

Genito-pelviene pijn en penetratiestoornis *Genito-pelvic pain and penetration disorder, GPPPD:*

= samenvoeging van de vroegere diagnoses dyspareunie en vaginisme in DSM-5.

The DSM-5 criteria for Genito-Pelvic Pain/Penetration Disorder include one or more symptoms of this condition (Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, Katz VL, eds, 2012):



- *Tightening of the vaginal muscle resulting in the inability to penetrate (V)*
- *A feel of tension, pain or a burning sensation felt when penetration is attempted (D/V)*
 - *A decrease in or no desire to have intercourse (D/V)*
 - *Voluntary avoidance of sexual activity (D/V)*
 - *An intense phobia or fear of pain (D/V)*

Nieuwe terminologie: eenvoudiger, ook beter?

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSM-IV-TR (4th Edition)

DSM-5 (5th Edition)

- | | | |
|--|---|---|
| - HSDD (hypoactive sexual desire disorder) |  | FSAID (female sexual arousal and |
| - FSAD (female sexual arousal disorder) | | interest disorder) |
| - Dyspareunie |  | GPPPD (genito-pelvic pain and penetration |
| - Vaginisme | | disorder) |

Nieuwe terminologie geeft kansen voor een nieuwe, geïntegreerde klinische aanpak: *patient-reported outcomes*

Dyspareunie/vaginisme: ziektebeeld-gericht, op maat van kennis van zorgverleners

- Oppervlakkige: bv. lichen sclerosus
- Vaginale: bv. Candida-vaginitis, 'atrofie'
- Diepe: bv. endometriose, adhesies

- Primair/situatiegebonden vaginisme

(cave: stigma, gynaecologisch-obstetrisch geweld -
bovenop alle psychosociaal lijden...)

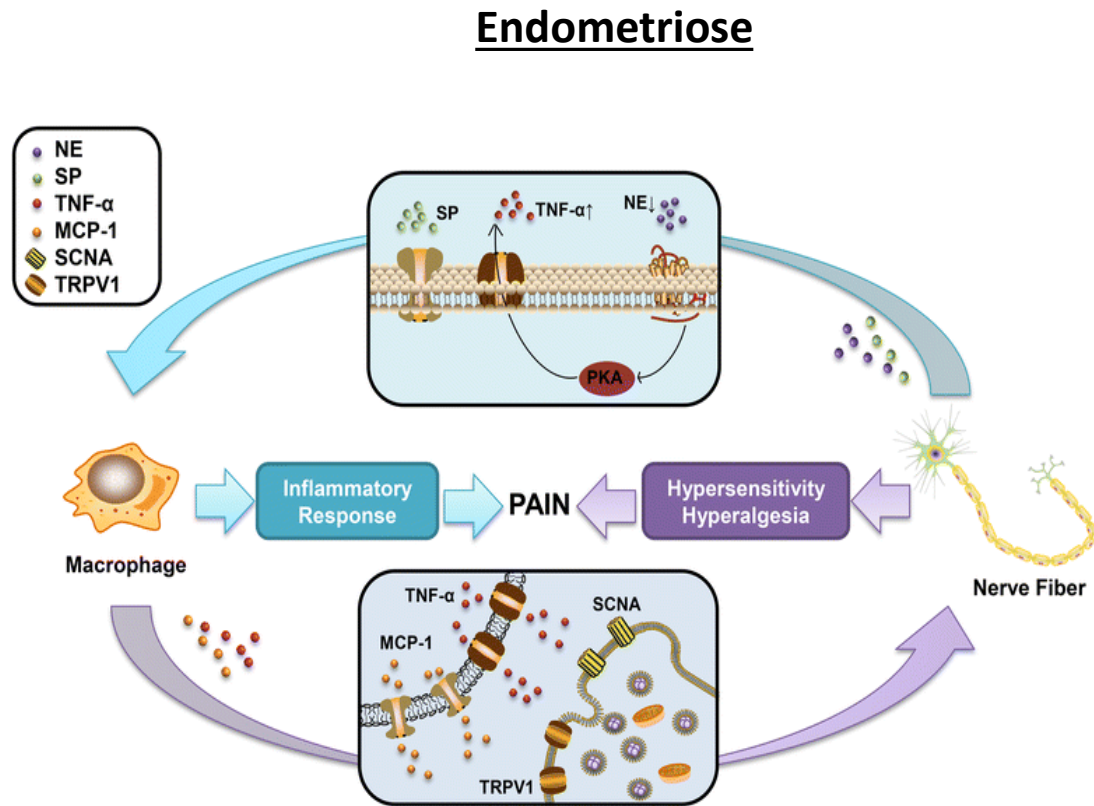
GPPPD: aanpak-gericht, op maat van functionaliteit van cliënt/patiënt

- Genitaal: lukt 'n tampon zetten?
- Genito-pelvien: bekkenbodemp: opspannen? blaasproblemen?
- Pelvien: pijn in buik of rug buiten seksuele kader?
- Belangrijke link naar seksueel verlangen

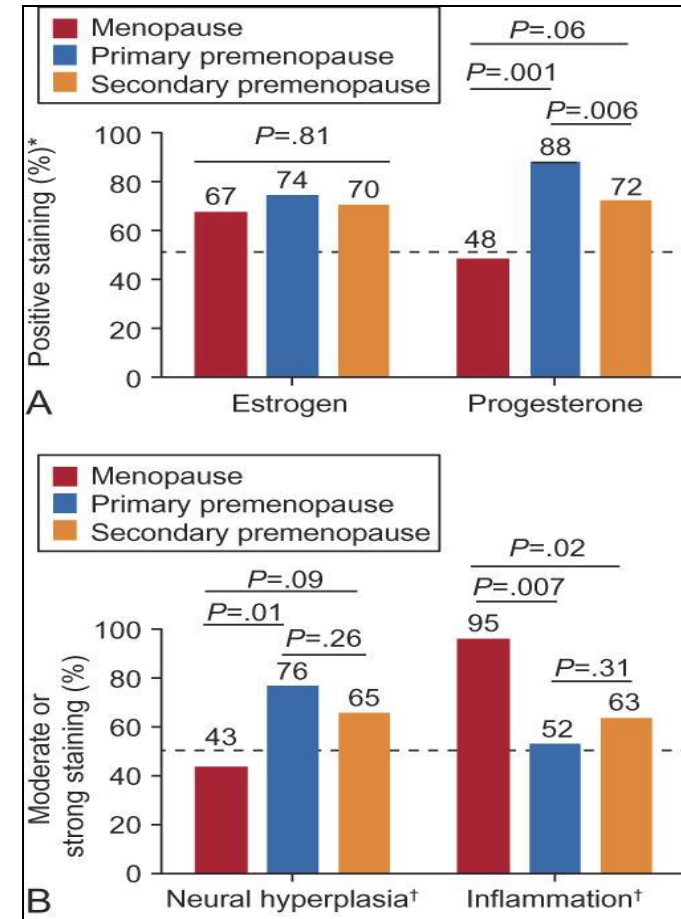
The findings of this scoping review revealed the **various psychosocial barriers** that patients with vulvodynia commonly face: **pain, anxiety, depression, catastrophization, fear, lack of self-efficacy, low desire and arousal, negative body image, stigma, distress, posttraumatic stress disorder, child maltreatment and abuse, mistrust, invalidation and isolation, low levels of self-compassion, negative partner support, low relationship satisfaction, lack of physical affection, emotional regulation, and avoidance and lack of approach goals.**

(Niedenfuehr et al, J Sex Med 2023; 20: 833-58)

Pathofysiologische common pathways: zowel endometriose (= pelviene pijn) als vulvodynie (= genitale pijn) zijn hormoonafhankelijke condities gekenmerkt door ontsteking en neurogenese



Vulvodynie



A. Expression of estrogen and progesterone receptors

B. Neural hyperplasia and inflammation

Leclair et al. Vestibulodynia in Menopause. Obstet Gynecol 2013; 122: 787-93.

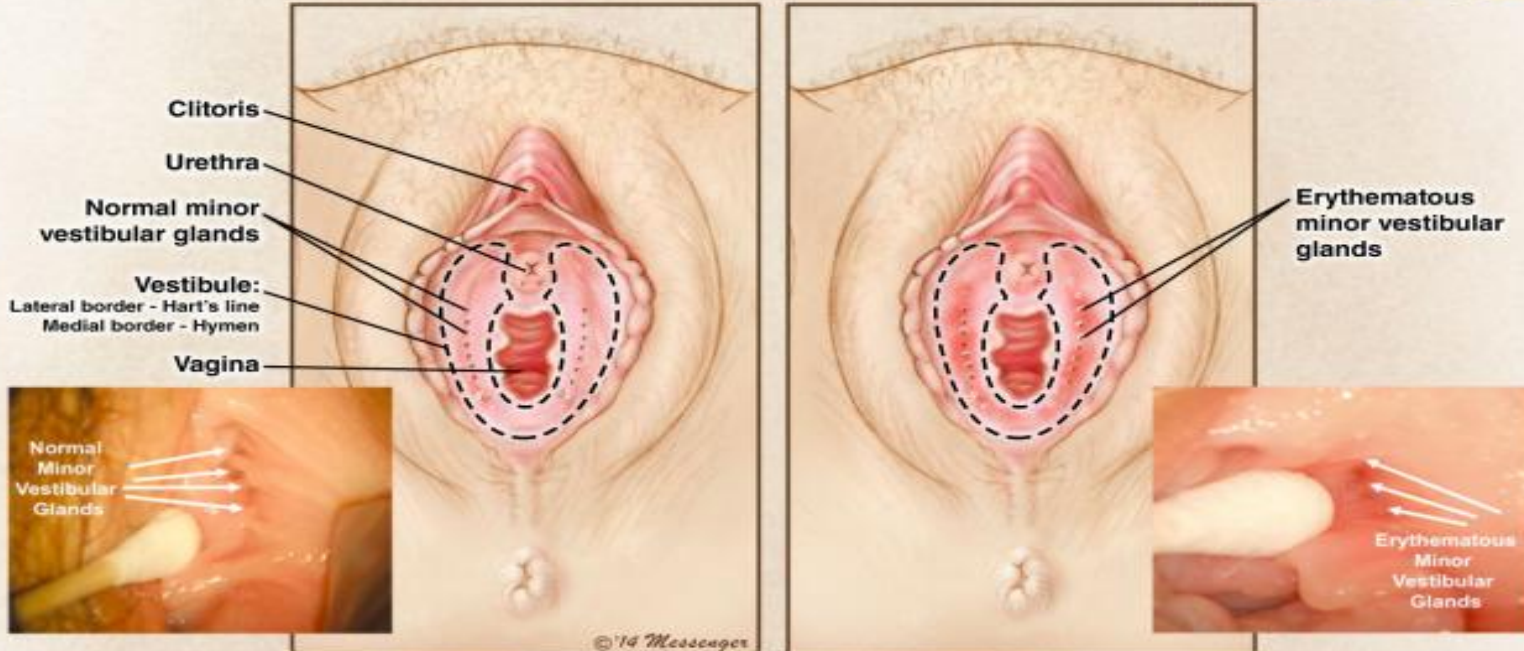
Position of patient for vulvoscopy



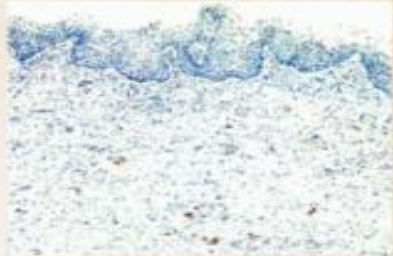
Biologic Issues in Neuroproliferative Vestibulodynia

