

Vulvodyni

Line Buch Thøfner¹, Ellids Kristensen^{2,3} & Christina Damsted Petersen⁴



STATUSARTIKEL

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
 2) Sexologisk Klinik, Psykiatrisk Center København, Region Hovedstadens Psykiatri
 3) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
 4) Gynækologisk-obstetriske Afdeling, Herlev Hospital

Ugeskr Læger
 2014;176:V05140310

Vulvodyni er et smertesyndrom i vulva; det kan ramme kvinder i alle aldre, men oftest unge i årene efter seksuel debut. Prævalensen estimeres at være op mod 16% [1]. En ud af 50 kvinder udvikler årligt symptomer på vulvodyni fra første coitus eller senere i livet. Tilstanden kan være livslang, men en del opnår på et tidspunkt remission. Over 2-3 år oplever en ud af ti remission [2].

Smerterne er brændende, sviende, stikkende og forekommer enten i hele vulva (generaliseret vulvodyni) eller i vestibulum (vestibulodyni). Smerten kan opstå ved bl.a. berøring, og coitus er smertefuldt eller umuligt. Vulvodyni forekommer til tider sammen med andre smertesyndromer herunder fibromyalgi og interstitiel cystitis.

Vulvodyni er en overset lidelse, og diagnoseforløbet er ofte langstrakt, hvilket hos kvinderne kan medføre frustration og følelse af svigt fra behandlingssystemet. Sygdomsmekanismer og behandling har været undersøgt i mere end 30 år. Der resterer dog fortsat et behov for en evidensbaseret behandling samt bedre viden om ætiologi og patofysiologi.

I denne artikel belyses rationalet for og evidensen bag de individuelle behandlingstiltag samt det tværfaglige samarbejde, som i stigende grad præger behandlingen af vulvodyni.

ÆTIOLOGI

Patogenese og ætiologi er relativt uafklaret. I biopsier

fra vestibulum ses et øget antal nociceptive afferente nerveceller i mucosa som udtryk for perifer og/eller central sensitivering, hvor neuronerne i centralnervesystemet registrerer smerte uden adhærent stimulus pga. neuroplasticitet. Ikke sjældent findes der også histologiske tegn på kronisk inflammation [3].

Ætiologiske hypoteser omfatter bl.a. genitale infektioner, især candidiasis, som kan skabe et kronisk inflammationsrespons og medføre hypersensitivering af vulva. Muligvis er der en genetisk prædisposition i form af polymorfe gener i forbindelse med det proinflammatoriske immunrespons [4]. Der er påvist en sammenhæng mellem allergi og risiko for at få vulvodyni [5]. Andre hypoteser drejer sig om hypertone bækkenbundsmuskler eller øget kortisolniveau som udtryk for øget stressrespons. Det er usikkert, hvilken indflydelse orale præventionsmidler har [6].

Vulvodyni kan medføre stress, da lidelsen påvirker kvindernes parforhold, selvværd og livskvalitet. Perfektionistiske og emotionelt ustabile personlighedstræk medfører, at kvinder med vulvodyni i højere grad end kontrolgrupper oplever emotionelt stress, hvilket muligvis kan være en ætiologisk faktor. Den emotionelle stress kan senere cementere dyspareuni i en »ond cirkel« (Figur 1).

