisionato sistematicamente [465]. Gli effetti collaterali sono comuni, in particolare sonnolenza, vertigini ed edema periferico. Per livelli più elevati di dose, si dovrebbe fare riferimento ai formulari locali e ai medici dovrebbe essere raccomandato di non superare regolarmente 2,4 g die (più comunemente tre volte al giorno). Uno studio sulle donne con CPP ha suggerito che il gabapentin da solo o in combinazione con amitriptilina fornisce una migliore analgesia rispetto alla amitriptilina da sola [466]. Uno studio pilota più recente suggerisce che il gabapentin è efficace e tollerabile; è necessario uno studio più ampio per fornire un risultato definitivo [467].

Il pregabalin è un neuromodulatore comunemente usato con buone prove di efficacia in alcune condizioni neuropatiche ma l'NNT varia a seconda della condizione [468]. La dose efficace è nell'intervallo da 300 a 600 mg die. La stessa revisione sistematica ha rilevato che è improbabile che dosi inferiori a 150 mg die diano benefici. Una revisione per la sindrome del dolore pelvico cronico (prostata) ha trovato solo uno studio esaminabile che non mostra nel complesso un miglioramento dei sintomi ma suggerisce che i sintomi individuali possono migliorare (per esempio dolore, qualità della vita) e gli effetti collaterali erano comuni dimostrando la necessità di ulteriori studi approfonditi [389]. Come con il gabapentin, gli effetti collaterali sono comuni e non viene tollerato bene dai pazienti. È richiesta una valutazione formale dell'efficacia contro gli effetti collaterali per determinare il trattamento a lungo termine. Altri anticonvulsivanti sono disponibili ma non comunemente usati per gestire il dolore. Altri agenti possono essere utilizzati nel management del dolore neuropatico, ma sono meglio amministrati solo da specialisti nella gestione del dolore. Tendono a essere considerati quando le opzioni standard sono state esaurite. Come tutti i buoni trattamenti del dolore, vengono utilizzati come parte di un piano di gestione multidimensionale completo.

Oppioidi

Gli oppioidi sono usati per il dolore cronico non maligno e possono essere utili per un piccolo numero di pazienti. Spesso i pazienti smettono di assumere oppioidi orali a causa di effetti collaterali o insufficiente efficacia analgesica [469]. Dovrebbero solo essere utilizzati in combinazione con un piano di gestione con consultazione tra medici esperti nel loro utilizzo. Si suggerisce di coinvolgere un'unità di gestione del dolore.

Ci sono linee guida ben stabilite per l'uso di oppioidi nella gestione del dolore che ne considerano i rischi potenziali [470]. Sono disponibili anche informazioni online per i pazienti [470]. Opioids Aware è una risorsa web-based per pazienti e operatori sanitari, prodotta congiuntamente dalla Facoltà di Medicina del dolore del Royal College of Anesthetists e dal Public Health England, per sostenere la prescrizione di farmaci oppioidi per il dolore. <http://www.rcoa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware/>. Ci sono diversi agenti disponibili. Possono essere suddivisi in deboli (per es. codeina, diidrocodeina e tramadolo) o oppioidi forti (per es. morfina, ossicodone, fentanil e idromorfone). La somministrazione orale è preferibile, ma se mal tollerata, una via percutanea (patch) può avere vantaggi. Gli approcci più invasivi sono meno comunemente usati e sono più tipici all'interno delle unità specializzate. Gli effetti collaterali sono comuni, tra cui stitichezza, nausea, riduzione della qualità della vita, tolleranza agli oppioidi, effetti ormonali e immunologici, cambiamenti psicologici e necessità di intervento.

C'è una crescente comprensione dell'iperalgia indotta da oppioidi; in una situazione in cui i pazienti assumono oppioidi, paradossalmente, diventano più sensibile agli stimoli dolorosi [470]. Questa è un'altra ragione per usare questi farmaci in modo controllato per la gestione a lungo termine del dolore non maligno.

La morfina è l'oppiaceo standard con cui molti medici hanno familiarità. L'obiettivo è usare una preparazione a rilascio lento o sostenuto a partire da una dose bassa e titolare la dose ogni tre giorni per settimana per il miglioramento sia della funzionalità che del dolore. Anche gli effetti collaterali dovrebbero essere monitorati e gestiti di conseguenza. Particolare attenzione dovrebbe essere rivolta alla gestione della stitichezza.

Esiste una varietà di altri agenti disponibili e alcuni sono menzionati qui sotto:

Il **fentanil transdermico** può essere preso in considerazione quando i preparati orali sono soggetti a restrizioni (per esempio ileostomia). Potrebbe anche essere utile quando ci sono intollerabili effetti collaterali da altri oppioidi.

Il **metadone** ha una lunga tradizione di uso come oppiaceo. C'è un vantaggio teorico con il suo N-metile che ha attività antagonista del recettore D-aspartato (NMDA). Questo può essere rilevante nel dolore neuropatico [471].

L'**ossicodone** può avere maggiore efficacia della morfina in alcune situazioni, come gli stati iperalgesici incluso il dolore viscerale [472].

Il **tramadolo** è un analgesico consolidato con doppi effetti sui recettori oppioidi e sul rilascio di serotonina. Più recentemente, il tapentadolo è stato rilasciato con azione oppioide e inibizione del re-uptake della noradrenalina. È troppo presto per valutare il suo valore reale nell'armamentario per la gestione del dolore.

5.3 – Gestione chirurgica

5.3.1 – Chirurgia

Sindrome del dolore alla vescica (BPS)

Distensione della vescica

Nonostante la idrodistensione della vescica sia pratica comune nel trattamento della BPS, non esistono evidenze scientifiche rilevanti. Può essere considerata parte della valutazione diagnostica, ma con un ruolo terapeutico limitato.

Idrodistensione e tossina botulinica di tipo A

La tossina botulinica di tipo A può avere un effetto antinocicettivo sulle fibre afferenti alla vescica, producendo miglioramenti sintomatici e urodinamici [124]. È stato confrontato il trattamento con idrodistensione e idrodistensione con l'uso del BTX-A intravesicale [473]. C'è stato un miglioramento sintomatico in tutti i pazienti. Però, nel gruppo di sola idrodistensione, il 70% è tornato ai sintomi precedenti dopo un mese, mentre nei pazienti trattati con BTX-A, il punteggio VAS e la capacità funzionale e cistometrica della vescica sono migliorati dopo tre mesi. L'iniezione trigonale di tossina botulinica di tipo A sembra essere efficace e di lunga durata, come riportato dall'87% dei pazienti che hanno mostrato un miglioramento dopo tre mesi di follow-up [474]. Oltre il 50% ha riportato un beneficio continuato nove mesi dopo il primo trattamento. Quando è stato necessario un nuovo trattamento, sono stati ottenuti risultati simili. Gli autori hanno concluso che questo trattamento è sicuro, efficace e può essere ripetuto. Gli effetti negativi della somministrazione di BTX-A per BPS/IC erano significativamente minori che per la sindrome della vescica iperattiva, vale a dire nell'aumento dei volumi residui post-vuoto e diminuzione dell'efficienza di svuotamento [475]. Recenti RCT hanno confermato i benefici e la lunga efficacia di BTX-A [476-479]. Il panel delle linee guida dell'American Urological Association (AUA) è stato recentemente aggiornato ponendo il trattamento con BTX-A dalla quinta alla quarta linea [480].

Resezione transuretrale (TUR), coagulazione e laser

La distruzione endourologica del tessuto vescicale ha lo scopo di eliminare le lesioni uroteliali, per lo più lesioni di Hunner. Negli anni '70 la resezione e la folgorazione sono state spesso utilizzate per ottenere sollievo dai sintomi [481, 482]. Il miglioramento prolungato del dolore è stato descritto per l'ablazione laser transuretrale [483].

Chirurgia aperta per la BPS

La sindrome del dolore alla vescica è benigna e non mortale, quindi le procedure operative si classificano per algoritmo terapeutico. Non ci sono prove che allevino il dolore. La chirurgia per BPS refrattaria è appropriata solo come ultima risorsa per i pazienti con malattia refrattaria allo stadio terminale. La chirurgia maggiore dovrebbe essere preceduta da approfondita valutazione pre-operatoria, con particolare attenzione alla determinazione della localizzazione e del sottotipo di malattia. Se la chirurgia viene presa in considerazione, il consiglio del panel è di indirizzare il paziente verso un centro specializzato con esperienza nella gestione di CPP con un approccio di team multidisciplinare.

Quattro tecniche principali sono di uso comune:

1. **Diversione urinaria senza cistectomia.** Già nel 1967, fu riportato che l'ingrandimento della vescica senza rimozione del tessuto malato non era appropriata [484]. La letteratura in questo senso è scarsa [121, 485].
2. **La cistectomia sovra-trigonale con successivo aumento delle dimensioni della vescica** rappresenta la migliore tecnica chirurgica per preservare la continenza. Vari segmenti intestinali sono stati usati per l'accrescimento sovra-trigonale [486-488].
3. **Cistectomia sub-trigonale.** La resezione sub-trigonale ha il potenziale di rimuovere il trigono vescicale come possibile sito della malattia, ma al costo di richiedere il re-impianto ureterale. La malattia trigonale è riportata nel 50% dei pazienti e il fallimento chirurgico è spesso stato associato alla mancata resezione del trigono [489]. Al contrario, un altro studio [490] ha riportato che sei pazienti su diciassette erano completamente guariti dalla resezione sovra-trigonale [489]. Un recente studio su donne sottoposte a cistectomia e confezionamento di neovescica ileale ortotopica ha dimostrato sollievo dal dolore in tutte le pazienti, ma solo una ha riacquisito una attività sessuale normale [491].
4. **La cistectomia con formazione di un condotto ileale** è ancora al primo posto negli attuali trend di pratica negli Stati Uniti per la chirurgia nella BPS [492]. Per ragioni estetiche, è preferibile la diversione, in particolare nei pazienti più giovani. Dopo l'incremento della vescica ortotopica, in particolare quando si rimuove il trigono, lo svuotamento può essere incompleto e richiedere auto-cateterizzazione intermittente. I pazienti che considerano queste procedure devono essere in grado di eseguire, accettare e tollerare l'autocateterismo. Per i pazienti con BPS che sviluppano dolore ricorrente nella vescica o nella sacca vescicale aumentata dopo enterocistoplastica o deviazione urinaria, viene raccomandata la tubularizzazione di un segmento intestinale precedentemente usato per formare un condotto urinario [493]. È importante notare che, dopo ileocistoplastica, sono state riportate gravidanze con successivo taglio cesareo del segmento inferiore [493, 494].

Sindrome del dolore prostatico (PPS)

Non ci sono evidenze per la gestione chirurgica, compresa l'incisione transuretrale del collo vescicale, la resezione radicale transuretrale della prostata o la prostatectomia radicale nella gestione cronica del dolore nei pazienti con PPS. Recentemente, è stato pubblicato un grande RCT cinese di circoncisione combinata ad una tripla terapia orale (ciprofloxacina, ibuprofene, tamsulosina) VS la sola terapia orale per pazienti con PPS (totale n = 774) [495]. Si ipotizza che possa esserci qualche interazione immunologica attraverso l'antigene patogeno che presenta cellule nel prepuzio con cellule T CD4 + che causano autoimmunità alla prostata. È stato riportato un miglioramento del punteggio totale NIH-CPSI a dodici settimane. Tuttavia, nonostante una

grande coorte, i risultati dello studio sono discutibili a causa delle deboli basi teoriche e un potenziale effetto placebo. Inoltre, non è stata segnalata alcuna efficacia a lungo termine. Prima di avere un impatto sulle raccomandazioni, i risultati di questo studio devono essere confermati indipendentemente e l'effetto del trattamento deve persistere.

Sindrome del dolore testicolare

La denervazione microscopica può essere offerta a pazienti con dolore testicolare. In uno studio con un follow-up a lungo termine, i pazienti che hanno avuto un risultato positivo sul blocco del funicolo spermatico sono risultati avere un buon esito anche dopo denervazione [496].

Sindrome cronica da dolore anale e addominale

La sindrome del dolore anale cronico dopo procedure di sutura, come emorroidopessi (PPH) o resezione rettale transanale (STARR), può rispondere all'asportazione dei punti cicatrizzati come mostrato in 21 pazienti con un miglioramento generale del dolore nell'85,7% dei soggetti sottoposti a chirurgia per escissione dei punti cicatrizzati [497]. Un'asportazione precoce dei punti cicatrizzati prima di 3-6 mesi dopo l'esordio del dolore è stata associata ad un miglioramento del dolore. La adesiolisi è ancora in discussione nella gestione del dolore dopo laparotomia / laparoscopia per l'indicazione di diversi interventi chirurgici nel bacino e nell'addome. Uno studio recente ha dimostrato che la adesiolisi è associata a un aumentato del rischio di complicanze operatorie, operazioni aggiuntive e aumento dei costi sanitari rispetto alla sola laparoscopia [498].

Sindrome del dolore uretrale

Non esiste un trattamento specifico che possa essere consigliato. La gestione dovrebbe essere multidisciplinare e multimodale [499]. La terapia laser della regione trigonale può essere un trattamento specifico. Uno studio che confronta due forme di il laser ha riportato buoni risultati, ma non è stato studiato con il trattamento sham [500]. La maggior parte delle pubblicazioni sul trattamento della sindrome del dolore uretrale è su base psicologica [189].

Presunte aderenze intra-addominali

Nei pazienti ginecologici con CPP e presunte aderenze, non vi è consenso sul fatto che la adesiolisi deve essere eseguita per migliorare il dolore [501, 502]. L'intervento estensivo per l'endometriosi è impegnativo ed è ancora considerato controverso [503, 504]. Nei pazienti con adenomiosi, l'unica chirurgia curativa è l'isterectomia, ma i pazienti possono trarre beneficio dalla terapia ormonale e degli analgesici (vedere 5.2.1).