Polymorphisms in genes coding for IL-1 receptor antagonist, and interleukin 1 beta
Decreased interferon-alpha
Elevated tumor necrosis factor, TNF, interleukin-1 beta, interleukin-6, interleukin-8 and heparanase
Increased mast cells limited to the vestibular mucosa (endodermal embryology)
Persistent inflammation leading to proliferation of C-afferent nociceptors

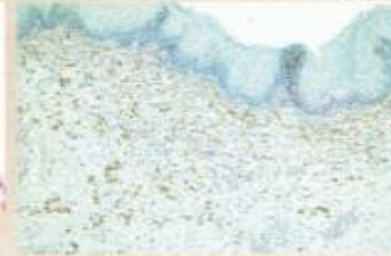
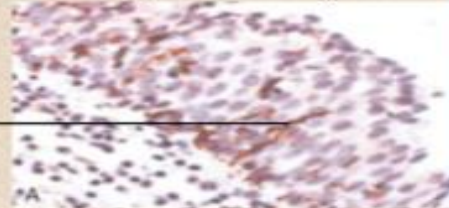
Vulvoscopy



Normal vestibular histology showing only a few C-afferent nociceptors stained with S100



Abnormal histology showing excess proliferation of C-afferent nociceptors seen in epithelium of vestibule on S100 staining



C-afferent nociceptors extending into epithelium

The vestibule is an **endodermal tissue**, derived from the urogenital sinus

Minor vestibular glands = Littre glands in males

Major vestibular (Bartholin's) gland = Cowper gland in males

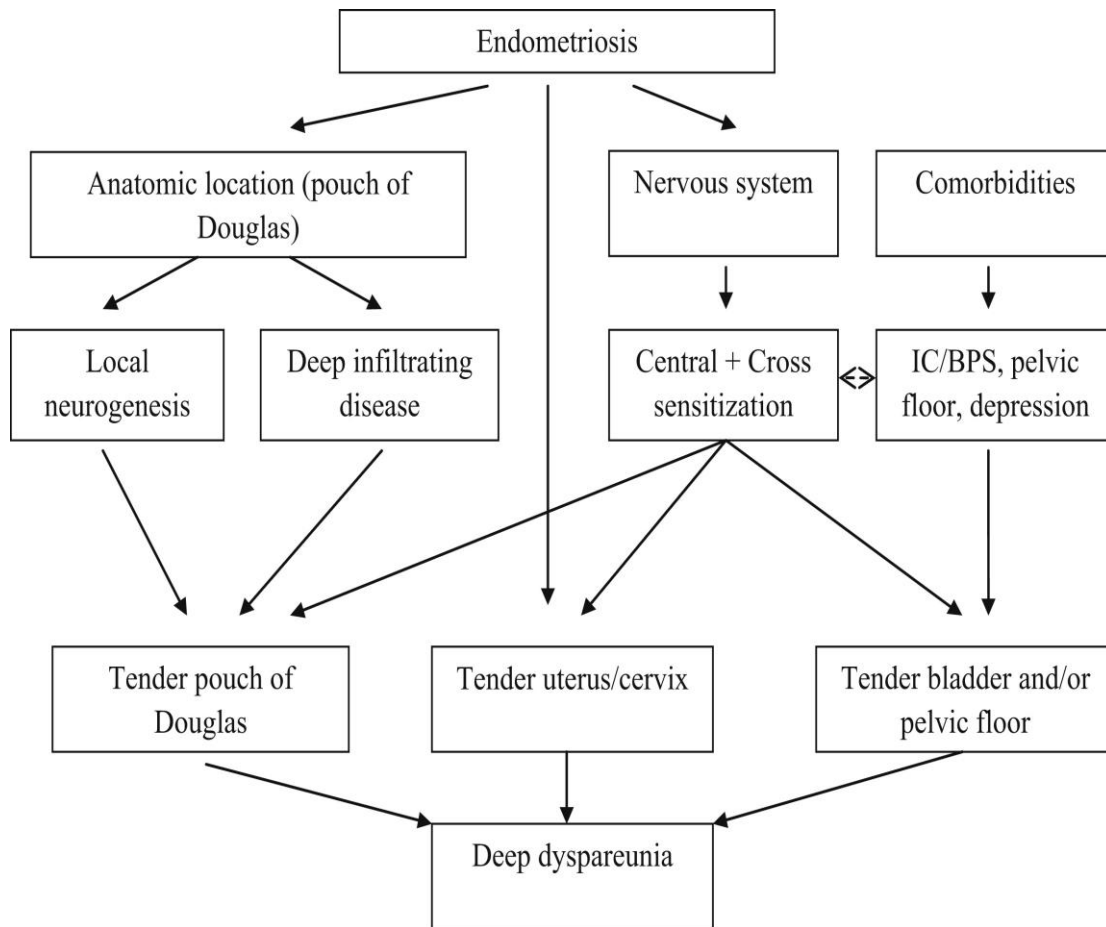
*Erythema has poor inter-rater agreement

*Pain scoring: >7/10 at 3-6 o'clock, 6 o'clock, 6-9 o'clock, 9-12 o'clock vestibule; <1/10 at labia minora/majora

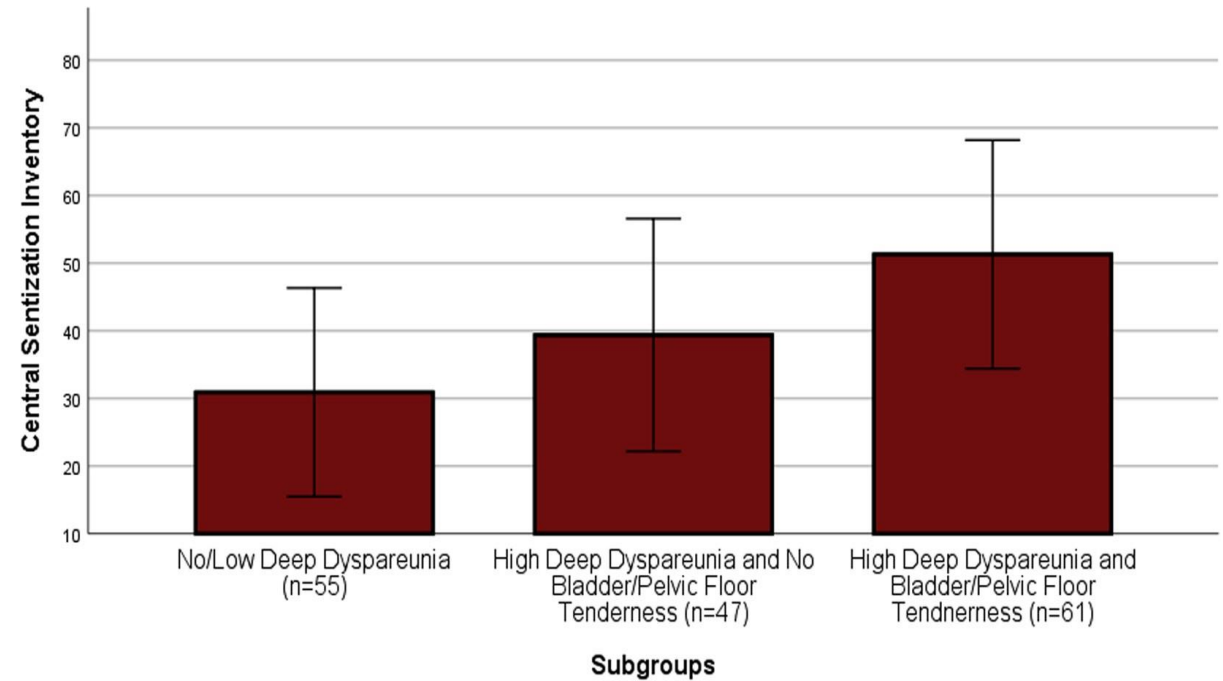
(Bergeron et al, Obstet Gynecol 2001;98:45-51)

Bij 'geëvolueerde' pelviene endometriose heeft de pijn/dyspareunie meestal meerdere aanknopingspunten en kan nociplastische kenmerken aannemen

► Naast viscerale pijn is er meestal myofasciale pijn en dikwijls centrale/cross sensitisatie (= noci-plastische pijn, 2017)



Dyspareunie door e-ose letsels + blaas-/bekkenbodempijn: hogere score voor CZS sensitisatie

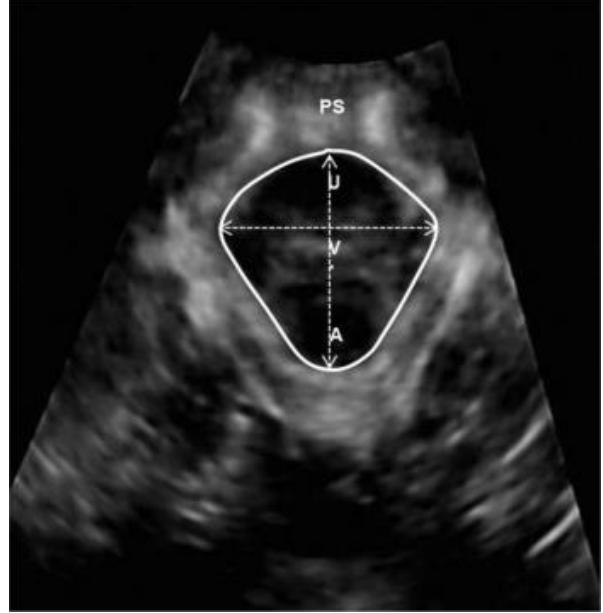
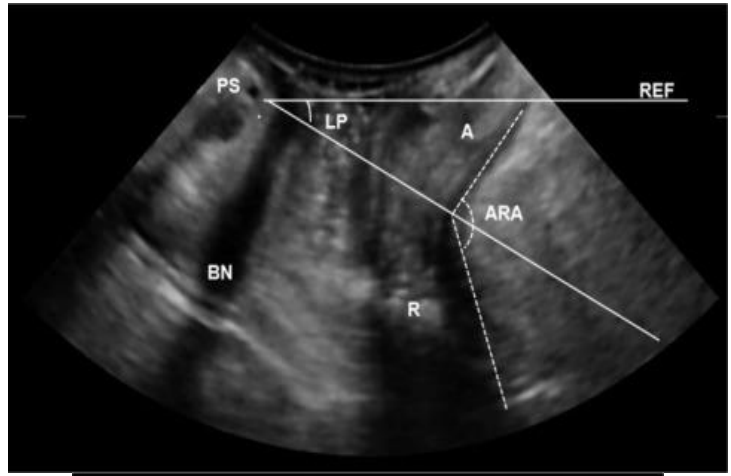
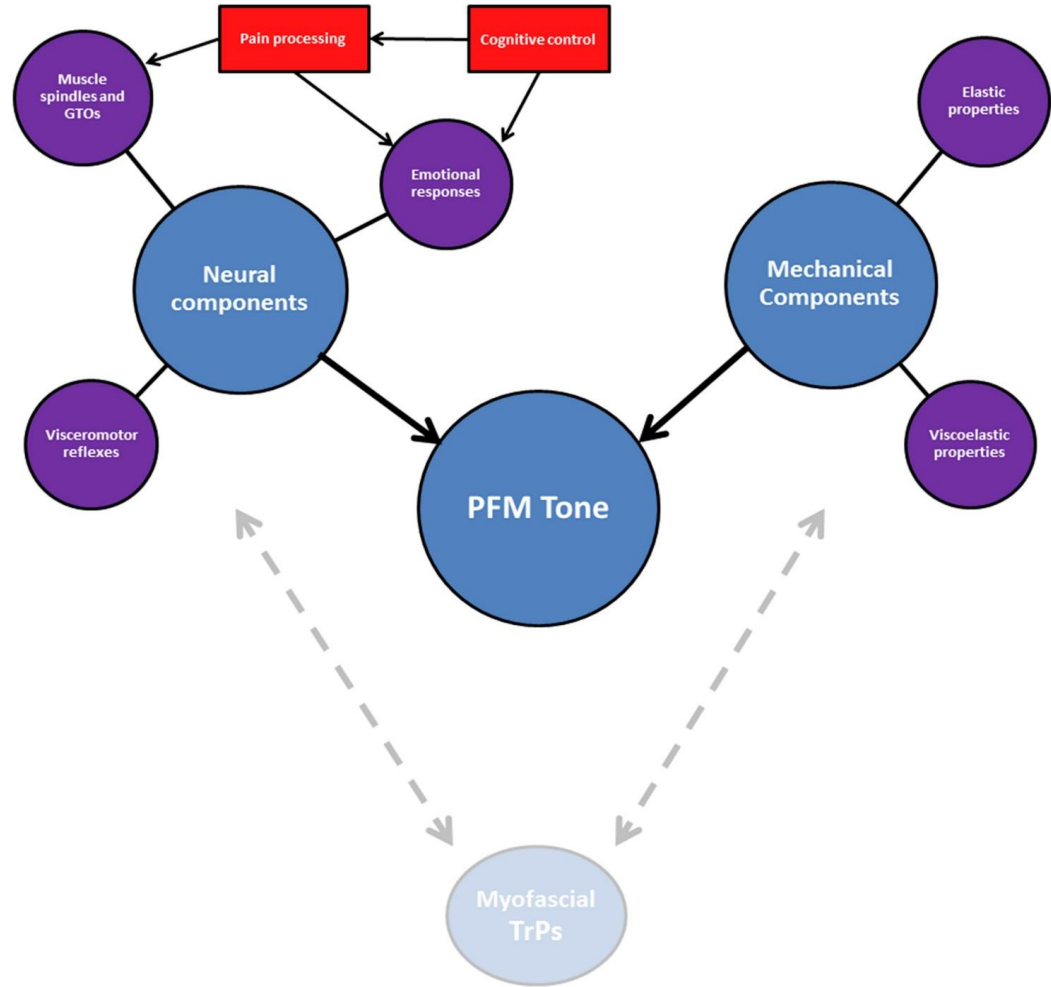


