

Langvarige smertetilstander i vulva

Ole Aleksander Dyrkorn

ole.dyrkorn@icloud.com

Ingrid Næss

Silje Eilertsen Denstad

Mette Løkeland

Marie Abel

Ida Waagsbø Bjørntvedt

Mandeep Gill

Anbefalinger

- Organiser et tverrfaglig team med gynekolog, dermatolog, sykepleier/rådgiver til utredningen (forslag).
- Fysioterapeut med spesialkompetanse på behandling av bekkenbunnsdysfunksjon og sexolog/psykolog bør være tilgjengelige som en del av behandlingen (forslag).
- En fordel dersom mikrobiologilaboratorium med mulighet for resistensbestemmelser av Candida er tilgjengelig (forslag).
- Pasientene bør tilsendes standardisert spørreskjema (f.eks fra Vulvaklinikken) som en forberedelse til konsultasjonen, dels for å igangsette en prosess, dels som arbeidsredskap ved konsultasjonen (forslag).
- Det bør være avsatt romslig tid til primærkonsultasjon, optimalt 45 minutter, dvs. en dobbelttime (forslag).
- Ved typiske anamneser på unge pasienter er det sjeldent nødvendig med «fullstendig» gynekologisk undersøkelse med bimanuell palpasjon, bakteriologi, cytologi, vaginal ultralyd etc. Dels er det ofte gjort en rekke ganger allerede. Tilstreb skånsom undersøkelse (forslag).
- Forklar grundig ved gjennomgang av skriftlig informasjonsmateriell og bruk av anatomiske plansjer om sannsynlig bakgrunner, vår behandlingsteori, og nødvendighet av oppfølging (forslag).
- Det er optimalt om pasienten kan følges av behandler med kontroll f. eks etter 2-3 og 5-6 måneder. Dette kan forhindre mangelfull oppfølging av behandlingsmetodene (forslag).

ICD 10 koder

N 76.3 Subakutt og kronisk vulvitt

N 94: Smerter i ytre genitalia; brukes for kroniske vulvasmerter

N 94.8 Andre spesifiserte tilstander med tilknytning til kvinnelige kjønnsorganer og menstruasjonssyklus

N 94.4 Vaginisme

ICPC-2

X01 smerte i vulva

X04 dyspareuni | vaginisme IKA

X16 vulva symptomer/plager

Definisjon

- Vulvodyni er et samlingsbegrep for vulvasmerter av brennende og sviende karakter uten objektive funn av andre spesifikke tilstander med varighet over 3 måneder¹.
- Vulvodyni er en eksklusjonsdiagnose. Andre årsaker til kroniske vulvasmerter må utelukkes (hud/slimhinnelidelser, genitale infeksjoner og seksuell dysfunksjon).

Årsaker til vulvasmerter – klinisk inndeling

Vulvasmerter relatert til spesifikke tilstander

- Infeksiøse (residiverende Candida, Herpes, HPV, etc.).
- Inflammatoriske (Lichen planus, immunobulløse sykdommer etc.).
- Neoplastiske (Pagets sykdom, plateepitelcancer, VIN, etc.).
- Nevrologiske (irritasjon eller skade av nerve, herpesnevralgi, nerverotskompresjon eller nerveskade, nevrinom, etc.).
- Traume (selvskading, obstetrisk skade, følgeskade etter operasjon, kjemoterapi eller strålebehandling).
- Hormonforstyrrelser (urogenitalt syndrom/vaginal atrofi ved menopause eller ved laktasjon/amenoré).

For mer informasjon om disse tilstandene vises til egne kapitler.

Vulvodyni

- Vulvodyni kan inndeles i undergrupper basert på smertenens lokalisasjon (lokalisert eller generalisert), om smertene fremprovoseres eller opptrer spontant (provosert eller ikke-provosert) og om smertene er ervervet (sekundær eller primær).

Lokalisert vulvodyni (LVD)

- Lokaliserte smerter i avgrensede deler av vulva (vestibulum, klitoris, etc)
- Smerter i vestibulum er hyppigste funn.
- Vanligvis provoserte smerter (seksuelt, ikke-seksuelt, eller begge).
- Kan også være ikke-provosert eller blandet type.