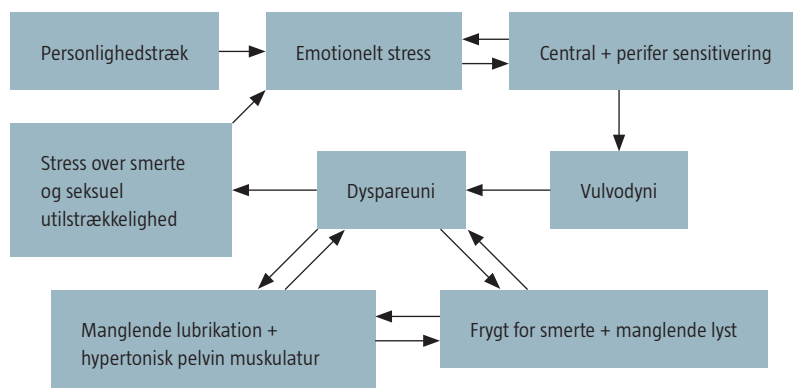
DIAGNOSTIK

Vulvodyni er en udelukkelsesdiagnose, og objektive fund er ofte yderst sparsomme, hvis de overhovedet er til stede. Anamnesen er derfor vigtig, heriblandt oplysninger om lokalisation og udløsende årsager. Dermatologiske, gynækologiske eller psykologiske årsager til smerterne bør udelukkes. Som led i udredningen foretages der en psykoseksuel vurdering og en gynækologisk undersøgelse inkl. vaginale podninger og evt. transvaginal ultralydskanning eller biopsi fra vulva (Figur 2). Instrumenter bør anvendes med forsigtighed, da det kan være ubehageligt for kvinden. Alternativt kan man foretage en systematisk vatpindstest, hvor man berører slimhinden med en vatpind og vurderer rødme og smerter med en visuel analog skala (VAS)-test.

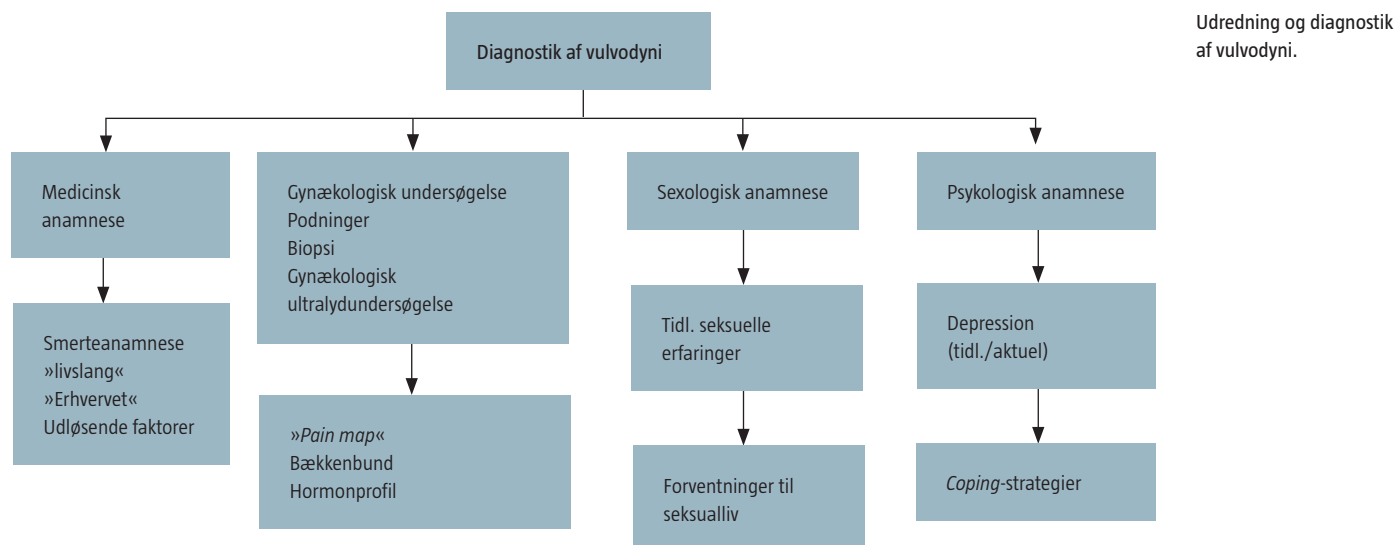
Smerterne befinder sig ofte i et hesteskoformet område bagtil i vestibulum i området mellem de barolinske kirtelmundinger. VAS-testen er essentiel for at følge sygdomsudviklingen og effekten af behandlingen.

FIGUR 1

Cirkulær model, som illustrerer sammenhæng mellem emotionelt stress og smerte, her vulvodyni.



FIGUR 2



BEHANDLING

Ud fra motivation og bivirkningsprofil vælges i samarbejde med patienten et eller flere behandlingstiltag (Figur 3). Derudover gives der almene hygiejneråd (anvendelse af allergivenligt vaskemiddel, undgåelse af truseindlæg og parfumeholdige produkter i vulva m.m.).

Følgende behandlingsforslag og studier af behandlingsresultater beskrives i Tabel 1.

Topikale behandlinger

Trods tvivlsom effekt er førstevalgsbehandling ofte topikale cremer/salver. Lidocainsalve blokerer signalet fra C-fibre og desensitiverer perifere nociceptorer, men var i et randomiseret, kontrolleret forsøg (RCT) mindre virksomt end placebo [26]. Hverken nifedipinsalve, som anvendes mod anale fissurer, eller cromoglicatcreme, der blokerer mastcelledegranulation, har vist effekt i RCT-studier [7, 8]. Amitriptylin i topikal creme, hvis virkning blev undersøgt hos 150 kvinder, viste manglende respons hos 44% [9].