Sex Med Rev 2017; 5: 495-507; J Sex Med 2020; 17: 761-70

De drievoudige vicieuze cirkel van vulvodynie (vulvair-vestibulitisyndroom):

1- pelvic floor muscle (PFM) hypertonie

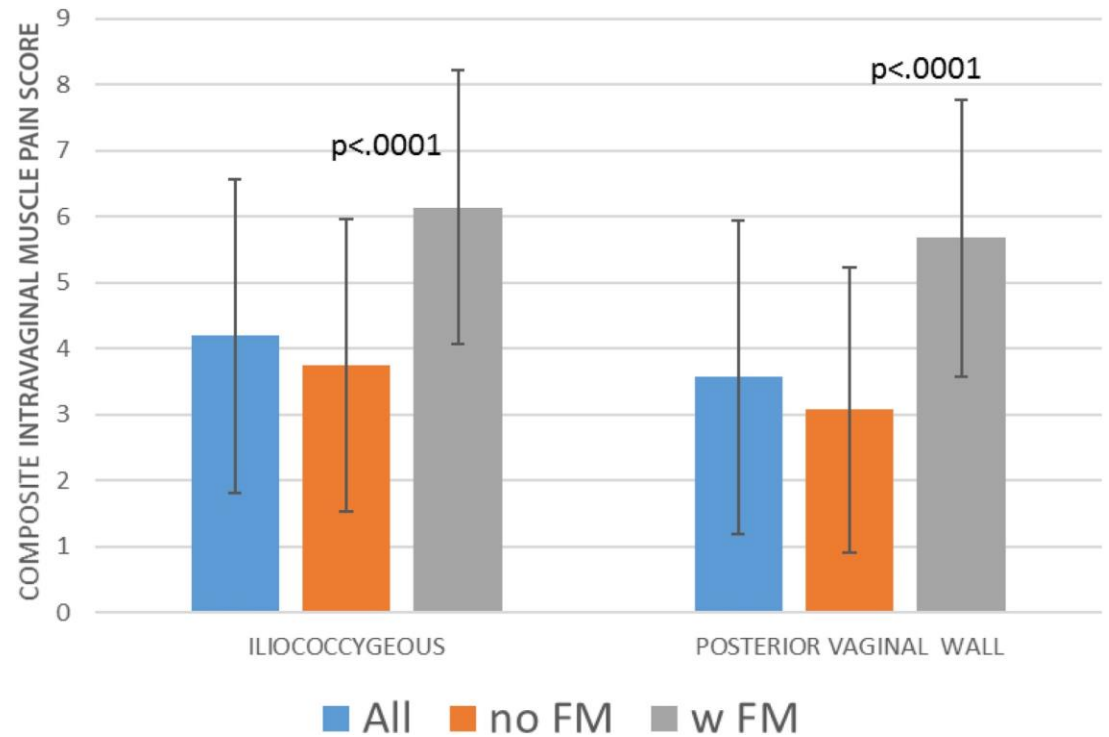
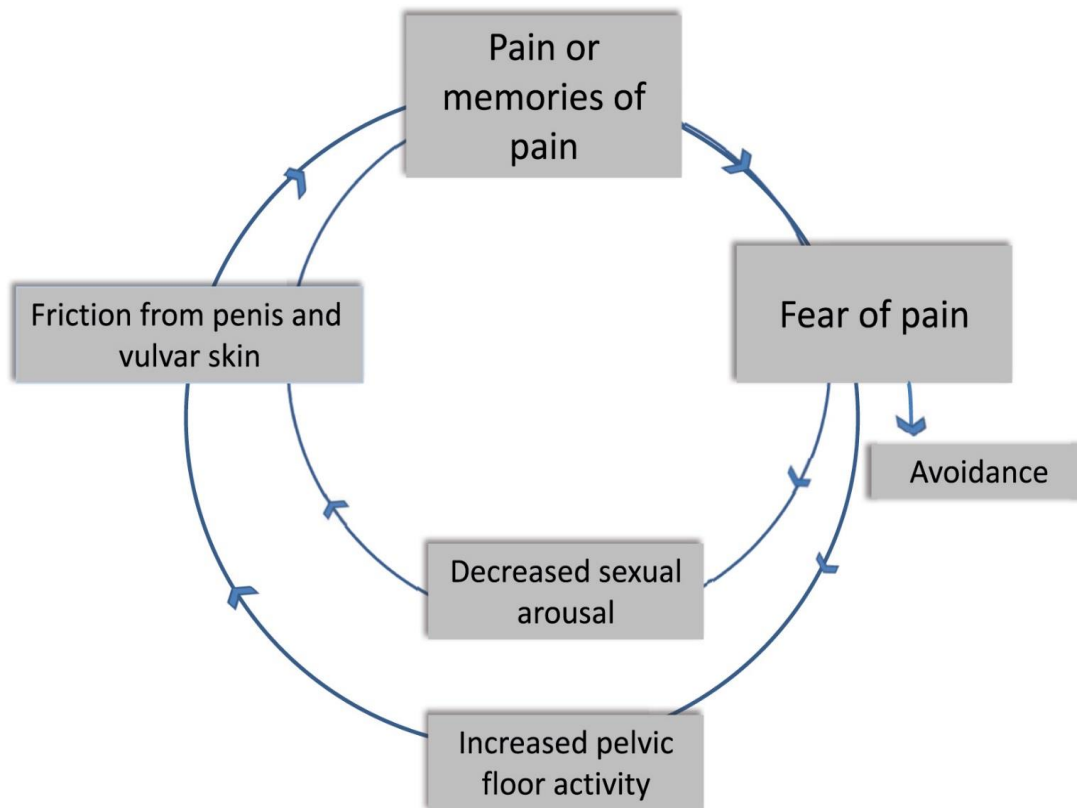
Echografie toont kleinere levator plane (LP) hoek, en een smallere levator hiatus



De drievoudige vicieuze cirkel van vulvodynie (vulvair-vestibulitissyndroom):

2- verstoorde seksuele respons → toegenomen frictie

3- anticipatie-angst en 'schrik' (Spano) → syndroom met noci-plastische kenmerken (= Spano-PLUS): verhoogde sensitiviteit aan diverse stimuli (mechanisch, koude/warmte) door perifere 're-wiring' en/of centrale sensitisatie → meer continue en ook spontane pijn; urinaire symptomen...