Generalisert vulvodyni (GVD)

- Diffust smertemønster, som involverer hele eller store deler av vulva (pudendalnerve-distribusjonen)
- Vanligvis ikke-provoserte smerter.
- Kan også være provosert (seksuelt, ikke-seksuelt, eller begge) eller blandet.

Forekomst

- Befolkningsstudier har vist at andelen kvinner som rapporter vulvasmerter (alle typer) ligger på mellom 8 - 15 %^{29, 30}.
- Vulvodyni er antatt å være den hyppigste årsaken til dyspareuni hos premenopausale kvinner⁴.

Etiologi/Patogenese

- Bakgrunner og årsaker for tilstandene er ikke klarlagt. Det synes å være en sammensatt patologi, samtidig som tilstanden viser en mangefasettert presentasjon²⁹.

Det er derfor vanskelig å utvikle relevante dyremodeller for forskning på vulvodyni for å få fram patofysiologiske mekanismer og brukbare behandlingsstrategier.

Følgende faktorer spiller inn for både LVD og GVD, og bør derfor utredes parallelt:

Andre smertetilstander, genetikk

- Vulvodyni ses ofte sammen med andre smertetilstander som skulder-/nakkesmerter, irriterbar tarm, miksjonssmerter og fibromyalgi^{5,6,7}. Denne observasjonen antas å skyldes felles genetiske og ervervede sårbarhetsfaktorer.
- Forskning har indikert at genetikk spiller en rolle, særlig for utvikling av LVD, via 3 mekanismer⁸:
 - Økt risiko for gjentatte urogenitale infeksjoner, særlig Candidainfeksjoner.
 - Kraftigere genital inflammasjonsrespons og proliferasjon av nervefibrer.
 - Økt generell smertefølsomhet.
- Uansett inneholder særlig anamnesen ved LVD typisk et stort antall behandlinger for uretritt/cystitt og sopp, mens GVD-pasientene oftere er behandlet for mer generelle smertetilstander.

Nevroinflammasjon

- Det er blitt foreslått mulighet for at vulvodyni har en nevro-inflammatorisk patogenese, lik andre kroniske smertetilstander^{9,10}. En ser økt tetthet av nervefibrer, såkalt hyperinnervasjon, i vestibulum, særlig i LDV, tilsvarende økt regional mekanisk allodyni og hyperalgesi¹¹.

Dysfunksjon av bekkenbunnsmuskulaturen

- Vulvodyni ofte er forbundet med dysfunksjon i bekkenbunnsmuskulaturen. Studier viser lavere smertegrense for trykk, økt muskulær hviletonus, nedsatt voluntær avspennings- og kontraksjonsevne, redusert diameter i hiatus¹². Dysfunksjonen er beskrevet som tegn på en beskyttelsesrefleks mot en smertefull penetrasjon^{13,14}.

Hormonell påvirkning

- Klimakterielle symptomer kan være medvirkende årsak, spesielt ved GVD¹⁵.
- Amming kan gi forbigående atrofiske forhold i vulva
- Det er usikkert om p-piller er en bidragende årsak. Studier har vist økt manifestering av depresjon, somatisering, angst og anspenhet hos p-pillebrukere¹⁶.

Livsstil

- Stress- og livsbelastningsfaktorer er ofte relatert til anamnesen i pasientgruppen¹⁷.

Tidligere traumer og behandlinger

- Skjelett, muskel - og nerveskader etter traumer eller operasjoner.
- Sekvele etter behandling av kondylom i vestibulum med podofyllinpenslinger, laserkirurgi eller kryobehandling.

- Mikrotraumer ved coitus, smertefulle samleier.
- Miljøpåvirkning etter gjentatte behandlinger for lokale infeksjoner: Residiverende candidainfeksjoner og bakteriell vaginose, overbehandling med reseptfrie lokale antimykotika, gjentatte antibiotikabehandlinger.