Nevralgia del pudendo e chirurgia

La decompressione di un nervo intrappolato o danneggiato è un approccio di routine e probabilmente dovrebbe applicarsi al nervo pudendo come si applica a tutti gli altri nervi. Ci sono diversi approcci e la scelta probabilmente dipende dalla natura della patologia. L'approccio più tradizionale è quello transgluteo; un approccio transperineale può però essere un'alternativa, in particolare se si pensa che il danno nervoso sia correlato a una precedente chirurgia pelvica [196, 263, 505-509]. Attualmente, c'è solo uno studio prospettico randomizzato [507] che suggerisce che, qualora il dolore durasse per meno di sei anni, il 66% dei pazienti mostrerà un miglioramento con la chirurgia (rispetto al 40% se il dolore è presente da più di sei anni). La chirurgia non è la migliore alternativa per tutti i pazienti. Sebbene la maggior parte dei pazienti è soddisfatta di aver subito un intervento chirurgico, molti hanno ancora sintomi che hanno bisogno di gestione.

5.3.2 – Neuromodulazione

Il ruolo della neuromodulazione nella gestione del dolore pelvico dovrebbe essere preso in considerazione solo da specialisti. Queste tecniche vengono utilizzate solo come parte di un piano di gestione più ampio e

richiedono un follow-up regolare. La ricerca di base si sta sviluppando e le tecniche si stanno ampliando (per esempio, la stimolazione del midollo spinale (SCS), stimolazione della radice sacrale, stimolazione del ganglio della radice dorsale o stimolazione del nervo periferico). Queste sono tecniche di intervento costose per pazienti refrattari ad altre terapie. Pertanto, è inappropriato fornire una revisione dettagliata delle pubblicazioni presenti. Nel Regno Unito, sono state pubblicate delle linee guida per SCS nel dolore neuropatico [510]. Questa guida suggerisce un periodo di prova della stimolazione prima della piena attuazione. La neuromodulazione sta ancora trovando il suo ruolo nella gestione del dolore pelvico. Ci sono dati provenienti da piccoli casi o studi pilota, ma è richiesta una ricerca più dettagliata [511]. Il suo ruolo nell'incontinenza vescicale e fecale iperattiva è più robusto ma limitato al dolore.

Sindrome del dolore alla vescica

Un confronto tra neuromodulazione sacrale (SNM) e stimolazione del nervo pudendo (PNS) ha mostrato un miglioramento dei sintomi nel 59% dei pazienti con PNS vs 44% con SNM. La maggior parte dei pazienti che hanno sperimentato l'elettrodo sia sacrale che pudendo ha scelto PNS. Il follow-up ha mostrato miglioramenti marcati nelle variabili di svuotamento e nei questionari dei sintomi validati. Oltre il 90% dei pazienti trattati con neuromodulazione ha dichiarato che subirebbe di nuovo l'impianto [512]. I risultati a lungo termine sono stati verificati in un protocollo retrospettivo su pazienti studiati dal 1994 al 2008 [513]. L'impianto SNM permanente è stato eseguito in pazienti che mostravano almeno il 50% di miglioramento dei sintomi con un test di valutazione del nervo periferico temporaneo [513]. Il follow-up mediano è stato 61,5 mesi. Il buon successo a lungo termine di SNM è stato osservato nel 72% dei casi, con un tasso di espianto del 28%. Una bassa percentuale di successo (54% dei pazienti falliti) è stato il motivo più frequente per l'espianto. In uno studio su donne sottoposte a impianto permanente di dispositivi dal 2002 al 2004 [465], le medie pre-postoperatoria degli score del dolore pelvico erano $21,61 \pm 8,6 / 9,22 \pm 6,6$. I punteggi VAS erano $6,5 \pm 2,9 / 2,4 \pm 1,1$. Il follow-up medio è stato di $86 \pm 9,8$ mesi. La neuromodulazione sacrale ha mostrato un miglioramento adeguato per i sintomi del BPS refrattario. Il tasso di reintervento era del 25%.

Nevralgia del pudendo

La nevralgia del pudendo rappresenta una lesione del nervo periferico e come tale dovrebbe rispondere alla neuromodulazione dei generatori di impulsi impiantati. Tuttavia, è importante che la stimolazione venga applicata nello stesso sito di in cui viene percepito il dolore. La stimolazione del midollo spinale (SCS) può essere efficace per le afferenze toraco-lombari. Tuttavia, è difficile ottenere una stimolazione appropriata da SCS per i nervi sacrali incluso il pudendo. C'è un limite di esperienza con la stimolazione della radice sacrale e come risultato la stimolazione per la nevralgia del pudendo dovrebbe essere intrapresa solo in centri specializzati e in centri che possono fornire assistenza multidisciplinare [514-517].

Sindrome del dolore anale cronico

In una larga coorte di 170 pazienti con dolore anorettale funzionale afferenti al St. Mark's Hospital (Harrow, Middlesex, Regno Unito) la stimolazione del nervo sacrale è stata utilizzata in tre pazienti (due migliorati), mentre era il biofeedback la modalità più utilizzata con la più grande efficacia in pazienti con disfunzione defecatoria (29 pazienti, 17 migliorati) [451]. È stato riportato che la neuromodulazione sacrale è in qualche modo benefica in due studi non controllati, che mostrano miglioramenti in circa la metà dei pazienti [518, 519]. Martellucci et al. hanno valutato la neuromodulazione sacrale in 27 pazienti, compresi 18 pazienti con precedente chirurgia pelvica. Sedici pazienti (59%) hanno risposto ai test e hanno avuto un impianto definitivo con follow-up a lungo termine di 37 mesi con risposta mantenuta, mentre nessun paziente dopo l'intervento chirurgico ha risposto alla neuromodulazione [519]. La neuromodulazione sacrale può essere una scelta nei pazienti con CPP che non hanno risposto al biofeedback e alla terapia farmacologica. Il PTNS meno invasivo è stato testato in dodici donne con CPP con una durata di almeno sei mesi e ha mostrato un miglioramento nel dolore, nella qualità della vita e nella vita sessuale [520]. Nessun gruppo di controllo "sham" o SNM o PTNS

è stato utilizzato in nessuno degli studi citati, fatto che limita il loro valore in quanto un importante effetto placebo non può essere escluso.

5.3.3 – Blocchi nervosi

I blocchi nervosi per la gestione del dolore sono di solito eseguiti da specialisti in medicina del dolore come parte di un più ampio piano di gestione [66]. Possono avere un ruolo diagnostico o terapeutico. I libri di testo sono stati scritti su soggetti e professionisti che li usano e dovrebbero essere adeguatamente istruiti nella scelta del paziente, nelle indicazioni, nei rischi e nei benefici. Molti di questi interventi richiedono anche comprensione e competenza nell'uso delle tecniche di imaging per poter eseguire i blocchi con precisione. I blocchi diagnostici possono essere difficili da interpretare a causa dei complessi meccanismi alla base della condizione dolorosa o della sindrome. Un beneficio prolungato ma limitato può portare all'utilizzo di procedure più permanenti (ad es. procedure a radiofrequenza). C'è una debole base di prove su questi interventi per la gestione del dolore cronico non maligno [521].

Nevralgia del pudendo

Il ruolo delle iniezioni può essere duplice. In primo luogo, un'iniezione di anestetico locale e steroide alla rilevazione del danno ai nervi può produrre un'azione terapeutica. Le possibili ragioni di questo effetto sono legate al fatto che gli steroidi possono ridurre qualsiasi infiammazione e gonfiore nel sito di irritazione nervosa, ma anche perché gli steroidi possono bloccare i canali del sodio e ridurre l'infiammazione dal nervo [522]. Tuttavia, un recente lavoro di Labat et al. sfida questo concetto [523]. Il secondo vantaggio possibile è diagnostico. È già stato indicato che quando il nervo pudendo è lesionato ci sono diversi siti in cui ciò può accadere. Il blocco differenziale del nervo pudendo aiuta a fornire informazioni in relazione al sito in cui il nervo può essere intrappolato [261-271].

L'infiltrazione della borsa ischiatica richiede l'uso di uno stimolatore / localizzatore nervoso. Possono essere valutati sia endpoint motori (contrazione anale) che sensoriali. L'endpoint anatomico può essere localizzato mediante fluoroscopia, guida CT, o l'uso degli US, che evitano qualsiasi radiazione, mentre la guida CT comporta una quantità significativa di radiazioni. Attualmente, la fluoroscopia è probabilmente la tecnica di imaging più frequentemente utilizzata perché prontamente disponibile alla maggior parte degli anestesisti che eseguono il blocco. A oggi, l'infiltrazione del nervo pudendo all'interno del canale di Alcock è principalmente intrapresa con l'uso di CT. Oltre l'iniezione intorno al nervo pudendo, può essere eseguito il blocco specifico di altri nervi derivanti dalla pelvi. Anche la stimolazione a radiofrequenza pulsata è stata suggerita come trattamento [524].

5.4 – Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni: gestione

5.4.1 – Gestione della PPS

Riassunto delle evidenze	LE
Il trattamento fenotipicamente diretto può migliorare il successo della terapia	3
Gli α -bloccanti hanno un effetto moderato per quanto riguarda il dolore e i punteggi degli score della qualità della vita nella PPS	1a
La terapia antimicrobica ha un effetto moderato sul dolore, sulla minzione e sui punteggi degli score della qualità della vita nella PPS.	1a
I FANS hanno un moderato effetto sulla PPS	1a

La fitoterapia ha alcuni effetti benefici sul dolore ed offre una risposta al trattamento generale favorevole nella PPS	1a
Il pentosano polisolfato migliora la valutazione globale e i punteggi degli score della qualità della vita nella PPS	1b
Non ci sono dati sufficienti sull'efficacia dei rilassanti muscolari nella PPS	2b
Pregabalin non è efficace nel trattamento della PPS	1b
L'iniezione di BTX-A nel pavimento pelvico (o nella prostata) può avere un effetto modesto nella PPS	2b
L'agopuntura può avere un effetto nel miglioramento dei sintomi e della qualità della vita	1a
La stimolazione del nervo tibiale posteriore è probabilmente efficace per il trattamento della PPS.	1b
La terapia extracorporea a onde d'urto è probabilmente efficace a breve termine	1b
Non ci sono dati sufficienti a supporto dell'uso di altri trattamenti chirurgici, come l'incisione transuretrale del collo vescicale, la resezione transuretrale della prostata o la prostatectomia radicale nei pazienti con PPS	3
La terapia cognitivo-comportamentale progettata per la PPS può migliorare il dolore e la qualità della vita	3

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Offrire opzioni di trattamento multimodali e fenotipicamente dirette per la sindrome del dolore alla prostata (PPS)	Debole
Utilizzare una terapia antimicrobica (chinoloni o tetracicline) per un minimo di sei settimane in pazienti naïve al trattamento con una durata di SPA inferiore a un anno	Forte
Utilizzare α -bloccanti per i pazienti con una durata di PPS inferiore a un anno.	Forte
Considerare il pentosano polisolfato orale ad alte dosi nella PPS	Debole
Considerare l'agopuntura nella PPS	Forte
Considerare farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nella PPS, ma gli effetti collaterali a lungo termine devono essere considerati	Debole

5.4.2 – Gestione della BPS

Riassunto delle evidenze	LE
Non ci sono dati sufficienti per l'uso a lungo termine di corticosteroidi	3
Esistono dati limitati sull'efficacia della cimetidina nella BPS	2b
L'amitriptilina è efficace per il dolore e per i sintomi correlati alla BPS	1b
Il pentosano polisolfato orale è efficace per il dolore e i sintomi correlati alla BPS	1a
Il pentosano polisolfato orale somministrato insieme all'eparina sottocutanea è efficace per il dolore e per i sintomi correlati alla BPS, in particolare per quei pazienti che inizialmente rispondono male al pentosano polisolfato da solo	1b
La lidocaina intravescicale somministrata insieme al bicarbonato di sodio è efficace nel breve termine	1b

Il pentosano polisolfato intravesicale è efficace, basandosi su dati limitati, e può migliorare il trattamento orale	1b
Esistono dati limitati sull'efficacia dell'eparina intravesicale	3
Il condroitin solfato intravesicale può essere efficace	2b
Non ci sono dati sufficienti per l'uso della distensione della vescica come intervento terapeutico.	3
L'idrodistensione insieme alla somministrazione di BTX-A è superiore alla sola idrodistensione	1b
BCG intravesicale non è efficace nella BPS	1b
La resezione transuretrale (coagulazione e laser) può essere efficace nella BPS di tipo 3 C	3
La neuromodulazione sacrale può essere efficace nella BPS	3
La stimolazione del nervo pudendo è superiore a SNM per il trattamento della BPS	1b
L'eliminazione di alcuni cibi e bevande può ridurre i sintomi	3
L'esito della cistectomia nella BPS è variabile	3

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Offrire una terapia orientata al fenotipo per il trattamento della sindrome del dolore alla vescica (BPS)	Forte
Considerare sempre l'offerta di tecniche multimodali comportamentali, fisiche e psicologiche a fianco di trattamenti orali o invasivi nella BPS	Forte
Somministrare amitriptilina per il trattamento di BPS	Forte
Considerare il pentosan polisolfato orale per il trattamento della BPS	Forte
Considerare il pentosan polisolfato orale più eparina sottocutanea in pazienti con bassa risposta al pentosano polisolfato da solo	Debole
Somministrare la lidocaina intravesicale più bicarbonato di sodio prima di metodi più invasivi	Debole
Somministrare pentosan polisolfato intravesicale prima di un trattamento più invasivo da solo o in combinazione con pentosan polisolfato orale	Forte
Somministrare un'iniezione sottomucosa di tossina botulinica di tipo A (BTX-A) più l'idrodistensione se le terapie di instillazione intravesicale hanno fallito	Forte
Intraprendere la chirurgia ablativa dell'organo come ultima risorsa e solo da esperti di BPS	Forte
Considerare l'acido ialuronico intravesicale prima di misure più invasive	Debole
Considerare condroitin solfato intravesicale prima di misure più invasive	Debole
Considerare resezione transuretrale (o coagulazione o laser) delle lesioni della vescica, ma solo nel tipo BPS 3 C	Forte
Considerare neuromodulazione prima di interventi più invasivi	Debole
Offrire consigli dietetici	Debole
Considerare eparina endovesicale prima di misure più invasive da sole o in combinazione con altri trattamenti	Debole

Considerare l'iniezione trigonale e nella parete intravesicale di BTX-A se le altre terapie hanno fallito	Forte
Non raccomandare corticosteroidi per il trattamento a lungo termine	Forte
Non usare la distensione della vescica come trattamento della BPS	Debole