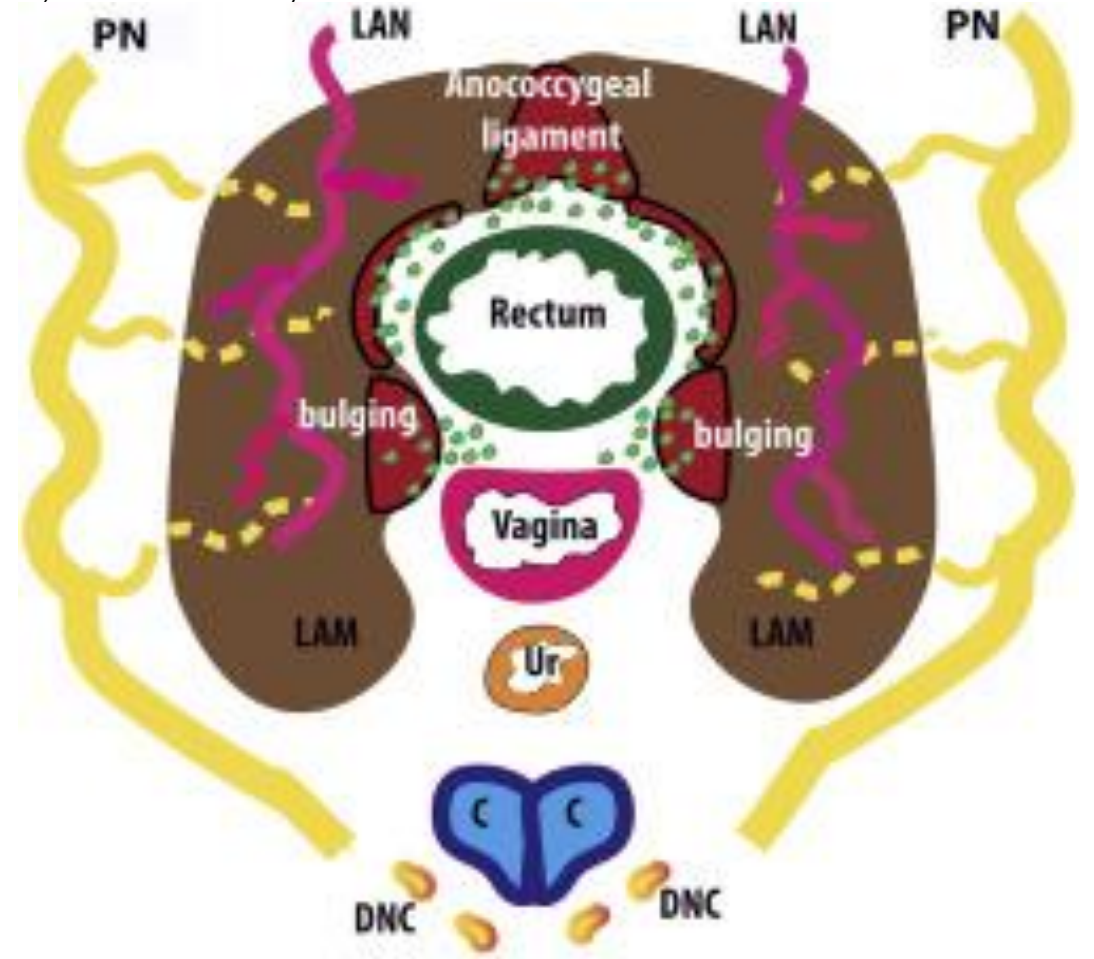
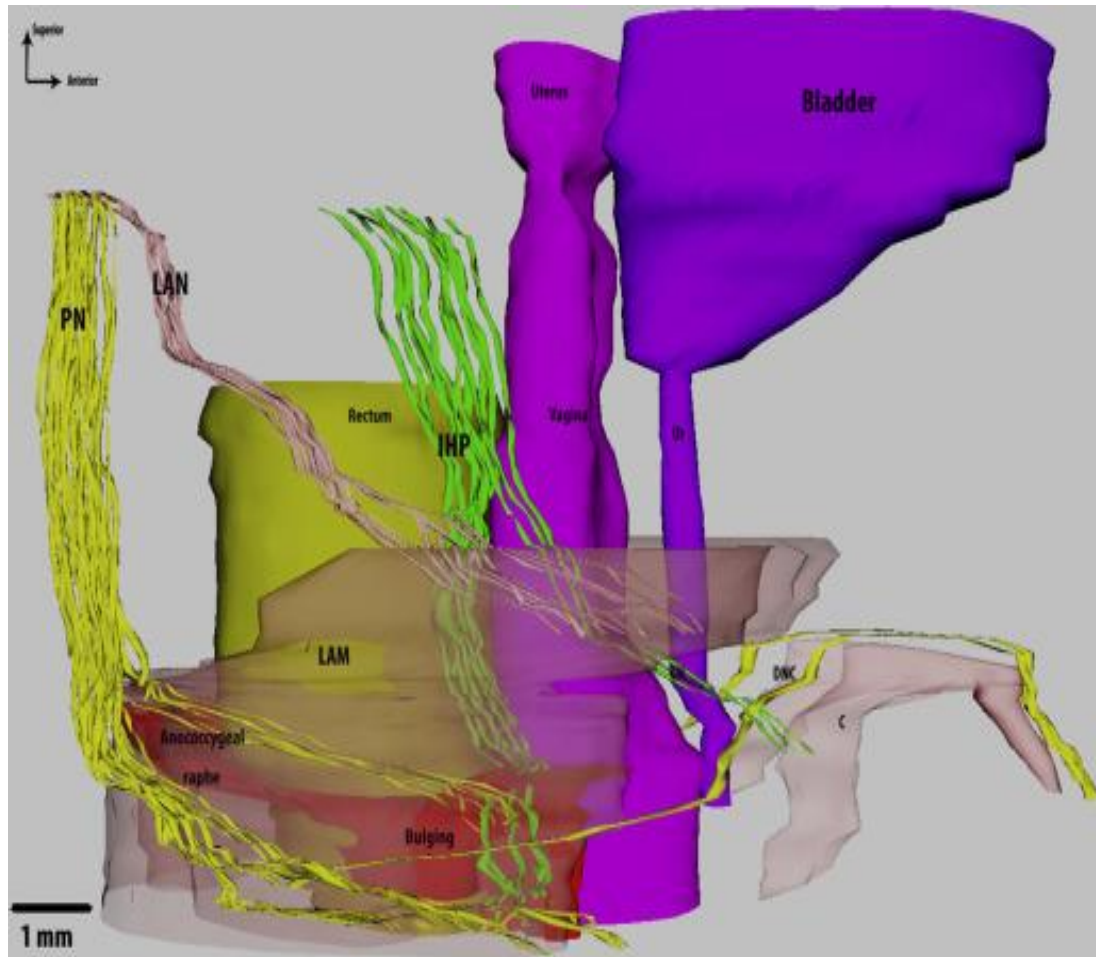


FM= fibromyalgia

Phillips et al, Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 751-3

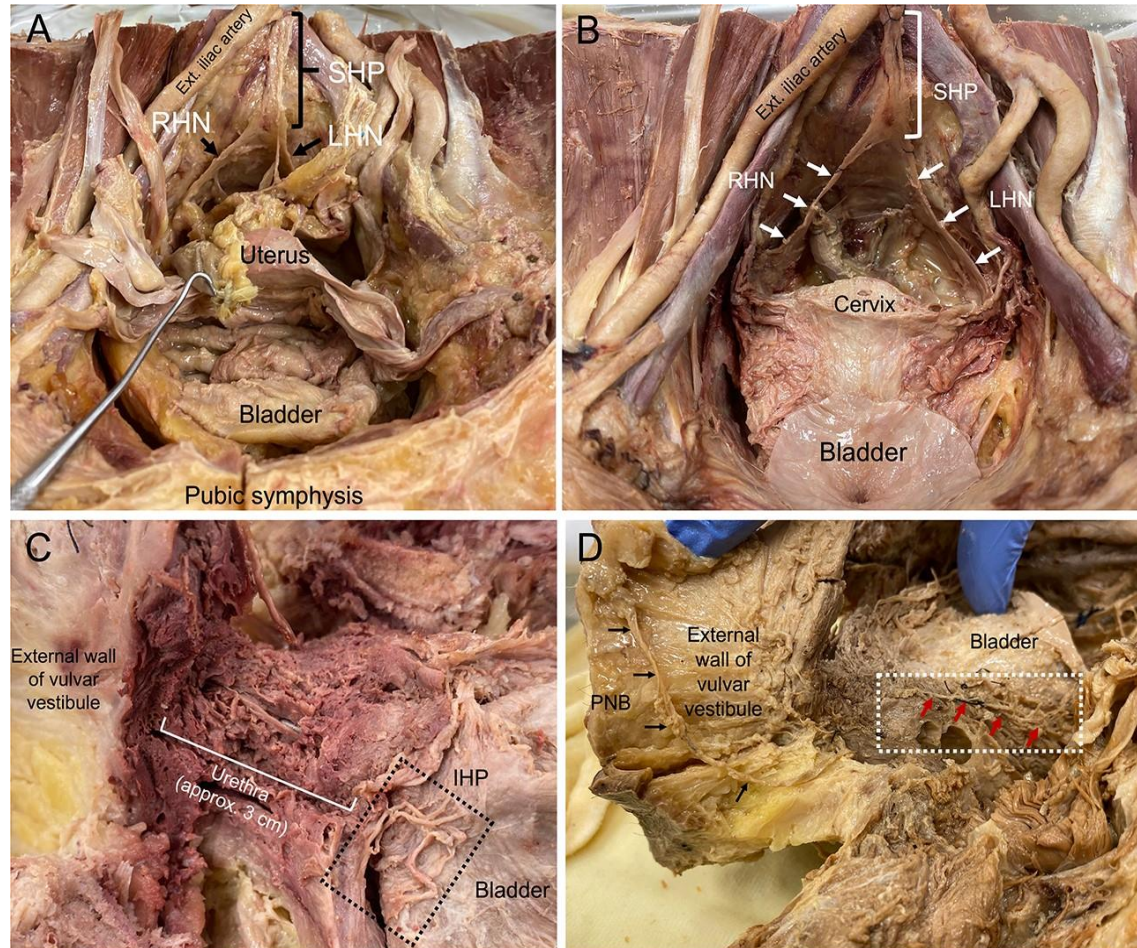
Complexe en overlappende bezenuwing van vulva/bekkenbodembodem en pelvis: mediaal deel van levator ani muscle (LAM) is **gladde spier** met autonome bezenuwing

(Am J Obstet Gynecol 2018; 218: 121.e1-12).



DNC, dorsal nerve of clitoris; IHP, inferior hypogastric nerve; LAN: levator ani nerve; PN: pudendal nerve

Anatomy of the inferior hypogastric plexus in relation to the vulvar vestibule: 3 cm distance



IHP, inferior hypogastric plexus; LHN, left hypogastric nerve; PNB, perineal nerve branch; RHN, right hypogastric nerve; SHP, superior hypogastric plexus

Tomalty et al, J Sex Med 2023; 20: 716-31

Overlappende klinische associaties bij chronische genitale en pelviene (diepe) pijn

- Traits/ “Mind and body” profiel
 - ▶ Pijn coping: lagere pijngrens, focuseren/catalogeren, **catastrofiseren**
 - andere pijncondities: blaaspijnsyndroom, prikkelbaredarmsyndroom, fibromyalgie, etc.
 - ▶ Co-morbiditeiten: angst/depressie, insomnie, vermoeidheid
 - ▶ Musculoskeletaal: hypertonie van bekkenbodemp en andere spieren
 - ▶ Conflictueuze emotionele en/of seksuele events
- Hormonaal milieu:
 - ▶ **Oestrogeendominantie, lage BMI (e-ose)**