Injektioner

Botulinum type A-toxin-injektioner blokerer den perifere nervesensitivering og relaxerer potentielt hypertensive pelvine muskler. Et RCT med injektion af 20 IE botulinum type A-toxin viste ikke signifikant smertereduktion i forhold til placeboinjektion med saltvand. Begge grupper opnåede signifikant reduktion af smerte [14]. I et nyere ikke-RCT, hvor man anvendte 100 IE botulinum type A-toxin, faldt deltagerens VAS-score signifikant [13].

Genagne lokale nerveblokader kan nedregulere

den nociceptive signalering og har vist signifikant forbedring af vulvasmerter efter fem injektioner [12].

Subkutane injektioner i abdomen med enoxaparin, som er en heparanaseinhibitor, der desensitiverer vulva, har vist signifikant mere smertereduktion end placebo [11].

Systemisk behandling

Tricykliske antidepressiva (TCA) og antiepileptisk medicin kan reducere perifer nervesensitivering og anvendes mod neuropatisk smerte. Bivirkninger er bl.a. udtalt træthed og nedsat libido. Desipramin (TCA) både alene eller i kombination med lidocainsalve gav i et RCT ikke signifikant smertereduktion sammenlignet med placebo [26].

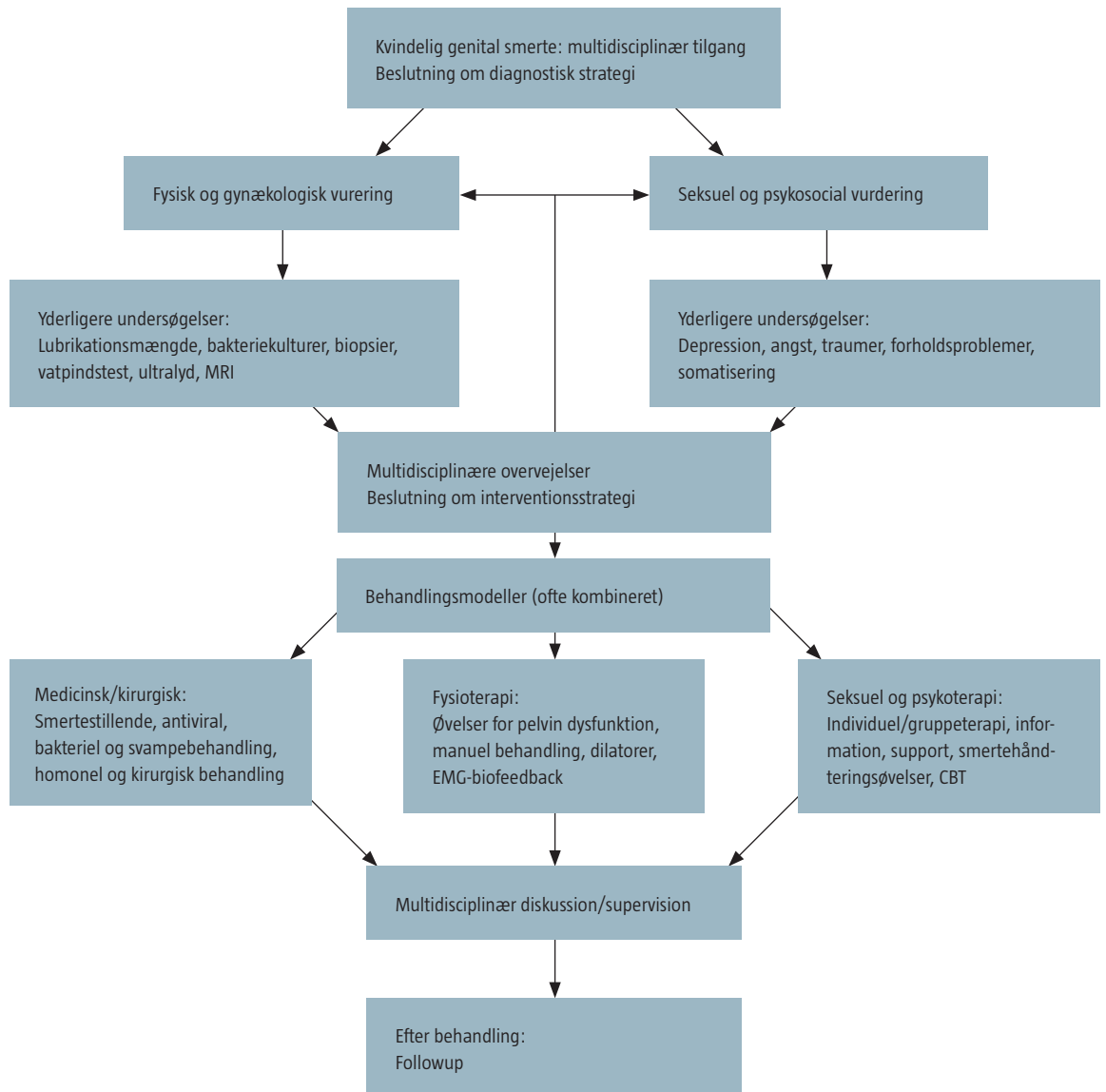
I et studie fandt man ikke signifikant forskel på effekten af amitriptylin (TCA) eller amitriptylin plus topikal triamcinolonacetonid (glukokortikoid) og psykoedukation (sexologisk terapi og kognitiv adfærdsterapi (CBT)). Psykoedukation viste beskedent signifikant effekt, mens amitriptylin alene eller i kombination med triamcinolonacetonid ikke havde signifikant effekt [24]. Der findes ingen RCT om gabapentin (antiepileptisk), men i et retrospektivt studie med 62 kvinder faldt VAS signifikant ved behandling med stoffet [10].