5.4.3 – Gestione della sindrome del dolore scrotale

Riassunto delle evidenze	LE
La denervazione microchirurgica del funicolo spermatico è una terapia efficace per la sindrome del dolore scrotale	2b
La vaso-vasostomia è efficace nel dolore post-vasectomia	2b

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Informare il paziente sul rischio di dolore post-vasectomia durante la pianificazione della vasectomia paziente	Forte
Aprire invece di riparare l'ernia inguinale in laparoscopia, per ridurre il rischio di dolore scrotale	Forte
Nei pazienti con dolore ai testicoli che migliorano dopo blocco spermatico, considerare la denervazione microchirurgica del funicolo spermatico	Debole

5.4.4 – Gestione della sindrome del dolore uretrale

Riassunto delle evidenze	LE
Non ci sono specifici trattamenti per la sindrome del dolore uretrale	4

5.4.5 – Gestione degli aspetti ginecologici della sindrome del dolore pelvico

Riassunto delle evidenze	LE
Le opzioni terapeutiche, tra cui la farmacoterapia e la chirurgia, possono essere utilizzate efficacemente per l'endometriosi	1b
Il trattamento psicologico (CBT o psicoterapia di supporto) può migliorare il dolore, la vita sessuale e la funzione emozionale nella sindrome del dolore vaginale e vulvare	1b
Tutte le altre condizioni ginecologiche (tra cui dismenorrea, danno ostetrico, prolasso di organi pelvici e malignità ginecologica) possono essere trattati efficacemente usando la farmacoterapia	3

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Coinvolgere un ginecologo per fornire opzioni terapeutiche come la terapia ormonale o chirurgia in stati patologici ben definiti	Forte
Fornire un approccio multidisciplinare alla gestione del dolore negli stati patologici persistenti	Forte

5.4.6 – Gestione della sindrome del dolore anorettale

Riassunto delle evidenze	LE
Il biofeedback è il trattamento migliore per la sindrome del dolore anale cronico	1a
La stimolazione elettrogalvanica è meno efficace del biofeedback	1b
La tossina botulinica di tipo A è efficace	1b
La stimolazione percutanea del nervo tibiale è efficace nel dolore anale	3
La neuromodulazione sacrale è efficace nel dolore anale	3
Il salbutamolo per via inalatoria è efficace nella sindrome del dolore anale cronico intermittente	3

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Intraprendere un trattamento di biofeedback in pazienti con dolore anale cronico	Forte
Considerare l'uso della tossina botulinica di tipo A e la stimolazione elettrogalvanica nella sindrome del dolore anale cronico	Forte
Considerare la stimolazione percutanea del nervo tibiale nella sindrome del dolore anale cronico	Debole
Considerare la neuromodulazione sacrale nella sindrome del dolore anale cronico	Debole
Considerare il salbutamolo inalato nella sindrome del dolore anale cronico intermittente	Debole

5.4.7 – Gestione della nevralgia pudenda

Riassunto delle evidenze	LE
Ci sono multiple opzioni di trattamento con svariati livelli di evidenza scientifica	3

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Le linee guida nella gestione del dolore neuropatico sono ben stabilite. Usare approcci standard per la gestione del dolore neuropatico.	Forte

5.4.8 – Gestione degli aspetti sessuali nella CPP

Riassunto delle evidenze	LE
La terapia fisica del pavimento del muscolo pelvico potrebbe offrire un sollievo del dolore e una riduzione dei problemi sessuali	2b

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Offrire strategie comportamentali al paziente e al suo partner per ridurre le disfunzioni dei rapporti sessuali	Debole
Offrire una terapia muscolare del pavimento pelvico come parte del piano di trattamento per migliorare la qualità della vita e la funzione sessuale	Debole

5.4.9 – Gestione degli aspetti psicologici nella CPP

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Per la CPP con angoscia psicologica significativa, indurre il paziente a iniziare un trattamento psicologico orientato alla CPP	Forte

5.4.10 – Gestione della disfunzione del pavimento pelvico

Riassunto delle evidenze	LE
Il trattamento miofasciale è efficace	1b
Il biofeedback migliora l'esito della terapia miofasciale	1a

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Applicare il trattamento miofasciale come trattamento di prima linea	Debole
Offrire il biofeedback come terapia adiuvante per gli esercizi muscolari, nei pazienti con dolore anale dovuto a un pavimento pelvico iperattivo	Forte

5.4.11 – Gestione del dolore urogenitale cronico/non acuto da oppioidi

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Prescrivere il trattamento con oppioidi, dopo la valutazione multidisciplinare e solo dopo che gli altri trattamenti sono stati provati e si sono dimostrati inefficaci	Forte
La decisione di iniziare la terapia oppioide a lungo termine dovrebbe essere presa in modo appropriato da uno specialista esperto dopo consultazione con il paziente e il suo medico di famiglia	Forte
Dove c'è una storia o il sospetto di abuso di droghe, coinvolgere uno psichiatra o uno psicologo con un interesse per la gestione del dolore e la tossicodipendenza	Forte

6. VALUTAZIONE DEI RISULTATI DEI TRATTAMENTI

6.1 – Valutazione del trattamento

Per i pazienti con dolore viscerale cronico, una visita dal clinico è importante perché possono porre domande, discutere su come il percorso sta andando e avere del tempo con il caregiver che comprende la natura del loro dolore. La prima valutazione dovrebbe avvenire dopo circa sei settimane per vedere se il trattamento ha avuto successo o no. Se necessari, possono essere fatti adattamenti e deve essere pianificata una successiva valutazione.

6.1.1 – Il trattamento non è risultato efficace

6.1.1.1 – Trattamenti alternativi

Nei casi in cui il trattamento iniziato non ha avuto effetti sufficienti, si consiglia un approccio alternativo. La prima cosa da fare è una valutazione approfondita dell'aderenza dei pazienti o degli operatori sanitari al trattamento che è stato iniziato. Bisogna chiedere al paziente se ha preso il farmaco secondo la prescrizione, se ci sono stati effetti collaterali o se ci sono stati cambiamenti nel dolore e nella funzionalità. Potrebbe aiutare un aggiustamento dei farmaci o degli schemi di dosaggio. Un altro aspetto importante è la lettura dei rapporti di altri caregivers come il fisioterapista e lo psicologo. La terapia è stata seguita fino alla fine, quale era l'opinione del terapeuta riguardo ai cambiamenti che sono stati osservati? Nei casi in cui le sedute siano state concluse dal paziente, chiedere al paziente perché è stata presa quella decisione. Verificare se il paziente ha compreso la motivazione alla base dell'interruzione prematura della terapia.

6.1.1.2 – Invio ad un altro centro di assistenza

Se i pazienti e i medici giungono alla conclusione che nessuna delle terapie somministrate ha mostrato un effetto sufficiente, allora si consiglia l'invio a un nuovo centro di assistenza. Sfortunatamente, la terminologia usata per descrivere la natura e il livello di specializzazione dei centri che forniscono assistenza specialistica per i pazienti con dolore viscerale non è standardizzata. Ciò non facilita gli schemi di riferimento. Si consiglia di indirizzare i pazienti presso un centro che lavora con un team multidisciplinare e riconosciuto a livello nazionale come specializzato nel dolore pelvico. Questo genere di centro rivaluterà ciò che è stato fatto e, quando disponibile, fornirà assistenza specializzata.

6.1.1.3 – Autogestione e assistenza condivisa

I pazienti che si trovano di fronte ad una diagnosi di CPP, per i quali non è disponibile un'opzione terapeutica specifica, dovranno convivere con il loro dolore. Avranno bisogno di gestire il loro dolore, nel senso che dovranno trovare un modo per affrontare l'impatto del loro dolore sulle attività quotidiane in tutti i campi della vita. Programmi psicologici in questo senso dovrebbe essere consigliati e potrebbe essere d'aiuto. Il paziente può anche beneficiare di cure condivise, il che significa che deve essere disponibile un caregiver per sostenere le strategie di autogestione. Insieme a questo caregiver, il paziente può ottimizzare e utilizzare le strategie di gestione.

6.1.2 – Il trattamento è risultato efficace

Nei casi in cui il trattamento è risultato efficace, il caregiver può prestare attenzione alla prevenzione della ricaduta. Se il paziente prova di nuovo lo stesso dolore, può essere utile iniziare nella fase precoce con le strategie di autogestione che lui / lei ha imparato durante il precedente trattamento. In tal modo si avranno le migliori possibilità di prevenire lo sviluppo di nuove sindromi da dolore pelvico.

7. REFERENZE

1. Fall, M., et al., EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain., in EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Presented at the 18th EAU Annual Congress Madrid 2003. 2003, European Association of Urology: Arnhem.
<https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/>
2. Fall, M., et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Eur Urol, 2004. 46: 681.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548433>
3. Fall, M., et al., EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain., in EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Presented at the 18th EAU Annual Congress Barcelona 2010. 2010, European Association of Urology: Arnhem.
<https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/>
4. Fall, M., et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Eur Urol, 2010. 57: 35.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733958>
5. Engeler, D.S., et al. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. Eur Urol, 2013. 64: 431.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684447>
6. McMahon, S.B., et al. Visceral pain. Br J Anaesth, 1995. 75: 132.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7577247>
7. Shoskes, D.A., et al. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. Urology, 2009. 73: 538.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118880>
8. Magri, V., et al. Use of the UPOINT chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome classification in European patient cohorts: sexual function domain improves correlations. J Urol, 2010. 184: 2339.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952019>
9. Merskey, H., et al., Classification of Chronic Pain. 1994, Seattle.
<http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Classification-of-Chronic-Pain.pdf>
10. Krieger, J.N., et al. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA, 1999. 282: 236.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10422990>
11. van de Merwe, J.P., et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. Eur Urol, 2008. 53: 60.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17900797>
12. Longstreth, G.F., et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology, 2006. 130: 1480.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678561>
13. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? Bmj, 2008. 336: 995.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631>

14. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*, 2008. 336: 924.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
15. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
16. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *Bmj*, 2008. 336: 1049.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413>
17. Schneider M.P., et al. What are the benefits and harms of electrical neuromodulation vs best clinical practice or no treatment in chronic pelvic pain (CPP)?. PROSPERO: International prospective register of systematic reviews, 2017: CRD42017054893.
https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display_record.php?RecordID=54893
18. Breivik, H., et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 2006. 10: 287.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16095934>
19. Ayorinde, A.A., et al. Chronic pelvic pain in women of reproductive and post-reproductive age: a population-based study. *Eur J Pain*, 2017. 21: 445.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27634190>
20. Choung, R.S., et al. Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain: a population-based study. *J Clin Gastroenterol*, 2010. 44: 696.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20375730>
21. Fenton, B.W. Measuring quality of life in chronic pelvic pain syndrome. *Exp Rev Obstet Gynecol*, 2010. 5: 115.
[http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/eog.09.70?needAccess=true&";](http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/eog.09.70?needAccess=true&)
22. Baranowski, A.P. Chronic pelvic pain. *Best Practice and Research: Clini Gastroenterol*, 2009. 23: 593.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19647692>
23. Krieger, J., et al. Non-urological syndromes and severity of urological pain symptoms: Baseline evaluation of the national institutes of health multidisciplinary approach to pelvic pain study. *J Urol*, 2013. 1): e181.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/71031385>
24. Chuang, Y.C., et al. Increased risks of healthcare-seeking behaviors of anxiety, depression and insomnia among patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a nationwide population-based study. *Int Urol Nephrol*, 2015. 47: 275.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25577231>
25. Mulak, A., et al. Irritable bowel syndrome as an interdisciplinary clinical problem. *Adv Clin Exp Med*, 2008. 17: 667.
http://www.dbc.wroc.pl/Content/2600/1111_Mula.pdf

- 26.** Riedl, A., et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: A systematic analysis. *J Psychosom Res*, 2008. 64: 573.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18501257>
- 27.** Savidge, C.J., et al. Psychological aspects of chronic pelvic pain. *J Psychosom Res*, 1997. 42: 433.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9194016>
- 28.** Anda, R.F., et al. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2006. 256: 174.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16311898>
- 29.** Raphael, K.G. Childhood abuse and pain in adulthood: more than a modest relationship? *Clin J Pain*, 2005. 21: 371.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093741>
- 30.** Raphael, K.G., et al. Childhood victimization and pain in adulthood: a prospective investigation. *Pain*, 2001. 92: 283.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323150>
- 31.** Tunitsky, E., et al. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis in twin sisters. *J Urol*, 2012. 187: 148.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227820>
- 32.** Vehof, J., et al. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. *Pain*, 2014. 155: 1562.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879916>
- 33.** Roth, R.S., et al. Patient beliefs about pain diagnosis in chronic pelvic pain: relation to pain experience, mood and disability. *J Reprod Med*, 2011. 56: 123.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542529>
- 34.** Berman, S.M., et al. Reduced brainstem inhibition during anticipated pelvic visceral pain correlates with enhanced brain response to the visceral stimulus in women with irritable bowel syndrome. *J Neurosci*, 2008. 28: 349.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184777>
- 35.** Naliboff, B.D., et al. Clinical and Psychosocial Predictors of Urological Chronic Pelvic Pain Symptom Change in 1 Year: A Prospective Study from the MAPP Research Network. *J Urol*, 2017. 198: 848.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28528930>
- 36.** Bajaj, P., et al. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J Pain*, 2003. 4: 372.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622679>
- 37.** Berkley, K.J., et al. Don't dismiss dysmenorrhea! *Pain*, 2011. 152: 1940.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514053>
- 38.** Zondervan, K.T., et al. The community prevalence of chronic pelvic pain in women and associated illness behaviour. *Br J Gen Pract*, 2001. 51: 541.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11462313>