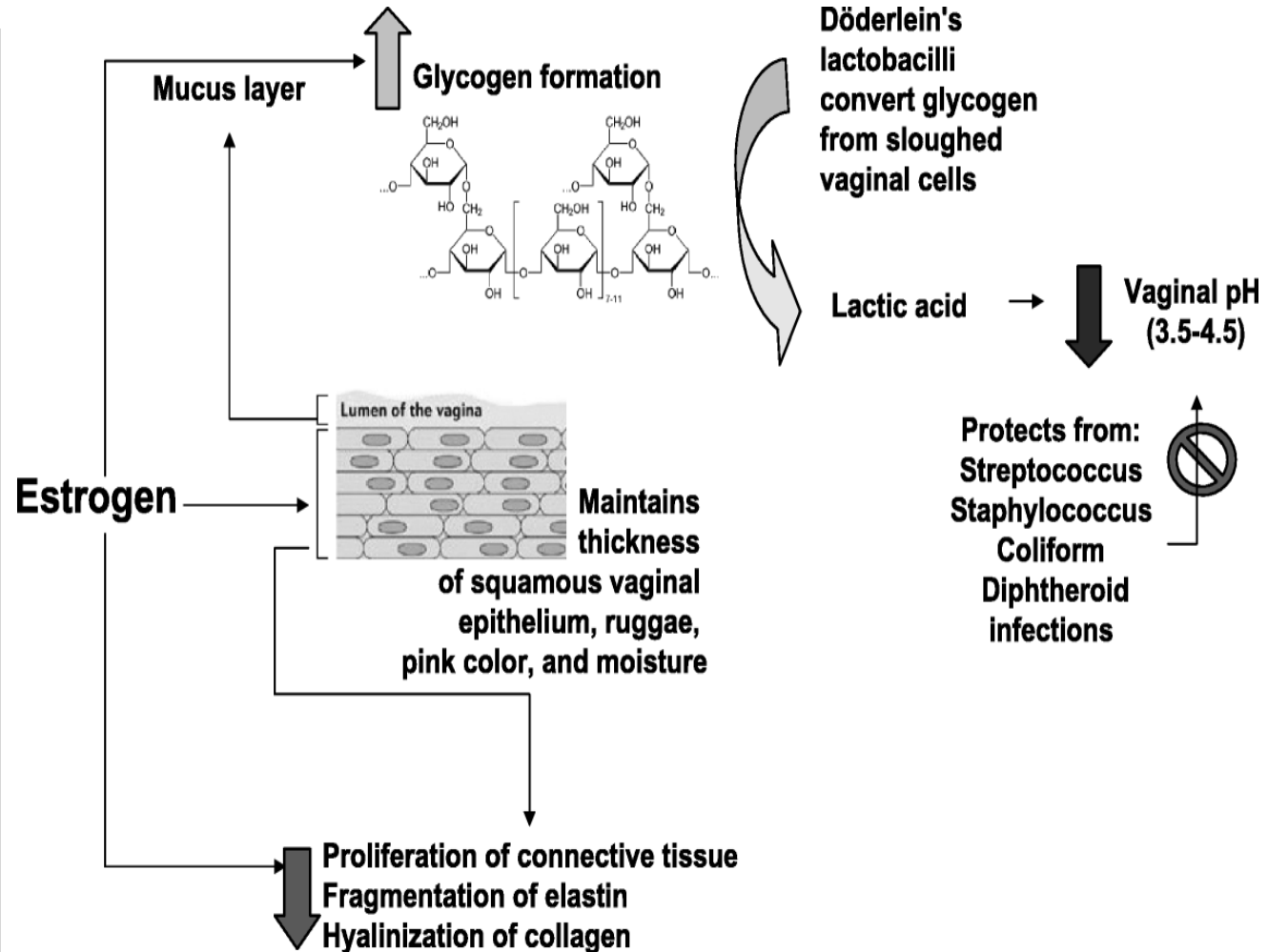
► Vraag: is genitale pijn/dysesthesie frequenter geworden in de 21^{ste} eeuw?

- Misschien een scherpere focus op het genitale gebeuren en slechte gewoonten?
 - aanwezigheid of voorgeschiedenis van **urogenitale infecties, HPV pathologie, conisatie van cervix** → angst
 - hormonale regressie van vulva: **menopauze/BSO, langdurig gebruik van hormonale anticonceptie**
 - negatieve framing van tampons (impact sociale media omtrent 'tamponziekte?'), ecologische menstruatiecup blijft een minderheidsoplossing → méér gebruik **van extern (vulvair) hygiënisch materiaal**
 - vulva-onvriendelijke gewoonten: frequent, soms dagelijks, gebruik van **synthetische inlegkruisjes**; onnodig gebruik van middelen voor intieme hygiëne; strakke onder- en bovenkleding; krampachtige zittechniek met voortdurend overkruiste benen
 - laag zelfbeeld als seksueel persoon (impact sociale media?), niet-consensuele seksuele ervaringen, cf. P. Enzlin

Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy

from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society

Symptoms	Signs
Genital dryness	Decreased moisture
Decreased lubrication with sexual activity	Decreased elasticity
Discomfort or pain with sexual activity	Labia minora resorption
Post-coital bleeding	Pallor/Erythema
Decreased arousal, orgasm, desire	Loss of vaginal rugae
Irritation/Burning/Itching of vulva or vagina	Tissue fragility/fissures/ petechiae
Dysuria	Urethral eversion or prolapse
Urinary frequency/urgency	Loss of hymenal remnants
	Prominence of urethral meatus
	Introital retraction
	Recurrent urinary tract infections
Supportive findings: pH >5, increased parabasal cells on maturation index, and decreased superficial cells on wet mount or maturation index.	

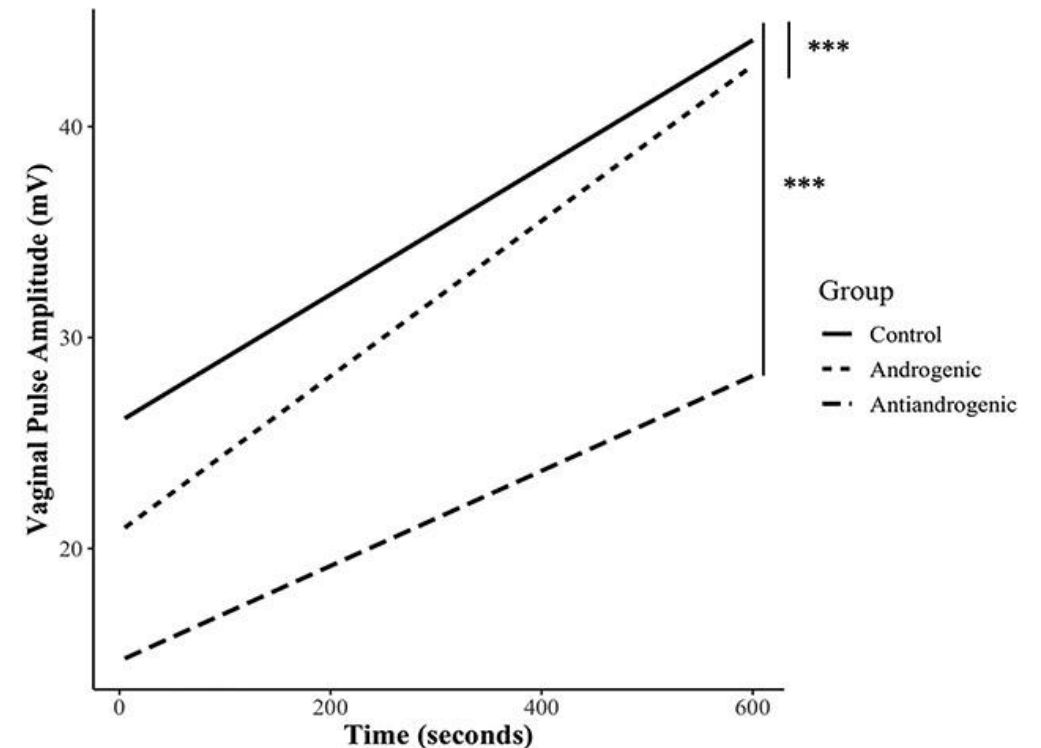


Langdurig gebruik van hormonale anticonceptiva (cave 'commoditeitsredenen' = cyclusregeling, acne) en GPPPD

- Meer risico op vulvodynie (1,8 -8,6 keer hoger), vooral bij start op jonge leeftijd en langdurig + verlengd of continu gebruik
- Mechanisme is niet volledig duidelijk:
 - > **Minder lubricatie** → meer frictie → pijn (Spano) ►
 - > **Chronisch androgeentekort** (interactie met androgeenreceptor genpolymorfismen; meer risico op vulvodynie met spironolactone; lagere androgeenconcentraties in vaginaal vocht)
 - > Monotoon zure vaginale afscheiding: “melkzuurbad”?

Bouchard et al Am J Epidemiol 2002; 156: 2546-61/ Berglund et al Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81: 738-42; Heddini et al Mol Pain 2012; 8: 68-76/ Goldstein et al, J Sex Med 2014; 11: 2764-2771/ Zethraeus et al J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 4046-53/ Wahlin-Jacobsen et al, J Sex Med 2018; 15: 1537-46/ Mitchell et al, J Sex Med 2019; 16: 1481-3; Labus et al, Mol Pain 2021; 17: 1-15.

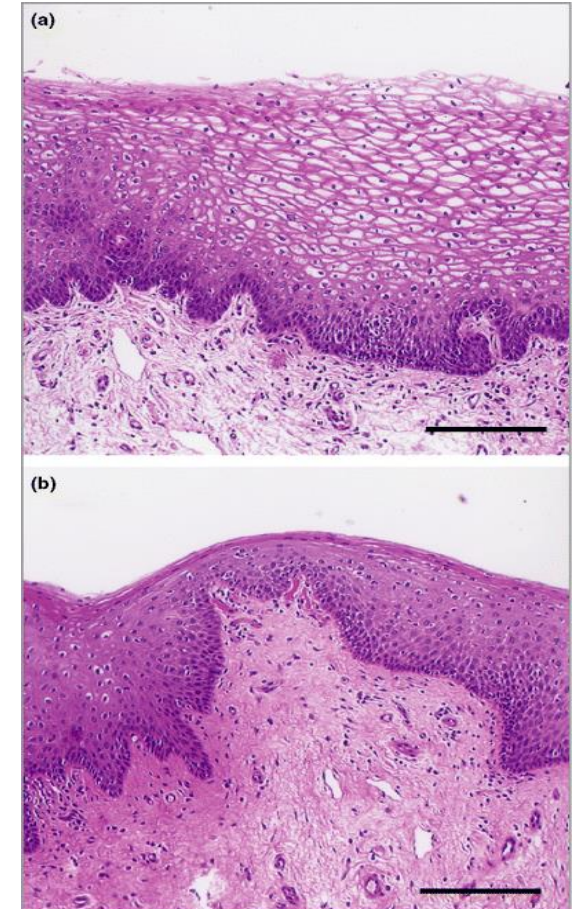
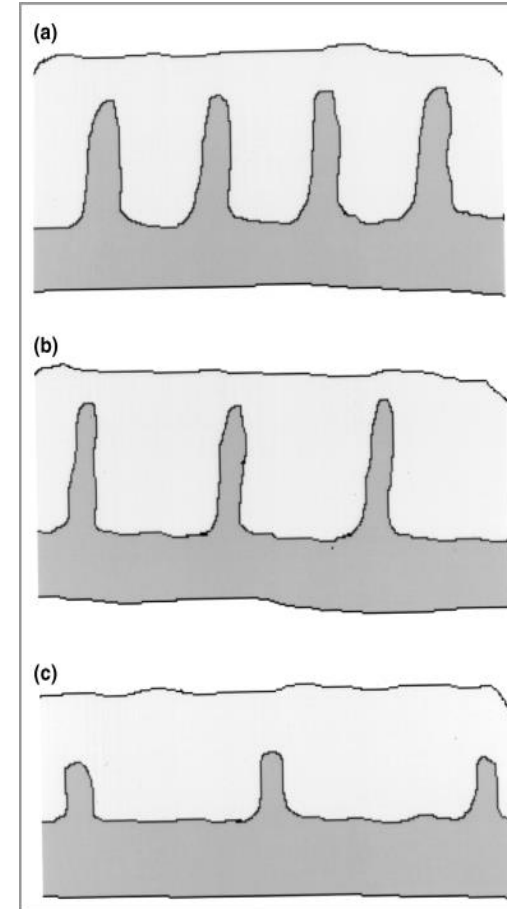
Arousal (vaginale doorbloeding, VPA) vóór en na filmstimulus bij pilgebruiksters