Diagnostikk

- Årsakene til vulvodyn er komplekse og sammensatte. Det er derfor nødvendig med utfyllende anamneseopptak og både generell og spesifikk klinisk undersøkelse.
- Primær konsultasjonstid bør være 30-45 minutter, kontroller 20-30 minutter.
- Utelukke malignitet eller seksuelt overført sykdom.
- Det bør alltid være en medhjelper til stede ved konsultasjonen, av medisinske, juridiske og etiske grunner. Sykepleier kan virke som aktiv rådgiver. Alternativ er annen type terapeut i et tverrfaglig behandlingsteam.
- Pasienter med langvarige smertetilstander bør tilbys kontrolltime for å evaluere behandlingstiltak i etterkant av utredningstime

Anamnese

- Vulvasmerter > 3 mnd. Ulike smertekarakterer. Er smerten provosert eller ikke-provosert og hva fremprovoserer og vedlikeholder smerte? Når oppstod smerten første gang, og hva tror kvinnen selv er årsaken?
- LVD ofte yngre kvinner, smerter ved penetrasjon, stressfaktorer.
- GVD - ofte eldre kvinner, generaliserte spontane vulvasmerter, depresjoner.
- Sekundær vaginisme. Følelse av vaginal tranghet og tørrhet.
- Nedsatt libido.
- Utforsk komorbide muskulære plager, urinveisplager, GI-plager og andre smertetilstander.
Spør om overgrep, spiseforstyrrelser.
- Spør om tømingsvaner, urin og avføring (vanlig å utsette toalettbesøk?)
- Kartlegg tidligere behandlinger for Candida-, bakteriell vaginose og urinveisinfeksjoner.
- Kroniske hudlidelser, lichen sclerosus, atopi etc?
- Bruk et strukturert intervjuformular, for eksempel OUS/Vulvapoliklinikkens spørreskjema ([Spørreskjema Vulvaklinikk-kopi.pdf](#)).
- Evt. spørreskjema med tanke på klinisk depresjon, for eksempel GHQ, eller begynnende kognitiv svikt, for eksempel MMS eller klokketest

Klinisk undersøkelse

- Målrettet **varsom** gynekologisk undersøkelse, bruk god tid!
- Inspeksjon av perineum og vulvaområdet, anatomi og infeksjøs, inflammatoriske, neoplastiske, hud- og nevrologiske sykdommer. Obs "6 o'clock split", -patognomonisk for kronisk Candidainfeksjon.
- Q-tips test: Trykktest med vattpinne innenfor Hart's line og viktigst helt inne i vinkelen mellom hymenalkransen og labia minora. Pasienten kan angi smerte på skala 0 -10.
- Vulvaområdet er muligens hypersensitivt. Smerter/brenning i meatus urethra, på klitoris, i perinalregionen og lårenes innside. Ved vestibulodyn er smertene begrenset til vestibulum og det er uttalt smerte ved berøring, liknende ytre dyspareuni

(penetrasjonssmerte). Det kan være varierende grad av symmetrisk erytem i bakre vestibulum, men dette er ikke et diagnosekriterium.

- Forsiktig digital palpasjon av muskulatur innenfor vaginalåpningen og bekkenvegger, tegn på sekundær partiell eller total vaginisme. Bimanuell palpasjon og/eller vaginal ultralyd kun på indikasjon, helst unngås.
- Observer viljestyrt evne til kontraksjon av bekkenbunnsmuskulaturen uten bruk av hjelpemuskler (innside lår/mage) og ikke minst; observer evne til viljestyrt avspenning av bekkenbunnsmuskulaturen.
- Lite spekulum og inspeksjon av vaginalslimhinnen og vaginal fluor, «sniff-test» med KOH og mikroskopi med NaCl og KOH av sekret for BV, Trichomonas og Candida. Evt pH-måling av slimhinnesekret. Evt. dyrkningsprøve for å utelukke kronisk candidainfeksjon, evt. med resistensbestemmelse.
- Østrogenmangelsyndrom, atrofiske slimhinner?
- Vurdere om nevrologisk eller f. eks radiologisk utredning kan være nødvendig, mht. skjelett- og nerveskader etter traumer og operasjoner.