- 39.** Savidge, C.J., et al. Women's Perspectives on their Experiences of Chronic Pelvic Pain and Medical Care. *J Health Psychol*, 1998. 3: 103.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22021346>
- 40.** Price, J., et al. Attitudes of women with chronic pelvic pain to the gynaecological consultation: a qualitative study. *BJOG*, 2006. 113: 446.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489938>
- 41.** Fry, R.P., et al. Sociopsychological factors in chronic pelvic pain: a review. *J Psychosom Res*, 1997. 42: 1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9055210>
- 42.** Martin, C.E., et al. Catastrophizing: A predictor of persistent pain among women with endometriosis at 1 year. *Human Reproduction*, 2011. 26: 3078.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900393>
- 43.** Riegel, B., et al. Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric co-morbidity associated with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) in men - A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*, 2014. 77: 333.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25300538>
- 44.** Watkins, K.E., et al. Depressive disorders and panic attacks in women with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis: a population-based sample. *Gen Hosp Psychiatry*, 2011. 33: 143.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596207>
- 45.** Chung, S.D., et al. Association between chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and anxiety disorder: a population-based study. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 2013. 8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23691256>
- 46.** Latthe, P., et al. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ*, 2006. 332: 749.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16484239>
- 47.** Hilden, M., et al. A history of sexual abuse and health: a Nordic multicentre study. *BJOG*, 2004. 111: 1121.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383115>
- 48.** Lampe, A., et al. Chronic pelvic pain and previous sexual abuse. *Obstet Gynecol*, 2000. 96: 929.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11084180>
- 49.** Angst, J. Sexual problems in healthy and depressed persons. *Int Clin Psychopharmacol*, 1998. 13 Suppl 6: S1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728667>
- 50.** Leonard, L.M., et al. Sexual functioning in women reporting a history of child sexual abuse: review of the empirical literature and clinical implications. *Annu Rev Sex Res*, 2002. 13: 346.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12836736>
- 51.** McGowan, L., et al. Chronic pelvic pain: A meta-analytic review. *Psychol Health*, 1998. 13: 937.
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08870449808407441>

52. Roelofs, K., et al. Trauma and medically unexplained symptoms towards an integration of cognitive and neuro-biological accounts. *Clin Psychol Rev*, 2007. 27: 798.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17728032>
53. Walker, E.A., et al. Psychiatric diagnoses and sexual victimization in women with chronic pelvic pain. *Psychosomatics*, 1995. 36: 531.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7501783>
54. Nickel, J.C., et al. Childhood sexual trauma in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a case control study. *Can Urol Assoc J*, 2011. 5: 410.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154637>
55. Paras, M.L., et al. Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2009. 302: 550.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654389>
56. Campbell, R., et al. Gynecological health impact of sexual assault. *Res Nurs Health*, 2006. 29: 399.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16977640>
57. Leserman, J. Sexual abuse history: prevalence, health effects, mediators, and psychological treatment. *Psychosom Med*, 2005. 67: 906.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314595>
58. Hu, J.C., et al. The association of abuse and symptoms suggestive of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results from the Boston Area Community Health survey. *J Gen Intern Med*, 2007. 22: 1532.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17763912>
59. Linley, J.E., et al. Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. *Pflugers Arch*, 2010. 459: 657.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162302>
60. Nickel, J.C., et al. Prevalence and impact of bacteriuria and/or urinary tract infection in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 2010. 76: 799.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573386>
61. Tripp, D.A., et al. Sexual functioning, catastrophizing, depression, and pain, as predictors of quality of life in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 2009. 73: 987.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394494>
62. Tripp, D.A., et al. Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Pain*, 2006. 7: 697.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17018330>
63. Whitaker, L.H., et al. An Exploratory Study into Objective and Reported Characteristics of Neuropathic Pain in Women with Chronic Pelvic Pain. *PLoS One*, 2016. 11: e0151950.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27046128>
64. Kutch, J.J., et al. Altered resting state neuromotor connectivity in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A MAPP: Research Network Neuroimaging Study. *Neuroimage Clin*, 2015. 8: 493.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26106574>

- 65.** Abrams, P., et al. A new classification is needed for pelvic pain syndromes--are existing terminologies of spurious diagnostic authority bad for patients? *J Urol*, 2006. 175: 1989.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697782>
- 66.** Baranowski, A., et al., *Urogenital Pain in Clinical Practice*. 2008, New York.
- 67.** Baranowski, A.P., et al. Urogenital pain--time to accept a new approach to phenotyping and, as a consequence, management. *Eur Urol*, 2008. 53: 33.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17961909>
- 68.** Hanno, P., et al. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 191.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025029>
- 69.** Yoon, B.I., et al. Clinical courses following acute bacterial prostatitis. *Prostate Int*, 2013. 1: 89.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24223408>
- 70.** Giamberardino, M.A., et al. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models. *Pain*, 2010. 151: 307.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638177>
- 71.** Wesselmann, U., et al. Emerging Therapies and Novel Approaches to Visceral Pain. *Drug Discov Today Ther Strateg*, 2009. 6: 89.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21243067>
- 72.** Pezet, S., et al. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci*, 2006. 29: 507.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16776595>
- 73.** Cervero, F., et al. Understanding the signaling and transmission of visceral nociceptive events. *J Neurobiol*, 2004. 61: 45.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15362152>
- 74.** Kobayashi, H., et al. Mechanism of pain generation for endometriosis-associated pelvic pain. *Arch Gynecol Obstet*, 2014. 289: 13.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24121693>
- 75.** Langan, K.L., et al. Endometriosis: translation of molecular insights to management. *Minerva Endocrinol*, 2014. 39: 141.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25003227>
- 76.** Nazif, O., et al. Neural upregulation in interstitial cystitis. *Urology*, 2007. 69: 24.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17462476>
- 77.** Melzack, R., et al. Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci*, 2001. 933: 157.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000018>
- 78.** Fulbright, R.K., et al. Functional MR imaging of regional brain activation associated with the affective experience of pain. *AJR Am J Roentgenol*, 2001. 177: 1205.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11641204>

- 79.** Rygh, L.J., et al. Cellular memory in spinal nociceptive circuitry. *Scand J Psychol*, 2002. 43: 153.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12004953>
- 80.** Grace, V.M. Pitfalls of the medical paradigm in chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2000. 14: 525.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962640>
- 81.** Sharpe, M., et al. “Unexplained” somatic symptoms, functional syndromes, and somatization: do we need a paradigm shift? *Ann Intern Med*, 2001. 134: 926.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346330>
- 82.** Malykhina, A.P. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. *Neuroscience*, 2007. 149: 660.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920206>
- 83.** Sanford, M.T., et al. The role of environmental stress on lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol*, 2017. 27: 268.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376513>
- 84.** Binik, Y.M. The DSM diagnostic criteria for dyspareunia. *Arch Sex Behav*, 2010. 39: 292.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19830537>
- 85.** Farmer, M., et al. Psychology is from Mars, sexology is from Venus: can they meet on earth? *Canadian Psychology*, 2005. 46: 46.
<https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/psychology-is-from-mars-sexology-is-from-venus-can-they-meet-on-e>
- 86.** Bergeron, S., et al. Genital pain in women: Beyond interference with intercourse. *Pain*, 2011. 152: 1223.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324589>
- 87.** Davis, S.N., et al. Sexual dysfunction and pelvic pain in men: a male sexual pain disorder? *J Sex Marital Ther*, 2009. 35: 182.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19360518>
- 88.** Leserman, J., et al. Identification of diagnostic subtypes of chronic pelvic pain and how subtypes differ in health status and trauma history. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 195: 554.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769027>
- 89.** Meltzer-Brody, S., et al. Trauma and posttraumatic stress disorder in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*, 2007. 109: 902.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17400852>
- 90.** Iglesias-Rios, L., et al. Depression and Posttraumatic Stress Disorder Among Women with Vulvodynia: Evidence from the Population-Based Woman to Woman Health Study. *Journal of Women’s Health* (15409996), 2015. 24: 557.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25950702>
- 91.** Anderson, A.B., et al. Associations Between Penetration Cognitions, Genital Pain, and Sexual Well-being in Women with Provoked Vestibulodynia. *J Sex Med*, 2016. 13: 444.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26853045>

- 92.** Roth, R.S., et al. Psychological factors and chronic pelvic pain in women: a comparative study with women with chronic migraine headaches. *Health Care Women Int*, 2011. 32: 746.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767098>
- 93.** Souza, P.P., et al. Qualitative research as the basis for a biopsychosocial approach to women with chronic pelvic pain. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2011. 32: 165.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21919820>
- 94.** Berna, C., et al. Presence of mental imagery associated with chronic pelvic pain: a pilot study. *Pain Med*, 2011. 12: 1086.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21668746>
- 95.** Allaire, C., et al., History-taking, physical examination and psychological assessment. In: Jarrell JF, Vilos GJ (editors) *Consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain.*, in *J Obstet Gynaecol Can.* 2005. p. 869.
- 96.** Toye, F., et al. A meta-ethnography of patients' experiences of chronic pelvic pain: struggling to construct chronic pelvic pain as 'real'. *J Adv Nurs*, 2014. 70: 2713.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25081990>
- 97.** Dworkin, R.H., Core outcome measures for chronic pain trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 2005. 113: 9-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621359>
- 98.** Awad, S.A., et al. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. *Br J Urol*, 1998. 81: 569.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598629>
- 99.** Vecchiet, L., et al. Referred Muscle Pain: Clinical and Pathophysiologic Aspects. *Curr Rev Pain*, 1999. 3: 489.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10998708>
- 100.** Slocumb, J.C. Neurological factors in chronic pelvic pain: trigger points and the abdominal pelvic pain syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1984. 149: 536.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6234807>
- 101.** Barry, M.J., et al. Overlap of different urological symptom complexes in a racially and ethnically diverse, community-based population of men and women. *BJU Int*, 2008. 101: 45.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17868419>
- 102.** Roberts, R.O., et al. Low agreement between previous physician diagnosed prostatitis and national institutes of health chronic prostatitis symptom index pain measures. *J Urol*, 2004. 171: 279.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665894>
- 103.** Krieger, J.N., et al. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*, 2008. 31 Suppl 1: S85.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164907>
- 104.** Mehik, A., et al. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study. *BJU Int*, 2000. 86: 443.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971269>

- 105.** Bade, J.J., et al. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol*, 1995. 154: 2035.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971269>
- 106.** Burkman, R.T. Chronic pelvic pain of bladder origin: epidemiology, pathogenesis and quality of life. *J Reprod Med*, 2004. 49: 225.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15088860>
- 107.** Curhan, G.C., et al. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol*, 1999. 161: 549.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915446>
- 108.** Held, P., et al., Interstitial Cystitis. Epidemiology of interstitial cystitis. In: Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ, eds. 1990, Springer Verlag: London.
- 109.** Jones, C., et al. Prevalence of interstitial cystitis in the United States. *Proc Am Urol Ass J Urol*, 1994. 151 (Suppl). [No abstract available].
- 110.** Leppilahti, M., et al. Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol*, 2005. 174: 581.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006902>
- 111.** Oravisto, K.J. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn*, 1975. 64: 75.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/971677>
- 112.** Parsons, C.L., et al. Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology*, 2004. 64: 866.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533465>
- 113.** Roberts, R.O., et al. Incidence of physician-diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community-based study. *BJU Int*, 2003. 91: 181.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12581000>
- 114.** Temml, C., et al. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol*, 2007. 51: 803.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979286>
- 115.** Greenberg, E., et al. Transurethral resection of Hunner's ulcer. *J Urol*, 1974. 111: 764.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4830879>
- 116.** Hand, J.R. Interstitial cystitis; report of 223 cases (204 women and 19 men). *J Urol*, 1949. 61: 291.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18111850>
- 117.** Koziol, J.A. Epidemiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 1994. 21: 7.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284848>
- 118.** Berry, S.H., et al. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol*, 2011. 186: 540.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683389>

- 119.** Song, Y., et al. Prevalence and correlates of painful bladder syndrome symptoms in Fuzhou Chinese women. *Neurourol Urodyn*, 2009. 28: 22.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18671294>
- 120.** Koziol, J.A., et al. Discrimination between the ulcerous and the nonulcerous forms of interstitial cystitis by noninvasive findings. *J Urol*, 1996. 155: 87.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490906>
- 121.** Messing, E.M., et al. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology*, 1978. 12: 381.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/213864>
- 122.** Parsons, C. Interstitial cystitis: clinical manifestations and diagnostic criteria in over 200 cases. *Neurourol Urodyn*, 1990. 9.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nau.1930090302/full>
- 123.** Peeker, R., et al. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. *J Urol*, 2002. 167: 2470.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992059>
- 124.** Smith, C.P., et al. Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology*, 2004. 64: 871.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533466>
- 125.** Mattox, T.F. Interstitial cystitis in adolescents and children: a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2004. 17: 7.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15010032>
- 126.** Berghuis, J.P., et al. Psychological and physical factors involved in chronic idiopathic prostatitis. *J Psychosom Res*, 1996. 41: 313.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8971661>
- 127.** Jacobsen, S.J., et al. Frequency of sexual activity and prostatic health: fact or fairy tale? *Urology*, 2003. 61: 348.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597946>
- 128.** Lee, S.W., et al. Adverse impact of sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 2008. 71: 79.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242370>
- 129.** Liang, C.Z., et al. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. *BJU Int*, 2004. 93: 568.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008731>
- 130.** Bartoletti, R., et al. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study. *J Urol*, 2007. 178: 2411.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937946>

- 131.** Gonen, M., et al. Prevalence of premature ejaculation in Turkish men with chronic pelvic pain syndrome. *J Androl*, 2005. 26: 601.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16088036>
- 132.** Mehik, A., et al. Fears, sexual disturbances and personality features in men with prostatitis: a population-based cross-sectional study in Finland. *BJU Int*, 2001. 88: 35.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11446842>
- 133.** O'Leary, M.P., et al. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology*, 1995. 46: 697.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495124>
- 134.** Weidner, W., et al. Acute bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: andrological implications. *Andrologia*, 2008. 40: 105.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336460>
- 135.** van Ophoven, A., et al. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. *J Urol*, 2006. 176: 1442.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952654>
- 136.** Rosen, R.C., et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*, 1997. 49: 822.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187685>
- 137.** Anderson, R.U., et al. Sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: improvement after trigger point release and paradoxical relaxation training. *J Urol*, 2006. 176: 1534.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952676>
- 138.** Trinchieri, A., et al. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Arch Ital Urol Androl*, 2007. 79: 67.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695411>
- 139.** Zondervan, K.T., et al. The prevalence of chronic pelvic pain in women in the United Kingdom: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998. 105: 93.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9442169>
- 140.** Grace, V., et al. Chronic pelvic pain in women in New Zealand: comparative well-being, comorbidity, and impact on work and other activities. *Health Care Women Int*, 2006. 27: 585.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16844672>
- 141.** Pitts, M.K., et al. Prevalence and correlates of three types of pelvic pain in a nationally representative sample of Australian women. *Med J Aust*, 2008. 189: 138.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18673099>
- 142.** Verit, F.F., et al. The prevalence of sexual dysfunction and associated risk factors in women with chronic pelvic pain: a cross-sectional study. *Arch Gynecol Obstet*, 2006. 274: 297.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705463>
- 143.** Florido, J., et al. Sexual behavior and findings on laparoscopy or laparotomy in women with severe chronic pelvic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008. 139: 233.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18403089>