J Sex Med, Volume 20, Issue 8, 2023, 1094–1102

Vulvaire morfologische veranderingen bij gebruik van hormonale anticonceptiva

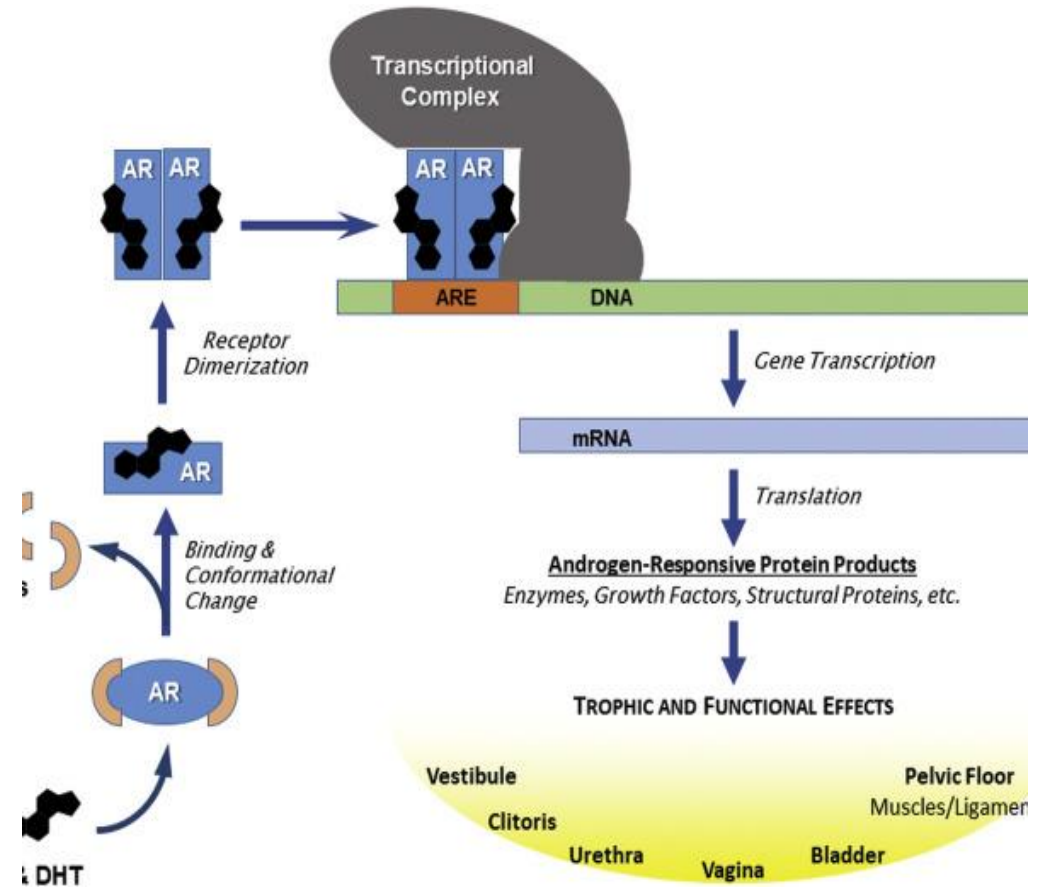
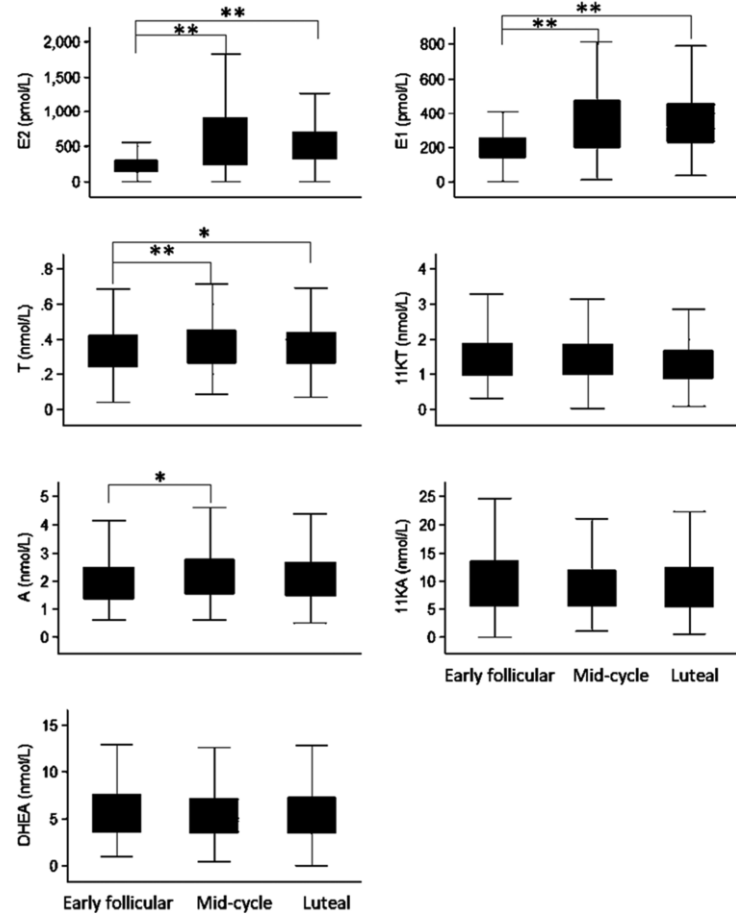
- Beperkte echografie en histologie studies:
 - Verminderde vascularisatie (a. clitoridalis, a. labialis posterior), ↓ dikte van labia minora, smallere vaginale introïtus
 - Minder en diepere dermale papillae (figuur links, c) en “fluffy” desorganisatie van het epitheel met ballonerende cellen en pyknotische kernen (figuur rechts, a)



Chronisch androgeentekort bij pilgebruik

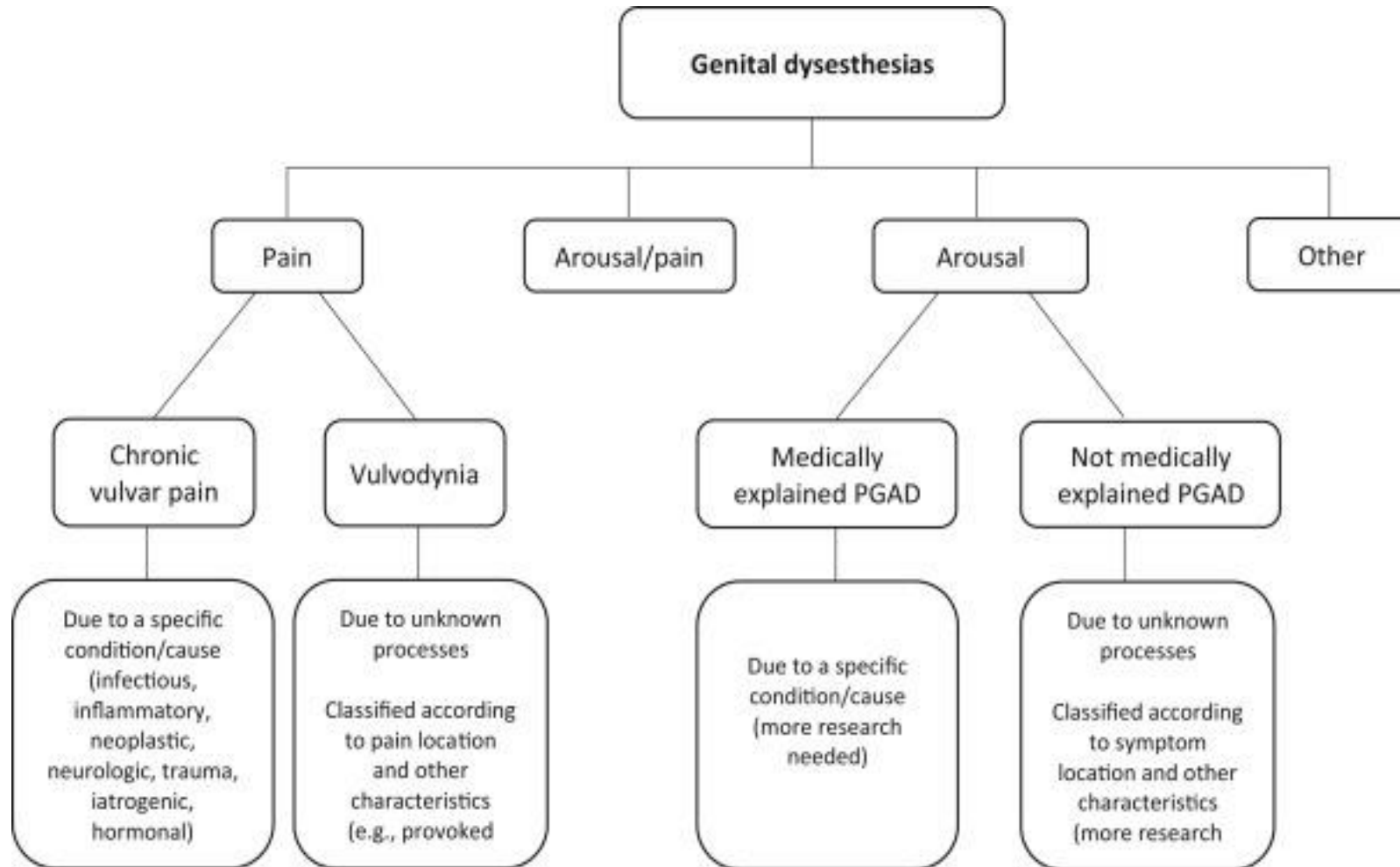
Vulva en bekkenbodembodem: expressie ++ van androgeenreceptoren

► Rol van androgeentekort bij vulvaire regressie/ "endodermalisering"?

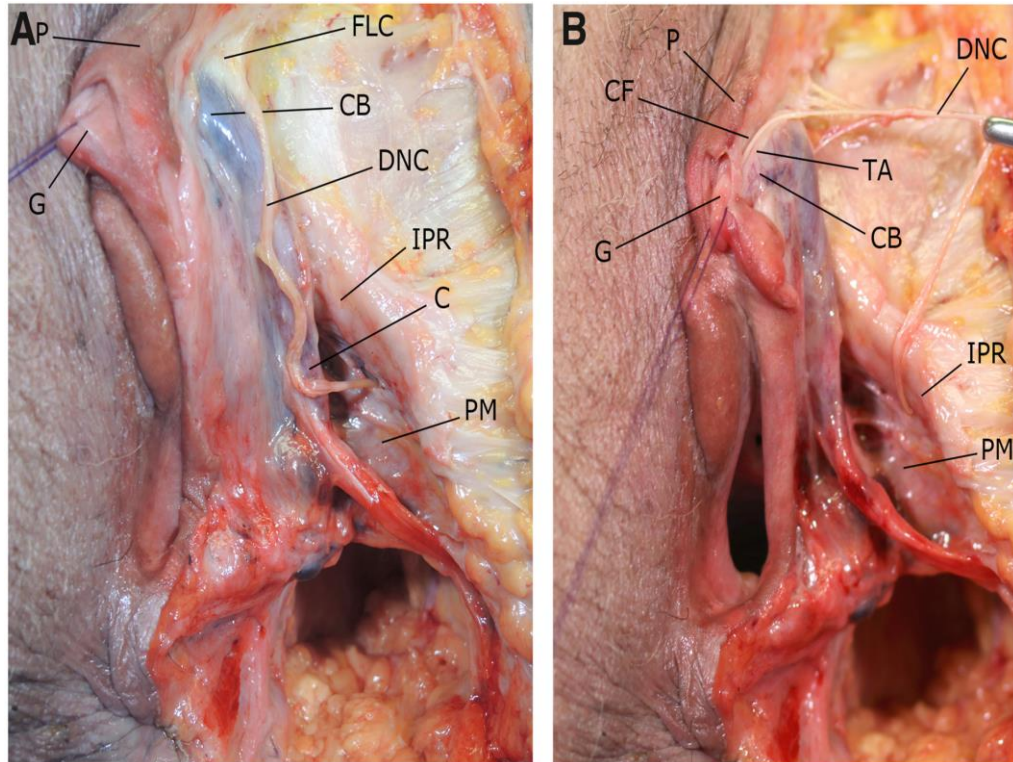


Vulvodynie vs. persistent genital arousal disorder (PGAD, eerste melding door Sandra Leiblum in 2000):
= variante expressie? m.a.w., = onderdeel van de GPPPD expressies?