Fysioterapi

Vulvodyni hænger ofte sammen med hypertensiv bækkenbundsmuskulatur, som kan være en udløsende årsag eller et sekundært ledsagefænomen. Kvinder med vulvodyni kan opnå samme toniske niveau og respons på smerte, som en kontrolgruppe kan, ved manuel fy-

FIGUR 3

Multidisciplinær tilgang til vulvodyni.



CBT = kognitiv adfærdsterapi; EMG = elektromyografi; MRI = magnetisk resonans-skanning.

sioterapi, anvendelse af dilatorer og elektromyografi-biofeedback [15]. Sammenligninger af biofeedback og lidocainsalve viste for begge behandlinger signifikant effekt på smertetærsklen, men der var ikke signifikant forskel på behandlingerne [23, 25].

Kognitiv adfærdsterapi

Psyko seksual behandling tager udgangspunkt i dyspareuni, frygten for smerte og den negative spiral (Figur 1). Gennem CBT lærer kvinderne seksuel coping og smertereduktionsteknikker. Ved støttende psykoterapi (SPT) hjælpes kvinderne til at udtrykke og forstå egne følelser. Et RCT viste signifikant smertere-

duktion ved begge behandlinger. CBT medførte signifikant større forbedringer end SPT ved vatpindstest og i evaluering af seksualfunktionen [16].

Alternativ behandling

Transkutan elektrisk nervestimulation (TENS), der anvendes mod kronisk smerte, har vist signifikant smertereduktion sammenlignet med placebo [17]. I et studie blev TENS sammenlignet med TENS i kombination med præparater, som nedregulerer mastcellehyperaktivitet. Begge grupper oplevede signifikant smertereduktion, men der var ikke signifikant forskel mellem grupperne [18].

Hypnose eller akupunktur anvendes, men effekten er ikke evalueret i RCT'er.

Kirurgi

Kirurgi (posterior vestibulektomi) er kun gavnligt ved vestibulodyni og anvendes ofte som sidste behandlingsmulighed pga. den irreversible og invasive karakter. I et studie, hvor kvinderne først havde gennemgået konservativ behandling uden effekt, viste kirurgi signifikant reduktion i VAS-dyspareuni [19]. Et opfølgingsstudie viste, at de opererede kvinder opnåede lige så god langtidseffekt som de kvinder, der havde effekt af konservativ behandling. Dog havde 23% af de opererede kvinder fortsat dyspareuni eller vulvasmerter [20].

I et RCT sammenlignede man vestibulektomi, CBT og biofeedback og fandt overlegen effekt af kirurgi. Dog havde omkring 25% af de kvinder, der var blevet randomiseret til kirurgi, afvist behandlingen [21]. Efter to et halvt år var behandlingseffekten bevaret, og kirurgi var fortsat de andre behandlinger overlegen. Kvinderne havde færre smerter ved opfølgningen, hvilket indikerer en tidseffekt ($p < 0,05$) [22].