- 144.** Phillips, N.A. The clinical evaluation of dyspareunia. *Int J Impot Res*, 1998. 10 Suppl 2: S117.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647973>
- 145.** Ambler, N., et al. Sexual difficulties of chronic pain patients. *Clin J Pain*, 2001. 17: 138.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11444715>
- 146.** Loving, S., et al. Pelvic floor muscle dysfunctions are prevalent in female chronic pelvic pain: A cross-sectional population-based study. *Eur J Pain*, 2014. 18: 1259.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24700500>
- 147.** Chiarioni, G., et al. Biofeedback is superior to electrogalvanic stimulation and massage for treatment of levator ani syndrome. *Gastroenterology*, 2010. 138: 1321.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- 148.** Rao, S.S., et al. ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterol Motil*, 2015. 27: 594.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044997>
- 149.** Zermann, D., et al. Chronic prostatitis: a myofascial pain syndrome? *Infect Urol*, 1999. 12: 84.
<https://www.prostatitis.org/myofascial.html>
- 150.** Shoskes, D.A., et al. Muscle tenderness in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the chronic prostatitis cohort study. *J Urol*, 2008. 179: 556.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082223>
- 151.** Peters, K.M., et al. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 2007. 70: 16.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17656199>
- 152.** Reissing, E.D., et al. Pelvic floor muscle functioning in women with vulvar vestibulitis syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2005. 26: 107.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16050536>
- 153.** Nickel, J., et al. Management of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome who have failed traditional management. *Rev Urol*, 2007. 9: 63.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17592539>
- 154.** Peters, K.M., et al. Childhood symptoms and events in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 2009. 73: 258.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19036420>
- 155.** Rudick, C.N., et al. O-antigen modulates infection-induced pain states. *PLoS One*, 2012. 7: e41273.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22899994>
- 156.** Richter, B., et al. YKL-40 and mast cells are associated with detrusor fibrosis in patients diagnosed with bladder pain syndrome/interstitial cystitis according to the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *Histopathology*, 2010. 57: 371.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20840668>

- 157.** Dundore, P.A., et al. Mast cell counts are not useful in the diagnosis of nonulcerative interstitial cystitis. *J Urol*, 1996. 155: 885.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583599>
- 158.** Peeker, R., et al. Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. *J Urol*, 2000. 163: 1009.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688040>
- 159.** Anderstrom, C.R., et al. Scanning electron microscopic findings in interstitial cystitis. *Br J Urol*, 1989. 63: 270.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2702424>
- 160.** Johansson, S.L., et al. Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. *J Urol*, 1990. 143: 1118.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342171>
- 161.** Lin, X.C., et al. Caveolin-1 may participate in the pathogenesis of bladder pain syndrome/ interstitial cystitis. *Urol Int*, 2011. 86: 334.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21335944>
- 162.** Logadottir, Y.R., et al. Intravesical nitric oxide production discriminates between classic and nonulcer interstitial cystitis. *J Urol*, 2004. 171: 1148.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767289>
- 163.** Lokeshwar, V.B., et al. Urinary uronate and sulfated glycosaminoglycan levels: markers for interstitial cystitis severity. *J Urol*, 2005. 174: 344.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947687>
- 164.** Parsons, C.L., et al. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). *J Urol*, 1991. 145: 732.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2005689>
- 165.** Parsons, C.L., et al. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. *J Urol*, 1987. 138: 513.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442417>
- 166.** Sanchez-Freire, V., et al. Acid-sensing channels in human bladder: expression, function and alterations during bladder pain syndrome. *J Urol*, 2011. 186: 1509.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855903>
- 167.** Hang, L., et al. Cytokine repertoire of epithelial cells lining the human urinary tract. *J Urol*, 1998. 159: 2185.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598567>
- 168.** Parsons, C.L., et al. Cyto-injury factors in urine: a possible mechanism for the development of interstitial cystitis. *J Urol*, 2000. 164: 1381.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992419>

- 169.** Charrua, A., et al. Can the adrenergic system be implicated in the pathophysiology of bladder pain syndrome/interstitial cystitis? A clinical and experimental study. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 489.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992419>
- 170.** Chelimsky, G., et al. Autonomic Testing in Women with Chronic Pelvic Pain. *J Urol*, 2016. 196: 429.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27026035>
- 171.** Alagiri, M., et al. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology*, 1997. 49: 52.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146002>
- 172.** Buffington, C.A. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. *J Urol*, 2004. 172: 1242.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371816>
- 173.** Clauw, D.J., et al. The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. *J Psychiatr Res*, 1997. 31: 125.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9201654>
- 174.** Erickson, D.R., et al. Nonbladder related symptoms in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 2001. 166: 557.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458068>
- 175.** Warren, J., et al. Fishbein/interstitial cystitis association (ICA) survey of interstitial cystitis among family members of ICA members: preliminary analysis. *Urology*, 2001. 57: 126.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378121>
- 176.** Warren, J.W., et al. Antecedent nonbladder syndromes in case-control study of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 2009. 73: 52.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18995888>
- 177.** Weissman, M., et al. Interstitial Cystitis and Panic Disorder - A Potential Genetic Syndrome. *Arch Gen Psych*, 2004. 61.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993115>
- 178.** Warren, J.W., et al. Numbers and types of nonbladder syndromes as risk factors for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 2011. 77: 313.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21295246>
- 179.** Peters, K.M., et al. Are ulcerative and nonulcerative interstitial cystitis/painful bladder syndrome 2 distinct diseases? A study of coexisting conditions. *Urology*, 2011. 78: 301.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21703668>
- 180.** Rab, M., et al. Anatomic variability of the ilioinguinal and genitofemoral nerve: implications for the treatment of groin pain. *Plast Reconstr Surg*, 2001. 108: 1618.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711938>
- 181.** Eklund, A., et al. Chronic pain 5 years after randomized comparison of laparoscopic and Lichtenstein inguinal hernia repair. *Br J Surg*, 2010. 97: 600.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20186889>

- 182.** Nariculam, J., et al. A review of the efficacy of surgical treatment for and pathological changes in patients with chronic scrotal pain. *BJU Int*, 2007. 99: 1091.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17244279>
- 183.** Manikandan, R., et al. Early and late morbidity after vasectomy: a comparison of chronic scrotal pain at 1 and 10 years. *BJU Int*, 2004. 93: 571.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008732>
- 184.** Leslie, T.A., et al. The incidence of chronic scrotal pain after vasectomy: a prospective audit. *BJU Int*, 2007. 100: 1330.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850378>
- 185.** Hallen, M., et al. Laparoscopic extraperitoneal inguinal hernia repair versus open mesh repair: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Surgery*, 2008. 143: 313.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18291251>
- 186.** Grant, A.M., et al. Five-year follow-up of a randomized trial to assess pain and numbness after laparoscopic or open repair of groin hernia. *Br J Surg*, 2004. 91: 1570.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15515112>
- 187.** Parsons, C.L. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. *BJU Int*, 2011. 107: 370.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21176078>
- 188.** Parsons, C.L., et al. Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome. *Urology*, 2001. 57: 428.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248610>
- 189.** Kaur, H., et al. Urethral pain syndrome and its management. *Obstet Gynecol Surv*, 2007. 62: 348.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17425813>
- 190.** Gurel, H., et al. Urethral syndrome and associated risk factors related to obstetrics and gynecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999. 83: 5.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221602>
- 191.** Hahn, L. Treatment of ilioinguinal nerve entrapment - a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011. 90: 955.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615360>
- 192.** Antolak, S.J., Jr., et al. Anatomical basis of chronic pelvic pain syndrome: the ischial spine and pudendal nerve entrapment. *Med Hypotheses*, 2002. 59: 349.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208168>
- 193.** Mahakkanukrauh, P., et al. Anatomical study of the pudendal nerve adjacent to the sacrospinous ligament. *Clin Anat*, 2005. 18: 200.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15768420>

- 194.** Labat, J.J., et al. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 306.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17828787>
- 195.** Robert, R., et al. Anatomic basis of chronic perineal pain: role of the pudendal nerve. *Surg Radiol Anat*, 1998. 20: 93.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9658526>
- 196.** Shafik, A. Pudendal canal syndrome as a cause of vulvodynia and its treatment by pudendal nerve decompression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998. 80: 215.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9846672>
- 197.** Amarenco, G., et al. Electrophysiological analysis of pudendal neuropathy following traction. *Muscle Nerve*, 2001. 24: 116.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11150974>
- 198.** Goldet, R., et al. [Traction on the orthopedic table and pudendal nerve injury. Importance of electrophysiologic examination]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 1998. 84: 523.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9846326>
- 199.** Alevizon, S.J., et al. Sacrospinous colpopexy: management of postoperative pudendal nerve entrapment. *Obstet Gynecol*, 1996. 88: 713.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8841264>
- 200.** Fisher, H.W., et al. Nerve injury locations during retropubic sling procedures. *Int Urogynecol J*, 2011. 22: 439.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060989>
- 201.** Moszkowicz, D., et al. Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer? *Colorectal Dis*, 2011. 13: 1326.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20718836>
- 202.** Ashton-Miller, J.A., et al. Functional anatomy of the female pelvic floor. *Ann N Y Acad Sci*, 2007. 1101: 266.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416924>
- 203.** Amarenco, G., et al. [Perineal neuropathy due to stretching and urinary incontinence. Physiopathology, diagnosis and therapeutic implications]. *Ann Urol (Paris)*, 1990. 24: 463.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2176777>
- 204.** Fleming, M., et al. Sexuality and chronic pain. *J Sex Educ Ther*, 2001. 26: 204.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7230895>
- 205.** Chen, X., et al. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on erectile function: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2015. 10 (10) (no pagination).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26509575>
- 206.** Maruta, T., et al. Chronic pain patients and spouses: marital and sexual adjustment. *Mayo Clin Proc*, 1981. 56: 307.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7230895>

- 207.** Muller, A., et al. Sexual dysfunction in the patient with prostatitis. *Curr Opin Urol*, 2005. 15: 404.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16205492>
- 208.** Tripp, D.A., et al. Prevalence, symptom impact and predictors of chronic prostatitis-like symptoms in Canadian males aged 16-19 years. *BJU Int*, 2009. 103: 1080.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007369>
- 209.** Pereira, R., et al. Sexual Functioning and Cognitions During Sexual Activity in Men With Genital Pain: A Comparative Study. *J Sex Marital Ther*, 2016. 42: 602.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26548315>
- 210.** Egan, K.J., et al. Psychological problems in chronic prostatitis patients with pain. *Clin J Pain*, 1994. 10: 218.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7833580>
- 211.** Smith, K.B., et al. Sexual and relationship functioning in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and their partners. *Arch Sex Behav*, 2007. 36: 301.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17186130>
- 212.** Gunter, J. Chronic pelvic pain: an integrated approach to diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol Surv*, 2003. 58: 615.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972837>
- 213.** Latthe, P., et al. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health*, 2006. 6: 177.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16824213>
- 214.** Pearce, C., et al. A multidisciplinary approach to self care in chronic pelvic pain. *Br J Nurs*, 2007. 16: 82.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353816>
- 215.** ter Kuile, M.M., et al. Sexual functioning in women with chronic pelvic pain: the role of anxiety and depression. *J Sex Med*, 2010. 7: 1901.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19678881>
- 216.** Fry, R.P., et al. Patients' illness models in chronic pelvic pain. *Psychother Psychosom*, 1991. 55: 158.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1891563>
- 217.** Collett, B.J., et al. A comparative study of women with chronic pelvic pain, chronic nonpelvic pain and those with no history of pain attending general practitioners. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998. 105: 87.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9442168>
- 218.** McCabe, M.P., et al. Intercorrelations among general arousability, emerging and current sexual desire, and severity of sexual dysfunction in women. *Psychol Rep*, 1989. 65: 147.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2780925>
- 219.** Flor, H., et al. The role of spouse reinforcement, perceived pain, and activity levels of chronic pain patients. *J Psychosom Res*, 1987. 31: 251.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3585827>

- 220.** Paice, J. Sexuality and chronic pain. *Am J Nurs*, 2003. 103: 87.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544064>
- 221.** Verit, F.F., et al. Validation of the female sexual function index in women with chronic pelvic pain. *J Sex Med*, 2007. 4: 1635.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888066>
- 222.** Hetrick, D.C., et al. Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a case-control study. *J Urol*, 2003. 170: 828.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888066>
- 223.** Clemens, J.Q., et al. Biofeedback, pelvic floor re-education, and bladder training for male chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 2000. 56: 951.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113739>
- 224.** Ishigooka, M., et al. Similarity of distributions of spinal c-Fos and plasma extravasation after acute chemical irritation of the bladder and the prostate. *J Urol*, 2000. 164: 1751.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025764>
- 225.** Liao, C.H., et al. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome is associated with Irritable Bowel Syndrome: A Population-based Study. *Sci Rep*, 2016. 6: 26939.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27225866>
- 226.** Zondervan, K.T., et al. Prevalence and incidence of chronic pelvic pain in primary care: evidence from a national general practice database. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. 106: 1149.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10549959>
- 227.** Drossman, D.A., et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci*, 1993. 38: 1569.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8359066>
- 228.** Prior, A., et al. Gynaecological consultation in patients with the irritable bowel syndrome. *Gut*, 1989. 30: 996.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2759494>
- 229.** Longstreth, G.F., et al. Irritable bowel syndrome in women having diagnostic laparoscopy or hysterectomy. Relation to gynecologic features and outcome. *Dig Dis Sci*, 1990. 35: 1285.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2145139>
- 230.** Sperber, A.D., et al. Development of abdominal pain and IBS following gynecological surgery: a prospective, controlled study. *Gastroenterology*, 2008. 134: 75.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166349>
- 231.** Monnikes, H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*, 2011. 45 Suppl: S98.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21666428>
- 232.** Canavan, C., et al. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014. 40: 1023.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199904>