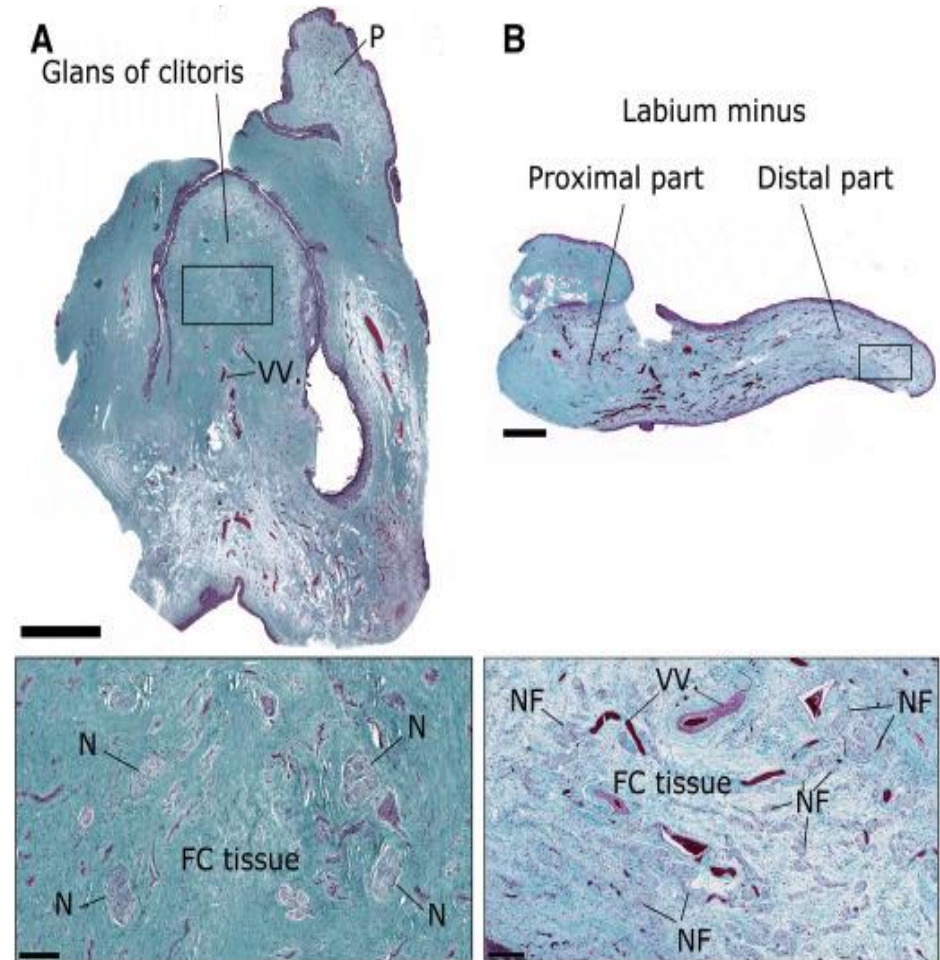
(Sex Med Rev 2019; 7: 2-12)



Anatomie en histologie van de glans clitoridis: dens netwerk van zenuwbundels/-vezels, geen erectiel weefsel



CB, clitoral body; CF, clitoral fascia; **DNC, dorsal nerve of the clitoris**; FLC, fundiform ligament of the clitoris; IPR, ischipubic ramus; PM, perineal membrane; TA, tunica albuginea
Am J Obstet Gynecol 2023



P, preputium; VV, vessels; **N, nerve bundles**; **NF, nerve fibres**; FC, fibroconnective

Therapeutisch traject bij GPPD/dysesthesie

- **Cliënt/patiënt georiënteerd: pijn accepteren**, correcte maar geen exhaustieve zoektocht naar 'oorzaak', **focus op het functioneren**
- **Pluridisciplinaire begeleiding:**
 - ▶ Pijn (ontsteking, neurale hyperplasie) verminderen = **de-sensitisatie**
Hormonaal milieu optimaliseren
 - ▶ Beter omgaan met stress en angst: psychomotorische therapie, mindfulness
 - ▶ Herstellen, of faciliteren, van genietend vrijen/zelf-exploreren:
Bekkenbodempne, en hands-on dilatatie
Seksuoloog: psychoseksuele educatie → "sensate focus" opbouw van intimiteit en seksualiteit
 - ▶ Levensstijl: 'lief' omgaan met de genitalia:
Losse en wisselende zithouding, 'ventilerende' kleding, niet-agressieve vulvazorg
(Her)opname van tampons (of menstruatiecup) = gunstig prognostisch teken
- **Belang van een 'titularis' bij het (soms/meestal langdurig) therapeutisch traject**
- Nood aan informatie en 'coaching' via **niet-medische kanalen**

De-sensitisatie bij genitale pijn

Cave: hoge placeborespons
weinig vergelijkende trials

► Hands-on activerend traject:

- **Locale middelen** (“comparator” therapie): Bepanthol zalf, Xylocaine 5% zalf, gabapentine 4-6% crème, capsaïcine gel

- **Bekkenbodempkinie**: effectiever dan lidocaine

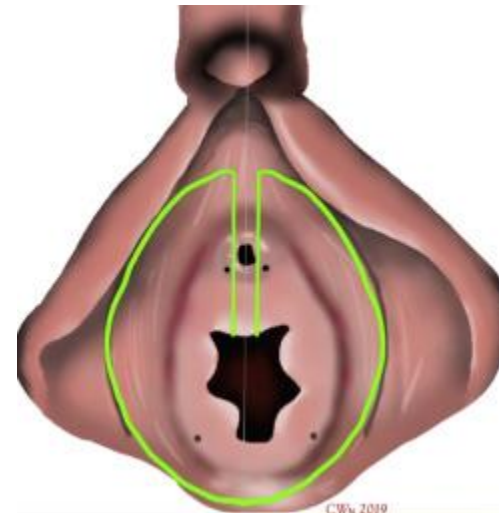
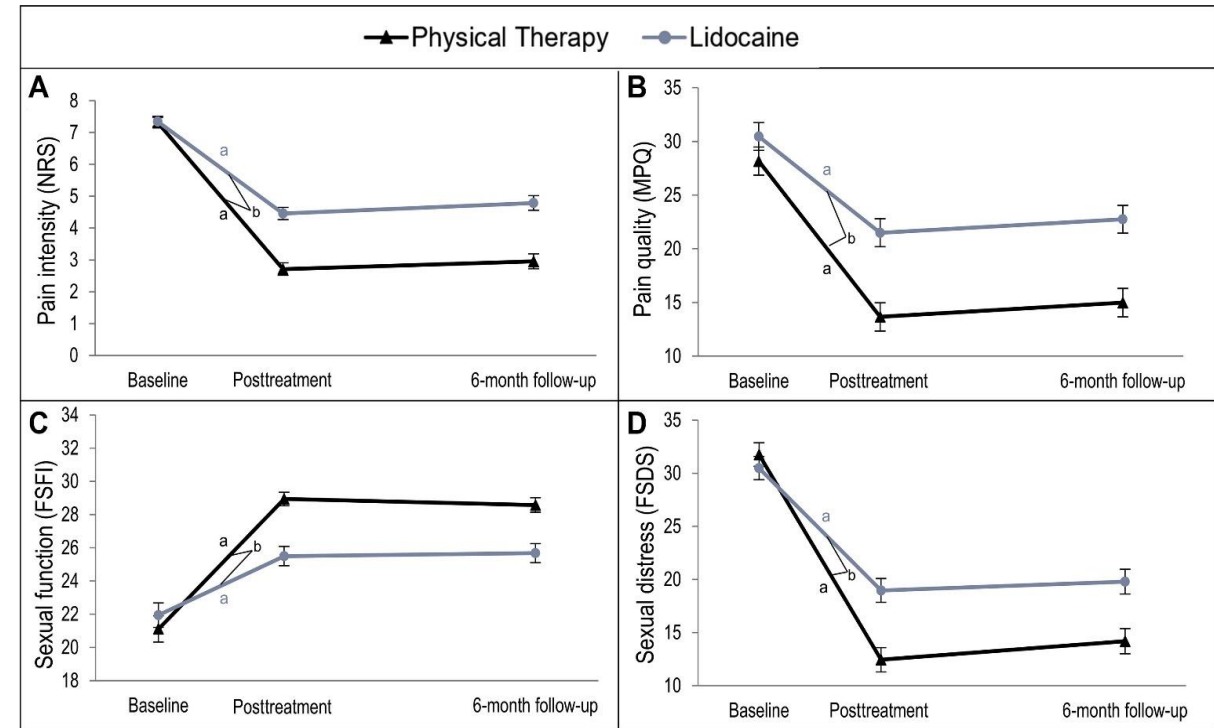
► Cognitive behavioral therapy (groepsessies): even effectief als lidocaine in een RCT

► Farmacotherapie:

- gabapentinoïden: gabapentine, pregabaline
- (- SNRI's: duloxetine, venlafaxine
- tricyclische antidepressiva: amitriptyline; NMDA-r antagonisten: ketamine; cannabis, cannabinoïden; α -2 antagonisten; opiaten)