Multiprogrammer

I retningslinjer anbefaler man i stigende grad multidisciplinær behandling, hvis effekt kun belyses i få studier. I et retrospektivt studie anvendte man rådgivning, creme uden virksom agent samt biofeedback og om nødvendigt sexologisk rådgivning, parterapi eller vestibulektomi. 80% af kvinderne opnåede signifikant smertereduktion [28].

I et andet studie medførte kombinationen af psykoseksuel terapi, øvelser for bækkenbundsmuskulaturen og øvelser for desensivering af mucosa signifikant reduktion af dyspareunien [27].

DISKUSSION

Denne litteraturgennemgang illustrerer, at der ikke findes én evidensbaseret effektiv behandling af vulvodyni. Mange af studierne er signifikante, men de indeholder ofte metodiske fejl såsom små populationer, retrospektive design og manglende randomisering, blinding eller placebokontrol. I de større RCT'er overstiger behandlingseffekten sjældent placeboeffekten.

Tværfaglige multiprogrammer betragtes som *state of the art*-behandling inden for vulvodyni på nuværende tidspunkt, trods mangel på RCT.

Kirurgi synes at medføre den største smertereduktion i vestibulum. Det er dog svært at vurdere den reelle behandlingseffekt pga. manglende placebokontrollerede undersøgelser. Det er ligeledes svært at randomisere patienter til kirurgi, da mange takker

nej. Man må derfor tolke resultaterne af disse studier med forsigtighed. I et studie fandt man desuden, at nogle fik forværring eller tilbagefald [29]. Dette kunne tale for, at vestibulektomi bør forbeholdes en lille gruppe.

Vulvodyni har tidligere været betragtet som en kronisk sygdom, men nogle studier tyder på, at remission kan forekomme uden behandling. I et studie estimerede man den spontane remissionsrate til 11% [2]. I et andet studie med 239 kvinder, hvor man sammenlignede akupunktur, psyko- og fysioterapi, medicinsk og kirurgisk behandling samt multiprogrammer, var ingen af behandlingerne – ej heller multiprogrammer – de andre overlegne, hverken på smerteparametre eller psykoseksuelle parametre [30]. 41% fik ikke behandling, og efter to år var deres smerter signifikant reduceret på linje med smerterne hos dem, der havde fået behandling. Dette understreger behovet for kontrolgrupper, da naturlig remission kan spille en stor rolle. De kvinder, der ikke fik aktiv behandling, havde dog ikke forbedret de psykoseksuelle parametre tilsvarende. Dette tyder på, at der trods smertereduktion stadig kan være behandlingsbehov, før kvinden kan reetablere en acceptabel psykoseksuel tilstand.

For at klarificere hvilken behandling der er mest effektiv, kræves der større konsensus om, hvor meget smerteniveauet skal reduceres for signifikans. Derudover bør primære måleparametre, herunder VAS ved vatpindstest, smertetærskel ved tryk, VAS ved coitus m.fl. ensartes. Man kan ikke skelne mellem kvinder med og uden effekt ud fra smertetærskel for tryk [25]. Vestibulum berørt med en vatpind kan fortsat være hypersensitiv, selv om kvinden rapporterer om smertefrit coitus [23]. Hvis målet er at reetablere en funktionel, smertefri tilstand, er VAS ved coitus muligvis mest egnet som effektmål.



VULVODYNI

Kronisk ubehag, smerter eller brændende fornemmelse i vulva uden klinisk påviselige forandringer (bortset fra evt. let erytem).

Findes i generaliseret form eller lokaliseret i vestibulum (vestibulodyni)

Smerterne kan opstå provokeret, uprovokeret eller begge dele.

Samleje, berøring, cykling, tamponindføring eller brug af stramme bukser kan være smertefuldt.

Prævalensen er op mod 16%, og lidelsen kan ramme kvinder i alle aldre.

Nogle oplever remission, mens andre dør hele livet med vulvodyni og dyspareuni.

Ætiologi og patofysiologi er relativt ukendt.

Der mangler effektiv behandling.

TABEL 1

Oversigt over studier.