- 233.** Morgan, C.J., et al. Ketamine use: a review. *Addiction*, 2012. 107: 27.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21777321>
- 234.** Lorençatto, C., et al. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006. 85: 88.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16521687>
- 235.** Pincus, T., et al. Models and measurements of depression in chronic pain. *J Psychosom Res*, 1999. 47: 211.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10576470>
- 236.** Stones, R.W., et al. Psychosocial and economic impact of chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2000. 14: 415.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962635>
- 237.** Howard, F.M. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*, 2003. 101: 594.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12636968>
- 238.** Fitzgerald, M.P., et al. Beyond the lower urinary tract: the association of urologic and sexual symptoms with common illnesses. *Eur Urol*, 2007. 52: 407.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382458>
- 239.** Davis, S.N., et al. Is a sexual dysfunction domain important for quality of life in men with urological chronic pelvic pain syndrome? Signs “UPOINT” to yes. *J Urol*, 2013. 189: 146.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23164384>
- 240.** Cleeland, C.S. The Brief Pain Inventory User Guide. 2009.
https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf
- 241.** Turk, D.C., et al. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 2003. 106: 337.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14659516>
- 242.** Bullock, A.D., et al. Experimental autoimmune cystitis: a potential murine model for ulcerative interstitial cystitis. *J Urol*, 1992. 148: 1951.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433651>
- 243.** Dodd, L.G., et al. Cytologic examination of urine from patients with interstitial cystitis. *Acta Cytol*, 1998. 42: 923.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14659516>
- 244.** Erickson, D.R., et al. Interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 1998. 9: 174.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9745978>
- 245.** Fall, M., et al. Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome. *J Urol*, 1987. 137: 35.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3795363>

- 246.** Warren, J.W., et al. Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. *Urology*, 2008. 71: 444.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342184>
- 247.** Bharucha, A.E., et al. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology*, 2006. 130: 1510.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678564>
- 248.** McNaughton Collins, M., et al. Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Gen Intern Med*, 2001. 16: 656.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11679032>
- 249.** Wenninger, K., et al. Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. *J Urol*, 1996. 155: 965.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583619>
- 250.** Gerlinger, C., et al. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes*, 2010. 8: 138.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21106059>
- 251.** Litwin, M.S., et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol*, 1999. 162: 369.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411041>
- 252.** Mebust, W., et al., Symptom evaluation, quality of life and sexuality. In: 2nd Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). 1993, Jersey, Channel Islands.
- 253.** Lubeck, D.P., et al. Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. *Urology*, 2001. 57: 62.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378052>
- 254.** Francis, C.Y., et al. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997. 11: 395.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146781>
- 255.** Spiegel, B.M., et al. Characterizing abdominal pain in IBS: guidance for study inclusion criteria, outcome measurement and clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. 32: 1192.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807217>
- 256.** Slieker-ten Hove, M.C., et al. Face validity and reliability of the first digital assessment scheme of pelvic floor muscle function conform the new standardized terminology of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2009. 28: 295.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19090583>
- 257.** Wyndaele, J.J., et al. Reproducibility of digital testing of the pelvic floor muscles in men. *Arch Phys Med Rehabil*, 1996. 77: 1179.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931532>

- 258.** Davis, S.N., et al. Use of pelvic floor ultrasound to assess pelvic floor muscle function in urological chronic pelvic pain syndrome in men. *Journal of Sexual Medicine*, 2011. 8: 3173.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883952>
- 259.** Anderson, R.U., et al. Painful myofascial trigger points and pain sites in men with chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*, 2009. 182: 2753.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837420>
- 260.** Sances, T.V., et al. The Pelvis and Beyond: Musculoskeletal Tender Points in Women With Chronic Pelvic Pain. *Clin J Pain*, 2016. 32: 659.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491938>
- 261.** Antolak, S.J., Jr., et al. Therapeutic pudendal nerve blocks using corticosteroids cure pelvic pain after failure of sacral neuromodulation. *Pain Med*, 2009. 10: 186.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19222779>
- 262.** Bolandard, F., et al. Nerve stimulator guided pudendal nerve blocks. *Can J Anaesth*, 2005. 52: 773; author reply 773.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16103396>
- 263.** Filler, A.G. Diagnosis and treatment of pudendal nerve entrapment syndrome subtypes: imaging, injections, and minimal access surgery. *Neurosurg Focus*, 2009. 26: E9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19323602>
- 264.** Kim, S.H., et al. Nerve-stimulator-guided pudendal nerve block by pararectal approach. *Colorectal Dis*, 2012. 14: 611.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21752174>
- 265.** Kovacs, P., et al. New, simple, ultrasound-guided infiltration of the pudendal nerve: ultrasonographic technique. *Dis Colon Rectum*, 2001. 44: 1381.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11584221>
- 266.** Naja, M.Z., et al. Nerve-stimulator-guided repeated pudendal nerve block for treatment of pudendal neuralgia. *Eur J Anaesthesiol*, 2006. 23: 442.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573866>
- 267.** Peng, P.W., et al. Ultrasound-guided interventional procedures for patients with chronic pelvic pain - a description of techniques and review of literature. *Pain Physician*, 2008. 11: 215.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354713>
- 268.** Rigaud, J., et al. [Somatic nerve block in the management of chronic pelvic and perineal pain]. *Prog Urol*, 2010. 20: 1072.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21056387>
- 269.** Romanzi, L. Techniques of pudendal nerve block. *J Sex Med*, 2010. 7: 1716.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20537059>
- 270.** Thoumas, D., et al. Pudendal neuralgia: CT-guided pudendal nerve block technique. *Abdom Imaging*, 1999. 24: 309.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10227901>

- 271.** Wey, P.F., et al. [Nerve stimulator guided pudendal nerve block for postoperative analgesia. An evaluation of professional practice]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2007. 26: 1087.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17961968>
- 272.** Bates, S.M., et al. A prospective, randomized, double-blind trial to evaluate the role of a short reducing course of oral corticosteroid therapy in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int*, 2007. 99: 355.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17313424>
- 273.** Dragoman, M.V. The combined oral contraceptive pill -- recent developments, risks and benefits. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014. 28: 825.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25028259>
- 274.** Ghaly, A. The psychological and physical benefits of pelvic ultrasonography in patients with chronic pelvic pain and negative laparoscopy. A random allocation trial. *J Obstet Gynaecol*, 1994. 14.
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/01443619409027849?journalCode=ijog20>
- 275.** Nickel, J.C., et al. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. *J Urol*, 2004. 171: 1594.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017228>
- 276.** Zhao, W.P., et al. Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA). *Braz J Med Biol Res*, 2009. 42: 963.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19787151>
- 277.** Poldrack, R., et al. Scanning the Horizon: challenges and solutions for neuroimaging research. *bioRxiv*, 2016. <http://biorxiv.org/content/early/2016/08/01/059188>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- 278.** Salomons, T.V., et al. The “pain matrix” in pain-free individuals. *JAMA Neurology*, 2016. 73: 755.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27111250>
- 279.** Meares, E.M., et al. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*, 1968. 5: 492.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4870505>
- 280.** Nickel, J.C. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. *Tech Urol*, 1997. 3: 38.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9170224>
- 281.** Nickel, J.C., et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol*, 2006. 176: 119.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753385>
- 282.** Nickel, J.C., et al. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol*, 2003. 169: 1401.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629372>
- 283.** Howard, F.M. The role of laparoscopy as a diagnostic tool in chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2000. 14: 467.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962637>

- 284.** Jacobson, T.Z., et al. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009: CD001300.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821276>
- 285.** Porpora, M.G., et al. The role of laparoscopy in the management of pelvic pain in women of reproductive age. *Fertil Steril*, 1997. 68: 765.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9389799>
- 286.** Seracchioli, R., et al. Cystoscopy-assisted laparoscopic resection of extramucosal bladder endometriosis. *J Endourol*, 2002. 16: 663.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12490020>
- 287.** Wyndaele, J.J., et al. Cystoscopy and bladder biopsies in patients with bladder pain syndrome carried out following ESSIC guidelines. *Scand J Urol Nephrol*, 2009. 43: 471.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707951>
- 288.** Elcombe, S., et al. The psychological effects of laparoscopy on women with chronic pelvic pain. *Psychol Med*, 1997. 27: 1041.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9300510>
- 289.** Onwude, J.L., et al. A randomised trial of photographic reinforcement during postoperative counselling after diagnostic laparoscopy for pelvic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004. 112: 89.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687747>
- 290.** Peters, A.A., et al. A randomized clinical trial to compare two different approaches in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*, 1991. 77: 740.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1826544>
- 291.** Cole, E.E., et al. Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? *Neurourol Urodyn*, 2005. 24: 638.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16208660>
- 292.** Lamale, L.M., et al. Symptoms and cystoscopic findings in patients with untreated interstitial cystitis. *Urology*, 2006. 67: 242.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442603>
- 293.** Ottem, D.P., et al. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology*, 2005. 66: 494.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140064>
- 294.** Shear, S., et al. Development of glomerulations in younger women with interstitial cystitis. *Urology*, 2006. 68: 253.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904429>
- 295.** Tamaki, M., et al. Possible mechanisms inducing glomerulations in interstitial cystitis: relationship between endoscopic findings and expression of angiogenic growth factors. *J Urol*, 2004. 172: 945.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311005>

- 296.** Aihara, K., et al. Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/interstitial cystitis: safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy. *Int J Urol*, 2009. 16: 947.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19817916>
- 297.** Messing, E., et al. Associations among cystoscopic findings and symptoms and physical examination findings in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. *Urology*, 1997. 49: 81.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146006>
- 298.** Waxman, J.A., et al. Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *J Urol*, 1998. 160: 1663.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9783927>
- 299.** Geurts, N., et al. Bladder pain syndrome: do the different morphological and cystoscopic features correlate? *Scand J Urol Nephrol*, 2011. 45: 20.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846081>
- 300.** Johansson, S.L., et al. Pathology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 1994. 21: 55.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284845>
- 301.** Wassong, C., et al. Radiologic findings of pelvic venous congestion in an adolescent girl with angiographic confirmation and interventional treatment. *Pediatr Radiol*, 2012. 42: 636.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912968>
- 302.** Ness, R.B., et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 186: 929.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12015517>
- 303.** Corey, L., et al. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med*, 1983. 98: 958.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6344712>
- 304.** Young, H., et al. Screening for treponemal infection by a new enzyme immunoassay. *Genitourin Med*, 1989. 65: 72.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2666302>
- 305.** Culley, L., et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: A critical narrative review. *Human Reproduction Update*, 2013. 19: 625.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23884896>
- 306.** Souza, C.A., et al. Quality of life associated to chronic pelvic pain is independent of endometriosis diagnosis--a cross-sectional survey. *Health & Quality of Life Outcomes*, 2011. 9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21663624>
- 307.** Barri, P.N., et al. Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. *Reprod Biomed Online*, 2010. 21: 179.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541976>

- 308.** Fauconnier, A., et al. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*, 2002. 78: 719.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12372446>
- 309.** Vercellini, P., et al. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update*, 2009. 15: 177.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136455>
- 310.** Vercellini, P., et al. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence? *Hum Reprod*, 2009. 24: 2504.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574277>
- 311.** Kaminski, P., et al. The usefulness of laparoscopy and hysteroscopy in the diagnostics and treatment of infertility. *Neuro Endocrinol Lett*, 2006. 27: 813.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17187014>
- 312.** Hay-Smith, E.J. Therapeutic ultrasound for postpartum perineal pain and dyspareunia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD000495.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796210>
- 313.** Roovers, J.P., et al. A randomised controlled trial comparing abdominal and vaginal prolapse surgery: effects on urogenital function. *BJOG*, 2004. 111: 50.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687052>
- 314.** Lin, L.L., et al. Dyspareunia and chronic pelvic pain after polypropylene mesh augmentation for transvaginal repair of anterior vaginal wall prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2007. 18: 675.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988779>
- 315.** Niro, J., et al. [Postoperative pain after transvaginal repair of pelvic organ prolapse with or without mesh]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2010. 38: 648.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030280>
- 316.** Withagen, M.I., et al. Risk factors for exposure, pain, and dyspareunia after tension-free vaginal mesh procedure. *Obstet Gynecol*, 2011. 118: 629.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860293>
- 317.** Brandt, L.J., et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104 Suppl 1: S1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19521341>
- 318.** Spiller, R., et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut*, 2007. 56: 1770.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488783>
- 319.** McGowan, L., et al. How do you explain a pain that can't be seen?: the narratives of women with chronic pelvic pain and their disengagement with the diagnostic cycle. *Br J Health Psychol*, 2007. 12: 261.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456285>
- 320.** European Association of Urology (EAU). EAU Survey: What do you tell your patients?

- 321.** Kanter, G., et al. Important role of physicians in addressing psychological aspects of interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS): a qualitative analysis. *Int Urogynecol J*, 2017. 28: 249.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27581769>
- 322.** Loving, S., et al. Does evidence support physiotherapy management of adult female chronic pelvic pain?. *Scand J Pain*, 2012. 3: 70.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0046558/>
- 323.** Haugstad, G.K., et al. Mensendieck somatocognitive therapy as treatment approach to chronic pelvic pain: results of a randomized controlled intervention study. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 194: 1303.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647914>
- 324.** Fitzgerald, M.P., et al. Randomized multicenter feasibility trial of myofascial physical therapy for the treatment of urological chronic pelvic pain syndromes. *J Urol*, 2013. 189: S75.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234638>
- 325.** de las Penas, C., et al. Manual therapies in myofascial trigger point treatment: a systematic review. *J Bodyw Mov Ther*, 2005. 9: 27.
[http://www.bodyworkmovementtherapies.com/article/S1360-8592\(03\)00106-2/abstract](http://www.bodyworkmovementtherapies.com/article/S1360-8592(03)00106-2/abstract)
- 326.** Tough, E.A., et al. Acupuncture and dry needling in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Pain*, 2009. 13: 3.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395479>
- 327.** Cummings, T.M., et al. Needling therapies in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*, 2001. 82: 986.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441390>
- 328.** Scott, N.A., et al. Trigger point injections for chronic non-malignant musculoskeletal pain: a systematic review. *Pain Med*, 2009. 10: 54.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18992040>
- 329.** Karper, W.B. Exercise effects on interstitial cystitis: two case reports. *Urol Nurs*, 2004. 24: 202.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311489>
- 330.** Oyama, I.A., et al. Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. *Urology*, 2004. 64: 862.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533464>
- 331.** Langford, C.F., et al. Levator ani trigger point injections: An underutilized treatment for chronic pelvic pain. *Neurourol Urodyn*, 2007. 26: 59.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195176>
- 332.** FitzGerald, M.P., et al. Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. *J Urol*, 2012. 187: 2113.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503015>
- 333.** Kellog-Spadt, S., et al., Role of the female urologist/urogynecologist. In *Women's sexual function and dysfunction: Study, diagnosis and treatment*. 2006, Taylor and Francis: London.