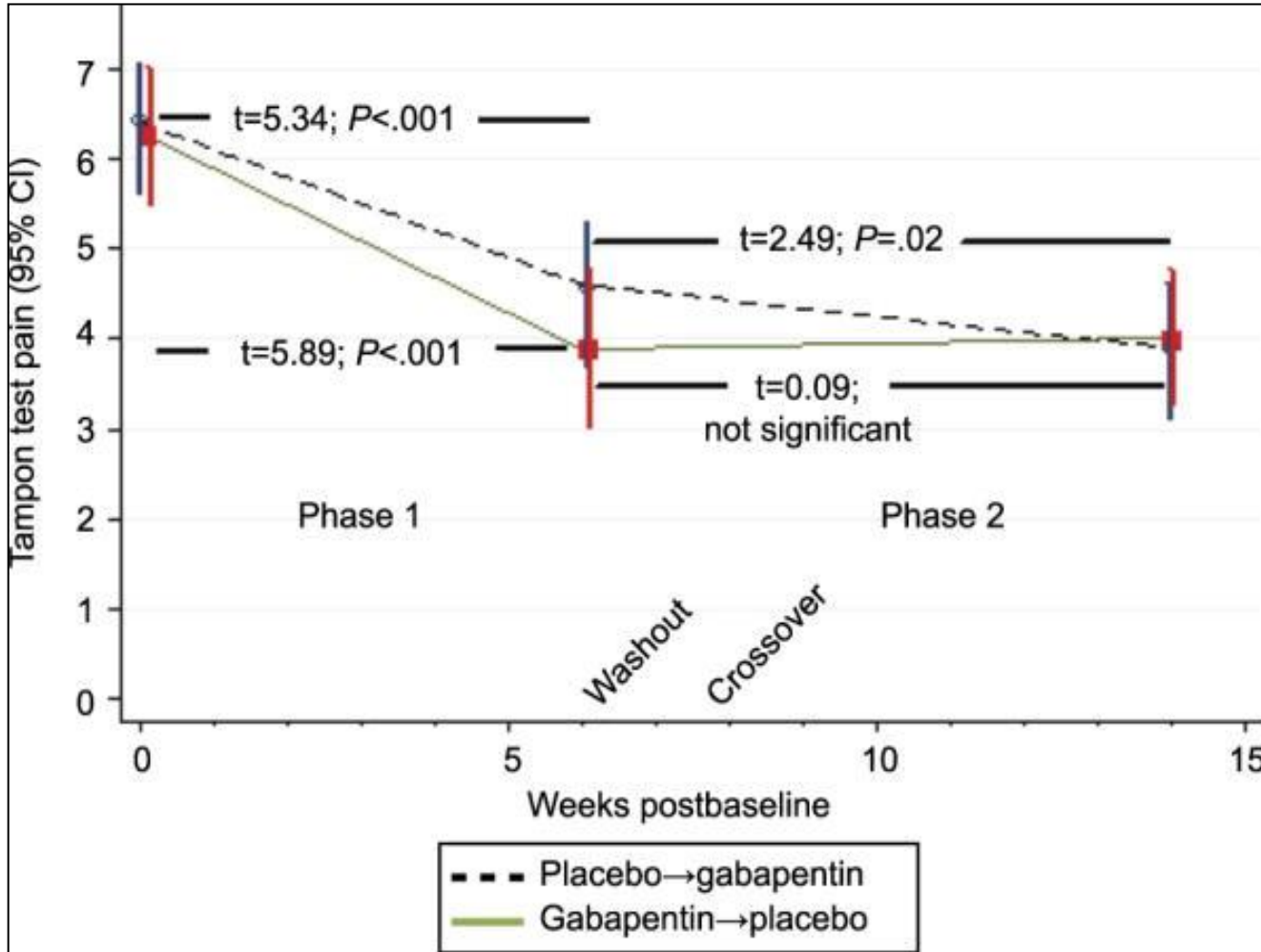
► ‘Hocus-pocus’:

- Chirurgische vulvoplastie/vestibulectomie: alleen posterieur, of rondomrond? (beste respons na 3 md, niet beter na 36 md)
- CO₂-Laser?
- Botulinum toxine?



▲ Am J Obstet Gynecol 2021; 224: 189

◀ Am J Obstet Gynecol 2019; 221: 525



Gabapentin for the Treatment of Vulvodynia: A Randomized Controlled Trial.
 Brown et al., Obstetrics & Gynecology. 131:1000-1007, 2018
Oral gabapentin 1.2 – 3 g/d (mean: 2.48 g) in three intakes

- Significant changes ($P < 0.05, > 0.01$) for:
- Pain during >5 years
 - Women aged ≥ 52 years
 - White women
 - Women not taking oral contraceptives

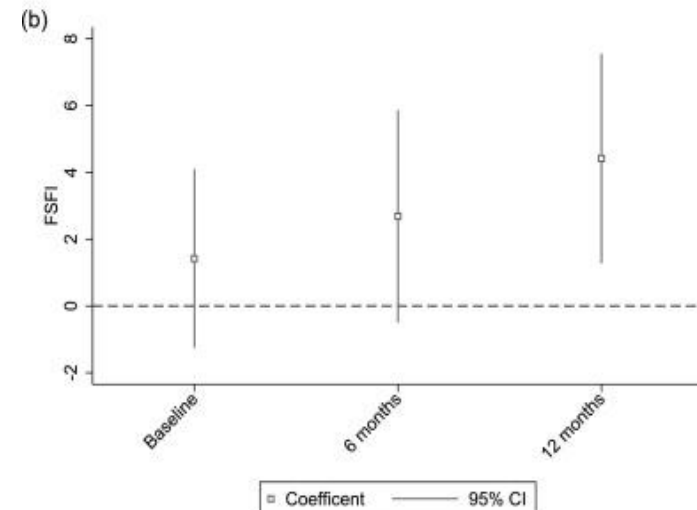
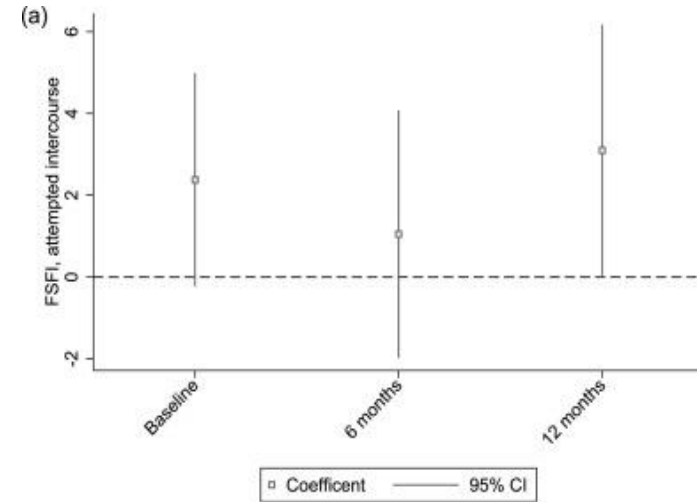
Side-effects are frequent: sedation

Longitudinal changes in the numeric rating [scale tampon test score](#) over the phase 1 and phase 2 treatment sequences of the study.

Botulinum toxine A voor vulvodynie/GPPPD?

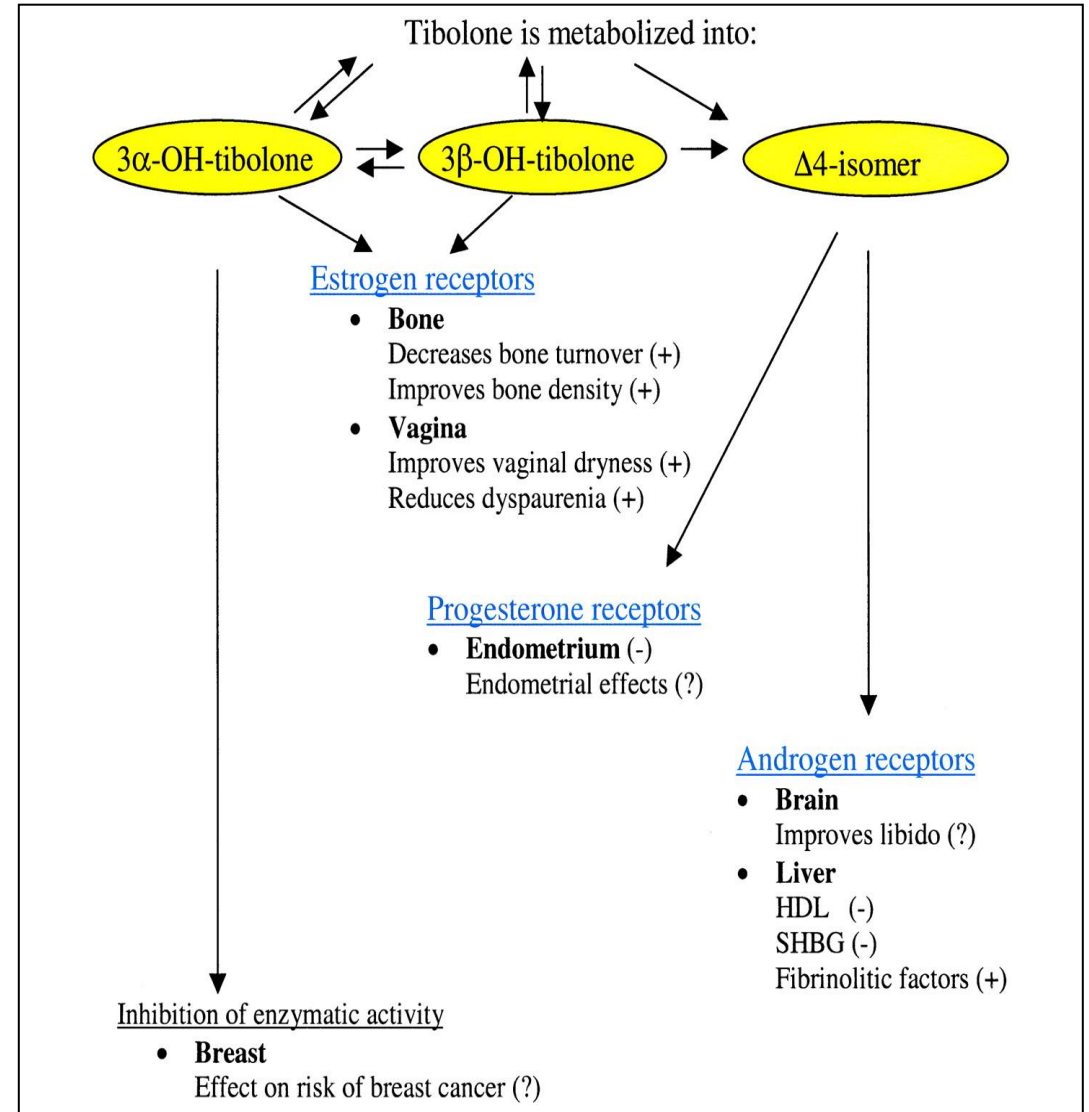
- Trials van wisselende kwaliteit
- Eén high-quality Zweedse studie (88 vrouwen in 2 armen, 50 IU of placebo in 'bulbocavernosus' spieren, 0 en 3md, opvolging tot 12 md):
 - ▶ Geen verschil in pijn (dyspareunie of zetten van tampon)
 - ▶ Maar meer vrouwen probeerden vaginaal contact (74% vs. 43%, $P = 0.005$), en FSFI was meer toegenomen ($P = 0.048$) in ® Botox groep
- Mogelijk tweede lijns alternatief voor medicatie of vulvoplastie, in afwachting van verdere evidentie
- Nadelen: mogelijke transiënte constipatie en blaasretentie, of omgekeerd incontinentie

Obstet Gynecol 2020; 136: 524-32; J Sex Med 2022; 19: 1670-9



Hormonale optimalisatie bij GPPPD

- (Langdurig) pilgebruik:
 - langdurige hypo-androgenemie vermijden: de spontane cyclus is wellicht het meest optimaal voor herstel
- Endometriose:
 - zo minimaal mogelijke cyclussuppressie ('ovariostase'), spontane evolutie zonder hormonale middelen kan een plaats hebben indien weinig/geen symptomen*
- (Langdurige) borstvoeding:
 - afwachten met interventies tot de spontane cyclus terugkomt
- Menopauze of langdurig hypogonadisme (eetstoornis etc.):
 - oestradiol-testosterone crème lokaal (A.T. Goldstein), of een lage dosis tibolone



*Acta Obstet Gynecol Scand 2023; 102: 1298-1305

Enkele besluiten

- GPPPD is een nuttige synthetische benaming voor een aantal pijn/dysesthesie expressies en functionele deficits, die de mogelijkheid bieden te focussen op patient-reported outcomes eerder dan op de aan-/afwezigheid van specifieke pathologieën
- Preventieve strategieën zijn: (permanente) seksuele educatie gericht op positieve waarden, omgaan met stress en angst, 'lief' zijn voor de eigen genitalia, langdurig pilgebruik voor commoditeitsredenen vermijden
- Curatieve strategieën zijn best voor een groot deel hands-on: een desensitiserende crème → algemene psychomotorische en bekkenbodembodemkinesithherapie + tijdens het therapeutisch traject opstarten van zelf-/partner- exploratie, (her)opname van tampongebruik, oefenen met dilatatoren, etc.