Reference	n	Behandling	Effekt
<i>Topikal behandling</i>			
Bornstein et al, 2010 [7]	30	2% nifedipin, 4% nifedipin eller placebo 4 gange/dag i 6 uger	Nifedipin ikke mere effektivt end placebo
Nyirjesy et al, 2001 [8]	26	4% cromolyncreme eller placebo 3 gange/dag i 3 mdr.	Ikkesignifikant forskel mellem de 2 behandlinger
Pagano et al, 2012 [9]	150	Topikal amitriptylin 2% i sorbolencreme 2 gange/dag i 30 dage	44% havde intet respons 39% havde moderate eller markante forbedringer
<i>Systemisk behandling</i>			
Jeon et al, 2013 [10]	62	300-900 mg gabapentin/dag i min. 2 mdr.	Gabapentin: VAS fra 8,6 til 3,2 ($p < 0,001$).
<i>Injektioner</i>			
Farajun et al, 2012 [11]	40	40 mg enoxaparin eller placebo i den abdominale region i 90 dage	30% reduktion i sensitivitet for enoxaparin og 11% for placebo ($p = 0,004$)
McDonald et al, 2012 [12]	26	Lokale nerveblokader hver 2. uge i alt 5 gange	Målt ved McGill's spørgeskema: signifikant smertereduktion fra 11,2 til 8,5 ($p = 0,051$) Ikkesignifikant forbedring i seksuel funktion
Pelletier et al, 2011 [13]	20	100 IE botulinumtoksin A-injektioner lokalt	Behandlingen gav signifikant forbedring i VAS ($p < 0,001$)
Petersen et al, 2009 [14]	64	20 IE botulinumtoksin A-injektioner lokalt eller placebo inj. med saltvand	Smerte markant reduceret for begge grupper ($p < 0,001$) Ikkesignifikant forskel mellem dem ($p = 0,984$)
<i>Fysioterapi</i>			
Gentilcore-Saulnier et al, 2010 [15]	22	Manuel terapi, biofeedback, elektrisk stimulation, dilatorer og hjemmeøvelser	Patientgruppen opnåede med behandlingen samme toniske niveau og respons på smerte som kontrolgruppen
<i>Terapi</i>			
Masheb et al, 2009 [16]	50	Støttende psykoterapi eller kognitiv adfærdsterapi i 10 uger	CBT havde større effekt i vatpindetest ($p = 0,014$) og seksuel funktion ($p = 0,034$) og større behandlingstilfredshed
<i>Alternativ behandling</i>			
Murina et al, 2008 [17]	40	TENS eller simuleret behandling 2 gange/uge, i alt 20 gange	Behandlingsgruppen havde signifikant effekt ($p = 0,004$) Ikkesignifikant ændring i placebogruppen
Murina et al, 2013 [18]	20	Palmitoylethanolamid 400 mg + transpolydatin 40 mg eller placebo, 2 gange/dag i 60 dage Alle fik samtidig TENS hver 2. dag	Signifikant VAS-reduktion for begge grupper Ikkesignifikant forskel mellem grupperne

KONKLUSION

I denne litteraturgennemgang påvises en beskeden evidens bag mange behandlingstiltag mod vulvodyni. Placebobehandling medfører ofte smertelindring, hvilket understreger nødvendigheden af kontrolgrupper.

Kirurgi er muligvis den mest effektive behandling hos udvalgte grupper, men bør anvendes med forsigtighed, idet der kan ses postkirurgisk forværring, og naturlig remission forekommer hos 11%. Derudover kan CBT være gavnlig, da vulvodyni ledsages af psykoseksuelle problemer.

Målsætningen for behandling bør ikke kun være at reducere smerter, men også at genetablere den psykoseksuelle funktion.

I retningslinjer anbefaler man en multidisciplinær behandlingstilgang. Der savnes dog valide studier, som underbygger, at denne tilgang har bedre effekt end individuelle behandlingstiltag.

SUMMARY

Line Buch Thøfner, Ellids Kristensen & Christina Damsted Petersen: Multidisciplinary treatment on vulvodynia – where is the evidence?
Ugeskr Læger 2014;176:V05140310

Vulvodynia is a chronic pain syndrome in vulva with a prevalence of nearly 15%. Due to poorly understood pathophysiology and lack of efficient treatment frustration is vastly spread among affected women and their physicians. Behavioural, medical and



TABEL 1 (FORTSAT)

Oversigt over studier.