- 334.** Webster, D.C., et al. Use and effectiveness of physical self-care strategies for interstitial cystitis. *Nurse Pract*, 1994. 19: 55.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2913346>
- 335.** Hayes, R.D., et al. What can prevalence studies tell us about female sexual difficulty and dysfunction? *J Sex Med*, 2006. 3: 589.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839314>
- 336.** Rosenbaum, T.Y., et al. The role of pelvic floor physical therapy in the treatment of pelvic and genital pain-related sexual dysfunction (CME). *J Sex Med*, 2008. 5: 513.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304280>
- 337.** Rowe, E., et al. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of pelvic electromagnetic therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome with 1 year of followup. *J Urol*, 2005. 173: 2044.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879822>
- 338.** Kastner, C., et al. Cooled transurethral microwave thermotherapy for intractable chronic prostatitis-- results of a pilot study after 1 year. *Urology*, 2004. 64: 1149.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596188>
- 339.** Montorsi, F., et al. Is there a role for transrectal microwave hyperthermia of the prostate in the treatment of abacterial prostatitis and prostatodynia? *Prostate*, 1993. 22: 139.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8456052>
- 340.** Zimmermann, R., et al. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome in males: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol*, 2009. 56: 418.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19372000>
- 341.** Zeng, X.Y., et al. Extracorporeal shock wave treatment for non-inflammatory chronic pelvic pain syndrome: A prospective, randomized and sham-controlled study. *Chin Med J*, 2012. 125: 114.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22340476>
- 342.** Vahdatpour B, et al. Efficacy of extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome: A randomized, controlled trial. *ISRN Urol*, 2013. 1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24000311>
- 343.** Moayednia, A., et al. Long-term effect of extracorporeal shock wave therapy on the treatment of chronic pelvic pain syndrome due to non bacterial prostatitis. *J Res Med Sci*, 2014. 19: 293.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25097599>
- 344.** Lee, S.H., et al. Electroacupuncture relieves pain in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: three-arm randomized trial. *Urology*, 2009. 73: 1036.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394499>
- 345.** Sahin, S., et al. Acupuncture relieves symptoms in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized, sham-controlled trial. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2015. 18: 249.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25939517>

- 346.** Chang, S.C., et al. The efficacy of acupuncture in managing patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A systemic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*, 2016. 6: 6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26741647>
- 347.** Qin, Z., et al. Systematic review of acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Medicine (United States)*, 2016. 2016. 95: e3095.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26986148>
- 348.** Kabay, S., et al. Efficiency of posterior tibial nerve stimulation in category IIIB chronic prostatitis/ chronic pelvic pain: a Sham-Controlled Comparative Study. *Urol Int*, 2009. 83: 33.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641356>
- 349.** Nnoaham, K.E., et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008: CD003222.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646088>
- 350.** Nickel, J.C., et al. Sexual function is a determinant of poor quality of life for women with treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol*, 2007. 177: 1832.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437831>
- 351.** Williams, A.C., et al. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 11: CD007407.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152245>
- 352.** Champaneria, R., et al. Psychological therapies for chronic pelvic pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012. 91: 281.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22050516>
- 353.** Cheong, Y.C., et al. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 3: CD008797.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595586>
- 354.** Norman, S.A., et al. For whom does it work? Moderators of the effects of written emotional disclosure in a randomized trial among women with chronic pelvic pain. *Psychosom Med*, 2004. 66: 174.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15039501>
- 355.** Meissner, K., et al. Psychotherapy With Somatosensory Stimulation for Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*, 2016. 128: 1134.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741200>
- 356.** Farquhar, C.M., et al. A randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate and psychotherapy for the treatment of pelvic congestion. *Br J Obstet Gynaecol*, 1989. 96: 1153.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2531611>
- 357.** Poleshuck, E.L., et al. Randomized controlled trial of interpersonal psychotherapy versus enhanced treatment as usual for women with co-occurring depression and pelvic pain. *Journal of Psychosomatic Research*, 2014. 77: 264.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25280823>

- 358.** Kanter, G., et al. Mindfulness-based stress reduction as a novel treatment for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J*, 2016. 26: 26.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116196>
- 359.** Daniels, J.P., et al. Chronic pelvic pain in women. *BMJ*, 2010. 341: c4834.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20923840>
- 360.** Rosenbaum, T.Y. How well is the multidisciplinary model working? *J Sex Med*, 2011. 8: 2957.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22032406>
- 361.** Macea, D.D., et al. The efficacy of Web-based cognitive behavioral interventions for chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain*, 2010. 11: 917.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20650691>
- 362.** Bordman, R., et al. Below the belt: approach to chronic pelvic pain. *Can Fam Physician*, 2006. 52: 1556.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17279236>
- 363.** Tripp, D.A., et al. A feasibility trial of a cognitive-behavioural symptom management program for chronic pelvic pain for men with refractory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Canadian Urological Association Journal*, 2011. 5: 328.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031613>
- 364.** Shoskes, D.A., et al. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. *Urology*, 2010. 75: 1249.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20363491>
- 365.** Cheah, P.Y., et al. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. *J Urol*, 2003. 169: 592.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544314>
- 366.** Gul, O., et al. Use of terazosine in patients with chronic pelvic pain syndrome and evaluation by prostatitis symptom score index. *Int Urol Nephrol*, 2001. 32: 433.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583367>
- 367.** Mehik, A., et al. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology*, 2003. 62: 425.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946740>
- 368.** Evliyaoglu, Y., et al. Lower urinary tract symptoms, pain and quality of life assessment in chronic non-bacterial prostatitis patients treated with alpha-blocking agent doxazosin; versus placebo. *Int Urol Nephrol*, 2002. 34: 351.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12899226>
- 369.** Tugcu, V., et al. A placebo-controlled comparison of the efficiency of triple- and monotherapy in category III B chronic pelvic pain syndrome (CPPS). *Eur Urol*, 2007. 51: 1113.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084960>
- 370.** Chen, Y., et al. Effects of a 6-month course of tamsulosin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized trial. *World J Urol*, 2011. 29: 381.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336302>

- 371.** Nickel, J.C., et al. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis). *BJU Int*, 2004. 93: 991.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142149>
- 372.** Nickel, J.C., et al. Silodosin for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a phase II multicenter, double-blind, placebo controlled study. *J Urol*, 2011. 186: 125.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571345>
- 373.** Cohen, J.M., et al. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2012. 7: e41941.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22870266>
- 374.** Anothaisintawee, T., et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA*, 2011. 305: 78.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205969>
- 375.** Nickel, J.C., et al. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med*, 2008. 359: 2663.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092152>
- 376.** Nickel, J.C., et al. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol*, 2001. 165: 1539.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342913>
- 377.** Lee, J.C., et al. Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls. *J Urol*, 2003. 169: 584.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544312>
- 378.** Nickel, J.C., et al. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. *Urology*, 2003. 62: 614.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14550427>
- 379.** Zhou, Z., et al. Detection of nanobacteria infection in type III prostatitis. *Urology*, 2008. 71: 1091.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538692>
- 380.** Thakkinstian, A., et al. alpha-blockers, antibiotics and anti-inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int*, 2012. 110: 1014.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22471591>
- 381.** Leskinen, M., et al. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology*, 1999. 53: 502.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096374>
- 382.** Kaplan, S.A., et al. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*, 2004. 171: 284.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665895>

- 383.** Nickel, J.C., et al. Failure of a monotherapy strategy for difficult chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*, 2004. 172: 551.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247727>
- 384.** Nickel, J.C., et al. Dutasteride reduces prostatitis symptoms compared with placebo in men enrolled in the REDUCE study. *J Urol*, 2011. 186: 1313.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849186>
- 385.** Wagenlehner, F.M., et al. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol*, 2009. 56: 544.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524353>
- 386.** Cai, T., et al. Pollen extract in association with vitamins provides early pain relief in patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Exp Ther Med*, 2014. 8: 1032.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25187793>
- 387.** Cai, T., et al. The role of flower pollen extract in managing patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a comprehensive analysis of all published clinical trials. *BMC Urol*, 2017. 17: 32.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28431537>
- 388.** Shoskes, D.A., et al. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology*, 1999. 54: 960.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604689>
- 389.** Aboumarzouk, O.M., et al. Pregabalin for chronic prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 8: CD009063.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895982>
- 390.** Pontari, M.A., et al. Pregabalin for the treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 2010. 170: 1586.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876412>
- 391.** Nickel, J.C., et al. Pentosan polysulfate sodium therapy for men with chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, placebo controlled study. *J Urol*, 2005. 173: 1252.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758763>
- 392.** Gottsch, H.P., et al. A pilot study of botulinum toxin A for male chronic pelvic pain syndrome. *Scand J Urol Nephrol*, 2011. 45: 72.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062115>
- 393.** Falahatkar, S., et al. Transurethral intraprostatic injection of botulinum neurotoxin type A for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: Results of a prospective pilot double-blind and randomized placebo-controlled study. *BJU Int*, 2015. 116: 641.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307409>

- 394.** Goldmeier, D., et al. Treatment of category III A prostatitis with zafirlukast: a randomized controlled feasibility study. *Int J STD AIDS*, 2005. 16: 196.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15829018>
- 395.** Nickel, J.C., et al. Preliminary assessment of safety and efficacy in proof-of-concept, randomized clinical trial of tanezumab for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 2012. 80: 1105.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23010344>
- 396.** McNaughton, C.O., et al. Allopurinol for chronic prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: CD001041.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519549>
- 397.** Ziaee, A.M., et al. Effect of allopurinol in chronic nonbacterial prostatitis: a double blind randomized clinical trial. *Int Braz J Urol*, 2006. 32: 181.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650295>
- 398.** Theoharides, T.C. Hydroxyzine in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 1994. 21: 113.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284834>
- 399.** Seshadri, P., et al. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology*, 1994. 44: 614.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7941209>
- 400.** Sant, G.R., et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 2003. 170: 810.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913705>
- 401.** Hanno, P.M., et al. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 1989. 141: 846.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2926877>
- 402.** Kirkemo, A., et al. Use of amitriptyline in interstitial cystitis. *J Urol*, 1990. 143 Suppl. [No abstract available].
- 403.** Foster, H.E., Jr., et al. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naive patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol*, 2010. 183: 1853.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20303115>
- 404.** Hwang, P., et al. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urology*, 1997. 50: 39.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218016>
- 405.** Mulholland, S.G., et al. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Urology*, 1990. 35: 552.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1693797>
- 406.** Fritjofsson, A., et al. Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *J Urol*, 1987. 138: 508.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442416>

- 407.** Nickel, J.C., et al. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol*, 2015. 193: 857.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245489>
- 408.** van Ophoven, A., et al. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. *Urology*, 2005. 66: 707.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230121>
- 409.** Oravisto, K.J., et al. Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. *Eur Urol*, 1976. 2: 82.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/971677>
- 410.** Forsell, T., et al. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. *J Urol*, 1996. 155: 1591.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627830>
- 411.** Moran, P.A., et al. Oral methotrexate in the management of refractory interstitial cystitis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1999. 39: 468.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687766>
- 412.** Barua, J.M., et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J*, 2016. 27: 1137.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26590137>
- 413.** Asklin, B., et al. Intravesical lidocaine in severe interstitial cystitis. Case report. *Scand J Urol Nephrol*, 1989. 23: 311.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2595329>
- 414.** Giannakopoulos, X., et al. Chronic interstitial cystitis. Successful treatment with intravesical idocaine. *Arch Ital Urol Nefrol Androl*, 1992. 64: 337.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1462157>
- 415.** Henry, R., et al. Absorption of alkalized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia. *J Urol*, 2001. 165: 1900.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371877>
- 416.** Parsons, C.L. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 2005. 65: 45.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667861>
- 417.** Nickel, J.C., et al. Intravesical alkalinized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int*, 2009. 103: 910.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021619>
- 418.** Hung, M.J., et al. Changes in sexual function of women with refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome after intravesical therapy with a hyaluronic acid solution. *J Sex Med*, 2014. 11: 2256.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636240>
- 419.** Madersbacher, H., et al. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans--a review. *Neurourol Urodyn*, 2013. 32: 9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782909>

- 420.** Parsons, C.L., et al. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol*, 1994. 73: 504.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8012771>
- 421.** Kuo, H.C. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc*, 2001. 100: 309.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432309>
- 422.** Baykal, K., et al. Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis. *Urol Int*, 2005. 74: 361.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897705>
- 423.** Dasgupta, P., et al. Cimetidine in painful bladder syndrome: a histopathological study. *BJU Int*, 2001. 88: 183.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488726>
- 424.** Thilagarajah, R., et al. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int*, 2001. 87: 207.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167643>
- 425.** Kelly, J.D., et al. Clinical response to an oral prostaglandin analogue in patients with interstitial cystitis. *Eur Urol*, 1998. 34: 53.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9676414>
- 426.** Korting, G.E., et al. A randomized double-blind trial of oral L-arginine for treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 1999. 161: 558.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915448>
- 427.** Smith, S.D., et al. Improvement in interstitial cystitis symptom scores during treatment with oral L-arginine. *J Urol*, 1997. 158: 703.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258064>
- 428.** Wheeler, M.A., et al. Effect of long-term oral L-arginine on the nitric oxide synthase pathway in the urine from patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 1997. 158: 2045.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9366309>
- 429.** Lundberg, J.O., et al. Elevated nitric oxide in the urinary bladder in infectious and noninfectious cystitis. *Urology*, 1996. 48: 700.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9836549>
- 430.** Cartledge, J.J., et al. A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of the efficacy of L-arginine in the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int*, 2000. 85: 421.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10691818>
- 431.** Ehren, I., et al. Effects of L-arginine treatment on symptoms and bladder nitric oxide levels in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 1998. 52: 1026.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9836549>
- 432.** Barbalias, G.A., et al. Interstitial cystitis: bladder training with intravesical oxybutynin. *J Urol*, 2000. 163: 1818.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799190>