Reference	n	Behandling	Effekt
<i>Kirurgi</i>			
<i>Tommola et al, 2011 [19]</i>	57	Først konservativ behandling derefter posterior vestibulektomi	91% ville vælge operationen igen Signifikant forbedring i VAS ($p < 0,001$)
<i>Tommola et al, 2012 [20]</i>	66	39 konservativt behandlet uden succes og siden posterior vestibulektomi 27 konservativt behandlet og fravalgte vestibulektomi	VAS for dyspareuni faldt signifikant for begge grupper ($p < 0,001$) Ikkesignifikant forskel
<i>Sammenligninger</i>			
<i>Bergeron et al, 2001 [21]</i>	87	Biofeedback, gruppe-CBT (8 sessioner over 12 uger) eller posterior vestibulektomi	68% af vestibulektomideltagerne, 35% af biofeedbackdeltagerne og 39% af CBT-deltagerne havde signifikant bedring
<i>Bergeron et al, 2008 [22]</i>	51	Opfølgning på ovennævnte studie 2 år efter 51 ud af de 78 oprindelige kvinder deltog	Alle grupper havde signifikant færre smerter 2,5 år efter end 6 mdr. efter Vestibulektomideltagerne havde færre smerter end de andre
<i>Bohm-Starke et al, 2007 [23]</i>	35	Lidocainsalve 2% eller 5%, 4 gange/dag i 4 mdr. eller EMG biofeedback, 2 × 10 min. dagligt	Signifikant effekt for begge behandlingstiltag Ikkesignifikant forskel mellem behandlingerne
<i>Brown et al, 2009 [24]</i>	43	Psykoedukation, amitriptylin (10-20 mg) eller amitriptylin plus 0,1% topikal triamcinolon 1 gang/dag i 12 uger	Psykoedukation viste som det eneste behandlingstiltag signifikant forbedring ($p = 0,017$) Ikkesignifikant forskel mellem de 3 sammenligningsgrupper
<i>Danielsson et al, 2006 [25]</i>	46	Lidocaingel 2%/salve 5% påført 5-7 gange dagligt/dag eller EMG-biofeedback udført 3 × 10 min./dag i 4 mdr.	Begge behandlingstiltag viste signifikant effekt Der var ikkesignifikant forskel
<i>Foster et al, 2010 [26]</i>	112	Enten lidocain 5%-placebo, placebo-desipramin, lidocain 5%- desipramin eller placebo-placebo i 12 uger	20-36% smertereduktion Ikkesignifikant forskel mellem behandlingskombinationerne
<i>Multibehandlinger</i>			
<i>Backman et al, 2008 [27]</i>	24	Sessioner med psykoseksuel rådgiver og øvelser for mukøs desensivering og bækkenbundsmuskelfunktion	79% betragtede sig selv som kureret, og coitusmerterne var reduceret ($p = 0,02$)
<i>Spoelstra et al, 2011 [28]</i>	64	Rådgivning, creme uden virksom agent, biofeedback, og sexologisk rådgivning, parterapi eller vestibulektomi	80% af kvinderne opnåede signifikant smertereduktion

CBT = kognitiv adfærdsterapi; EMG = elektromyografi; TENS = transkutan elektrisk nervestimulation; VAS = visuel analog skala.

surgical interventions are widely used, but hardly any of them show significance compared to placebo effect. A multidisciplinary treatment is considered to be the new state of the art treatment, but evidence for such a model is hard to find. This article is a review and evaluation of the many treatment models and their evidence.

KORRESPONDANCE: Line Buch Thøfner, Panum Institutet, Københavns Universitet, Blegdamsvej 3B, 2200 København. E-mail: vuk_line@hotmail.com

ANTAGET: 21. oktober 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. december 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Cavaco-Gomes J et al. Prevalence of vulvodynia and risk factors for the condition in Portugal. *Int J Gynaecol Obstet* 14. jul 2014 (epub ahead of print).
2. Reed BD, Haefner HK, Sen A et al. Vulvodynia incidence and remission rates among adult women: a 2-year follow-up study. *Obstet Gynecol* 2008;112:231-7.
3. Westrom LV, Willen R. Vestibular nerve fiber proliferation in vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol* 1998;91:572-6.
4. Gerber S, Bongiovanni AM, Ledger WJ et al. Interleukin-1beta gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:74-7.
5. Harlow BL, He W, Nguyen RH. Allergic reactions and risk of vulvodynia. *Ann Epidemiol* 2009;19:771-7.
6. Harlow BL, Vitonis AF, Stewart EG. Influence of oral contraceptive use on the risk of adult-onset vulvodynia. *J Reprod Med* 2008;53:102-10.
7. Bornstein J, Tuma R, Farajun Y et al. Topical nifedipine for the treatment of localized provoked vulvodynia: a placebo-controlled study. *J Pain* 2010;11:1403-9.
8. Nyirjesy P, Sobel JD, Weitz MV et al. Cromolyn cream for recalcitrant idiopathic vulvar vestibulitis: results of a placebo controlled study. *Sex Transm Infect* 2001;77:53-7.