- 433.** van Ophoven, A., et al. The dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine for the treatment of interstitial cystitis: results of an observational study. *J Urol*, 2007. 177: 552.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222632>
- 434.** Messing, E.M., et al. Complication of Clorpectin WCS90 therapy for interstitial cystitis. *Urology*, 1979. 13: 389.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/219578>
- 435.** Murnaghan, G.F., et al. Interstitial cystitis--treatment with Chlorpactin WCS 90. *Br J Urol*, 1970. 42: 744.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5491939>
- 436.** O'Connor, V.J. Clorpectin WCS-90 in the treatment of interstitial cystitis. *Q Bull Northwest Univ Med Sch*, 1955. 29: 392.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13273619>
- 437.** von Heyden, B., et al. [Intravesical therapy of interstitial cystitis]. *Urologe A*, 2000. 39: 542.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13273619>
- 438.** Wishard, W.N., Jr., et al. Use of clorpectin WCS 90 for relief of symptoms due to interstitial cystitis. *J Urol*, 1957. 77: 420.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13417272>
- 439.** Hanno, P., Interstitial cystitis and related diseases. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, eds. *Campbell's Urology*, in *Campbell's Urology*. 1998, WB Saunders Co.: Philadelphia.
- 440.** Warren, J.W., et al. Urinary tract infection and inflammation at onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 2008. 71: 1085.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538691>
- 441.** Messelink, E.J. The pelvic pain centre. *World J Urol*, 2001. 19: 208.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11469609>
- 442.** Gemzell-Danielsson, K., et al. The Effect of Age, Parity and Body Mass Index on the Efficacy, Safety, Placement and User Satisfaction Associated With Two Low-Dose Levonorgestrel Intrauterine Contraceptive Systems: Subgroup Analyses of Data From a Phase III Trial. *PLoS One*, 2015. 10: e0135309.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378938>
- 443.** Ortmann, O., et al. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online*, 2002. 5 Suppl 1: 1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12537774>
- 444.** Kamanli, A., et al. Comparison of lidocaine injection, botulinum toxin injection, and dry needling to trigger points in myofascial pain syndrome. *Rheumatol Int*, 2005. 25: 604.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15372199>
- 445.** Ho, K.Y., et al. Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection: a qualitative systematic review. *Eur J Pain*, 2007. 11: 519.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071119>

- 446.** Abbott, J.A., et al. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2006. 108: 915.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17012454>
- 447.** Zermann, D., et al. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol*, 2000. 38: 393.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025376>
- 448.** Jarvis, S.K., et al. Pilot study of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2004. 44: 46.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15089868>
- 449.** Rao, S.S., et al. Clinical trial: effects of botulinum toxin on Levator ani syndrome--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009. 29: 985.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19222415>
- 450.** Eckardt, V.F., et al. Treatment of proctalgia fugax with salbutamol inhalation. *Am J Gastroenterol*, 1996. 91: 686.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677929>
- 451.** Atkin, G.K., et al. Patient characteristics and treatment outcome in functional anorectal pain. *Dis Colon Rectum*, 2011. 54: 870.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21654255>
- 452.** Chey Wd, et al. Effects of 26 weeks of linaclotide treatment on adequate relief and IBS severity in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology*, 2012. 142.
[http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(12\)63175-8/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(12)63175-8/abstract)
- 453.** de Vries, M., et al. Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017. 15: 1079.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27720917>
- 454.** Stones, R.W., et al. Interventions for treating chronic pelvic pain in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD000387.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11034686>
- 455.** 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>
- 456.** 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>
- 457.** Marjoribanks, J., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD001751.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091521>

- 458.** 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>
- 459.** 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.** Baldessarini, R., Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics/eds. 1985, New York.
- 461.** Saarto, T., et al. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev, 2007: CD005454.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943857>
- 462.** 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>
- 463.** 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>
- 464.** 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>
- 465.** 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>
- 466.** 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>
- 467.** 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>
- 468.** 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>
- 469.** 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>

- 471.** Sotgiu, M.L., et al. Cooperative N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonism and mu-opioid 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>
- 472.** 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>
- 473.** Kuo, H.C., et al. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int*, 2009. 104: 657.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338543>
- 474.** Pinto, R., et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol*, 2010. 58: 360.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227820>
- 475.** Kuo, Y.C., et al. Adverse Events of Intravesical Onabotulinum Toxin A Injection between Patients with Overactive Bladder and Interstitial Cystitis-Different Mechanisms of Action of Botox on Bladder Dysfunction? *Toxins*, 2016. 8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26999201>
- 476.** Akiyama, Y., et al. Botulinum toxin type A injection for refractory interstitial cystitis: A randomized comparative study and predictors of treatment response. *Int J Urol*, 2015. 22: 835.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26041274>
- 477.** Kuo, H.C., et al. Intravesical botulinum toxin-A injections reduce bladder pain of interstitial cystitis/ bladder pain syndrome refractory to conventional treatment - A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurourol Urodyn*, 2015. 24: 24.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914337>
- 478.** Lee, C.L., et al. Long-term efficacy and safety of repeated intravesical onabotulinumtoxin A injections plus hydrodistention in the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Toxins*, 2015. 7: 4283.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26506388>
- 479.** Pinto, R., et al. Persistent therapeutic effect of repeated injections of onabotulinum toxin A in refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *J Urol*, 2013. 189: 548.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253961>
- 480.** Hanno, P.M., et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol*, 2015. 193: 1545.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25623737>
- 481.** Kerr, W.S., Jr. Interstitial cystitis: treatment by transurethral resection. *J Urol*, 1971. 105: 664.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4397018>

- 482.** Peeker, R., et al. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2000. 11: 290.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11052564>
- 483.** Rofeim, O., et al. Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol*, 2001. 166: 134.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435840>
- 484.** Warwick, R.T., et al. The functional results of partial, subtotal and total cystoplasty with special reference to ureterocaecocystoplasty, selective sphincterotomy and cystocystoplasty. *Br J Urol*, 1967. 39: 3.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5336762>
- 485.** Freiha, F.S., et al. The surgical treatment of intractable interstitial cystitis. *J Urol*, 1980. 123: 632.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7420547>
- 486.** Shirley, S.W., et al. Experiences with colocoloplasties, cecocoloplasties and ileocoloplasties in urologic surgery: 40 patients. *J Urol*, 1978. 120: 165.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/671623>
- 487.** von Garrelts, B. Interstitial cystitis: thirteen patients treated operatively with intestinal bladder substitutes. *Acta Chir Scand*, 1966. 132: 436.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5972716>
- 488.** Webster, G.D., et al. The management of chronic interstitial cystitis by substitution cystoplasty. *J Urol*, 1989. 141: 287.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2913346>
- 489.** Nurse, D.E., et al. The problems of substitution cystoplasty. *Br J Urol*, 1988. 61: 423.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3395801>
- 490.** Linn, J.F., et al. Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. *J Urol*, 1998. 159: 774.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474146>
- 491.** Volkmer, B.G., et al. Cystectomy and orthotopic ileal neobladder: the impact on female sexuality. *J Urol*, 2004. 172: 2353.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538266>
- 492.** Gershbaum, D., et al. Practice trends for the management of interstitial cystitis. *Urology*, 2001. 57: 119.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378100>
- 493.** Elzawahri, A., et al. Urinary conduit formation using a retubularized bowel from continent urinary diversion or intestinal augmentations: ii. Does it have a role in patients with interstitial cystitis? *J Urol*, 2004. 171: 1559.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017220>
- 494.** Shaikh, A., et al. Pregnancy after augmentation cystoplasty. *J Pak Med Assoc*, 2006. 56: 465.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17144396>

- 495.** Zhao, Y., et al. Circumcision plus antibiotic, anti-inflammatory, and alpha-blocker therapy for the treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, multicenter trial. *World J Urol*, 2015. 33: 617.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980414>
- 496.** Oomen, R.J.A., et al. Prospective double-blind preoperative pain clinic screening before microsurgical denervation of the spermatic cord in patients with testicular pain syndrome. *Pain*, 2014. 155: 1720.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24861586>
- 497.** Menconi, C., et al. Persistent anal and pelvic floor pain after PPH and STARR: surgical management of the fixed scar staple line. *Int J Colorectal Dis*, 2016. 31: 41.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248794>
- 498.** Molegraaf, M.J., et al. Twelve-year outcomes of laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: A randomized clinical trial. *Surgery*, 2017. 161: 415.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866713>
- 499.** Yoon, S.M., et al. Treatment of female urethral syndrome refractory to antibiotics. *Yonsei Med J*, 2002. 43: 644.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12402379>
- 500.** Costantini, E., et al. Treatment of urethral syndrome: a prospective randomized study with Nd:YAG laser. *Urol Int*, 2006. 76: 134.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16493214>
- 501.** Cheong, Y.C., et al. Should women with chronic pelvic pain have adhesiolysis? *BMC Womens Health*, 2014. 14: 36.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595586>
- 502.** Swank, D.J., et al. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet*, 2003. 361: 1247.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12699951>
- 503.** Jarrell, J., et al. Women's Pain Experience Predicts Future Surgery for Pain Associated With Endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can*, 2007. 29: 988.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18053384>
- 504.** Jarrell, J., et al. Laparoscopy and reported pain among patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can*, 2005. 27: 477.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16100643>
- 505.** Baurant, E., et al. [Modern algorithm for treating pudendal neuralgia: 212 cases and 104 decompressions]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2003. 32: 705.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067894>
- 506.** Possover, M., et al. Laparoscopic neurolysis of the sacral plexus and the sciatic nerve for extensive endometriosis of the pelvic wall. *Minim Invasive Neurosurg*, 2007. 50: 33.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17546541>

- 507.** Robert, R., et al. Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation. *Eur Urol*, 2005. 47: 403.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716208>
- 508.** Robert, R., et al. Neurosurgical treatment of perineal neuralgias. *Adv Tech Stand Neurosurg*, 2007. 32: 41.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17907474>
- 509.** Robert, R., et al. [Pudendal nerve surgery in the management of chronic pelvic and perineal pain]. *Prog Urol*, 2010. 20: 1084.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21056388>
- 510.** NICE. Technology appraisal guidance 159. Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin. 2008.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta159>
- 511.** Fariello, J.Y., et al. Sacral neuromodulation stimulation for IC/PBS, chronic pelvic pain, and sexual dysfunction. *Int Urogynecol J*, 2010. 21: 1553.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20972541>
- 512.** Peters, K.M., et al. A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis. *BJU Int*, 2007. 100: 835.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17822464>
- 513.** Gajewski, J.B., et al. The long-term efficacy of sacral neuromodulation in the management of intractable cases of bladder pain syndrome: 14 years of experience in one centre. *BJU Int*, 2011. 107: 1258.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883483>
- 514.** Carmel, M., et al. Pudendal nerve neuromodulation with neurophysiology guidance: a potential treatment option for refractory chronic pelvi-perineal pain. *Int Urogynecol J*, 2010. 21: 613.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20012596>
- 515.** Horowitz, S.H. The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Med Clin North Am*, 2007. 91: 21.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164102>
- 516.** Marcelissen, T., et al. Sacral neuromodulation as a treatment for neuropathic clitoral pain after abdominal hysterectomy. *Int Urogynecol J*, 2010. 21: 1305.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20386879>
- 517.** Mayer, R.D., et al. Sacral nerve stimulation: neuromodulation for voiding dysfunction and pain. *Neurotherapeutics*, 2008. 5: 107.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164489>
- 518.** Falletto, E., et al. Is sacral nerve stimulation an effective treatment for chronic idiopathic anal pain? *Dis Colon Rectum*, 2009. 52: 456.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333046>

- 519.** Martellucci, J., et al. Sacral nerve modulation in the treatment of chronic pain after pelvic surgery. *Colorectal Dis*, 2012. 14: 502.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689334>
- 520.** Gokyildiz, S., et al. Effects of percutaneous tibial nerve stimulation therapy on chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest*, 2012. 73: 99.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269443>
- 521.** Li, C.B., et al. The efficacy and safety of the ganglion impar block in chronic intractable pelvic and/or perineal pain: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2016. 9: 15746.
<http://www.ijcem.com/files/ijcem0021581.pdf>
- 522.** Eker, H.E., et al. Management of neuropathic pain with methylprednisolone at the site of nerve injury. *Pain Med*, 2012. 13: 443.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313580>
- 523.** Labat, J.J., et al. Adding corticosteroids to the pudendal nerve block for pudendal neuralgia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Bjog*, 2017. 124: 251.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465823>
- 524.** Rhame, E.E., et al. Successful treatment of refractory pudendal neuralgia with pulsed radiofrequency. *Pain Physician*, 2009. 12: 633.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461829>

8. CONFLITTO DI INTERESSE

Tutti i membri del gruppo di lavoro EAU sulle linee guida per il dolore pelvico cronico hanno fornito dichiarazioni di divulgazione su tutte le relazioni che potrebbero essere percepite come potenziali fonti di conflitto di interessi. Questa informazione è pubblicamente accessibile attraverso il sito web dell'Associazione europea di urologia <http://www.uroweb.org/guidelines/>. Questo documento è stato sviluppato con il sostegno finanziario dell'Associazione europea di Urologia. Non sono state coinvolte fonti esterne di finanziamento e supporto. L'EAU è un'organizzazione senza scopo di lucro il finanziamento è limitato all'assistenza amministrativa e alle spese di viaggio e di riunione. Nessun onorario o altre tipologie di rimborsi sono stati erogati.

9. INFORMAZIONI SULLE CITAZIONI

Il formato in cui citare le linee guida EAU varierà in base allo stile della rivista in cui la citazione appare. Di conseguenza, il numero degli autori o, ad esempio, l'inclusione dell'editore, dell'ubicazione, o del numero ISBN può variare.

La compilazione delle Linee guida complete dovrebbe essere referenziata come:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.

Se è richiesto un editore e/o una sede, includere:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

I riferimenti alle singole linee guida dovrebbero essere strutturati nel modo seguente:

Nomi dei collaboratori. Titolo della risorsa. Tipo di pubblicazione. ISBN. Editore, sede dell'editore, anno.