9. Pagano R, Wong S. Use of amitriptyline cream in the management of entry dyspareunia due to provoked vestibulodynia. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16:394-7.
10. Jeon Y, Kim Y, Shim B et al. A retrospective study of the management of vulvodynia. *Korean J Urol* 2013;54:48-52.
11. Farajun Y, Zarfati D, Abramov L et al. Enoxaparin treatment for vulvodynia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;120:565-72.
12. McDonald JS, Rapkin AJ. Multilevel local anesthetic nerve blockade for the treatment of generalized vulvodynia: a pilot study. *J Sex Med* 2012;9:2919-26.
13. Pelletier F, Parratte B, Penz S et al. Efficacy of high doses of botulinum toxin A for treating provoked vestibulodynia. *Br J Dermatol* 2011;164:617-22.
14. Petersen CD, Giraldi A, Lundvall L et al. Botulinum toxin type A – a novel treatment for provoked vestibulodynia? *J Sex Med* 2009;6:2523-37.
15. Gentilcore-Saulnier E, McLean L, Goldfinger C et al. Pelvic floor muscle assessment outcomes in women with and without provoked vestibulodynia and the impact of a physical therapy program. *J Sex Med* 2010;7:1003-22.
16. Masheb RM, Kerns RD, Lozano C et al. A randomized clinical trial for women with vulvodynia: cognitive-behavioral therapy vs. supportive psychotherapy. *Pain* 2009;141:31-40.
17. Murina F, Bianco V, Radici G et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation to treat vestibulodynia: a randomised controlled trial. *BJOG* 2008;115:1165-70.
18. Murina F, Graziottin A, Felice R et al. Vestibulodynia: synergy between palmitoylethanolamide + transpodylatin and transcutaneous electrical nerve stimulation. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:111-6.
19. Tommola P, Unkila-Kallio L, Paavonen J. Long-term follow up of posterior vestibulotomy for treating vulvar vestibulitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:1225-31.
20. Tommola P, Unkila-Kallio L, Paavonen J. Long-term well-being after surgical or conservative treatment of severe vulvar vestibulitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:1086-93.
21. Bergeron S, Binik YM, Khalife S et al. A randomized comparison of group cognitive – behavioral therapy, surface electromyographic biofeedback, and vestibulotomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis. *Pain* 2001;91:297-306.
22. Bergeron S, Khalife S, Glazer HI et al. Surgical and behavioral treatments for vestibulodynia: two-and-one-half year follow-up and predictors of outcome. *Obstet Gynecol* 2008;111:159-66.
23. Bohm-Starke N, Brodda-Jansen G, Linder J et al. The result of treatment on vestibular and general pain thresholds in women with provoked vestibulodynia. *Clin J Pain* 2007;23:598-604.
24. Brown CS, Wan J, Bachmann G et al. Self-management, amitriptyline, and amitriptyline plus triamcinolone in the management of vulvodynia. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18:163-9.
25. Danielsson I, Torstensson T, Brodda-Jansen G et al. EMG biofeedback versus topical lidocaine gel: a randomized study for the treatment of women with vulvar vestibulitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1360-7.
26. Foster DC, Kotok MB, Huang LS et al. Oral desipramine and topical lidocaine for vulvodynia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:583-93.
27. Backman H, Widenbrant M, Bohm-Starke N et al. Combined physical and psychosexual therapy for provoked vestibulodynia-an evaluation of a multidisciplinary treatment model. *J Sex Res* 2008;45:378-85.
28. Spoelstra SK, Dijkstra JR, van Driel MF et al. Long-term results of an individualized, multifaceted, and multidisciplinary therapeutic approach to provoked vestibulodynia. *J Sex Med* 2011;8:489-96.
29. Goldstein AT, Klingman D, Christopher K et al. Surgical treatment of vulvar vestibulitis syndrome: outcome assessment derived from a postoperative questionnaire. *J Sex Med* 2006;3:923-31.
30. Davis SN, Bergeron S, Binik YM et al. Women with provoked vestibulodynia experience clinically significant reductions in pain regardless of treatment: results from a 2-year follow-up study. *J Sex Med* 2013;10:3080-7.