Behandling

- Behandlingsalternativer er avhengig av diagnose LVD eller GVD, alternativt kombinert bilde.
- Behandlingen bør være multimodal pga. sannsynlig multifaktorielle årsaker.

Generelt

- Grundig gjennomgang av anatomiske plansjer, skriftlig og muntlig informasjon. Forklare at økt varhet for berøring og smertefulle stimuli kan skyldes sensitisering av nerver som formidler smerte, og at dette kan avlæres, men at det krever tid og egeninnsats.
- Motivere til bekkenbunnsøvelser med fokus på å slippe spenningen etter kontraksjon (i påvente av time hos fysioterapeut).
- Behandle samtidig eksisterende genital infeksjon eller hudlidelse. Unngå mulige irritanter som deodorant, såpe og overdreven hygiene.

Fysioterapi, atferds- og parterapi, sexologisk terapi

- Fysioterapi er en myk tilnærming og bør være et førstevalg i behandlingen for de fleste pasienter. Henvis (henvisning er ikke lenger nødvendig, men nyttig) til fysioterapeuter som utfører vaginal palpasjon, samt har spesialkompetanse i behandling av bekkenbunnsdysfunksjon (det finnes egne kursrekker for fysioterapeuter). Fysioterapi har dokumentert effekt i behandlingen av PVD,¹⁸. Fysioterapi har et bredt spekter av behandlingsteknikker, fysioterapeutene setter av god tid til konsultasjonen, behandlingen tilpasses etter pasientens behov og kapasitet. Teknikker som velges er blant mange å gi pasienten opplæring i smertemekanismer, i bekkenbunnsanatomi, somatokognitiv terapi, hjemmeprogram, bekkenbunnsøvelser med fokus på å oppnå kontroll av kontraksjon og avspenning, manometer for måling av bekkenbunnsmusklernes funksjon, biofeedback med vaginale- og/eller anale prober, elektrostimulering vaginalt og/eller analt, TENS, tøyninger og bløtvevsbehandling, kognitiv trening og generell trening og avspenning. Vurder å arrangere aggruppebehandling

- Informasjon og søknad om seksualtekniske hjelpemidler og opplæring i bruk av dilatorer.
- Henvisning til sexologisk terapi ved behov - viktig å involvere partner, parterapi.
- Stressmestringsprogrammer.
- Alternative behandlingsformer som akupunktur og osteopati er lite dokumentet.

Medikamentell behandling

Lokalbehandling

- Desensitisering med lokalanestetika, særlig ved tegn på LVD:
- Standard behandlingsprogram med Lidocain (Xylocain) 5 % salve lokalt i vestibulum; dag (1-5 ganger) eller eventuelt kveld med okklusjon over natten (kompress eller lignende). Ved erfart svie med bruk av salve startes gel 2 %.
 - Lokalanestetika har ikke vist bedre effekt enn placebo¹⁹. Vi foreslår likevel behandling med lokalanestetika, fordi det muliggjør berøring og desensitivisering av det smertefulle området.
- Vurder lokal østrogenbehandling ved funn av atrofi
- Det er viktig å unngå å presse seg selv til å gjennomgå smertefulle samleier fordi dette kan vedlikeholder en vond sirkel.

Systemisk behandling

Systemisk behandling kan være aktuelt hos vulvodyniaspasierter med uprovoserte smerter. Det foreligger ingen klar evidens for effekt av systemisk behandling. Undersøkende lege må gjøre en individuell vurdering om det foreligger indikasjon for oppstart av systemisk behandling. Både anti-epileptikum og TCA har høy bivirkningsprofil og dette bør alltid tas med til vurdering før oppstart medikamenter særskilt hos unge kvinner. Det er viktig at pasienten informeres om mulige bivirkninger før oppstart behandling og at nedtrapping alltid skal skje i samråd med lege og aldri ved bråseponering. Det anmodes om forsiktighet før oppstart av disse medikamentene særskilt hos unge kvinner da de kognitive bivirkningene kan være betydelig.

Medikament	Virkning	Praktisk forskriving	Evidens
Trisyklisk antidepressiva (TCA) <u>Amitryptilin</u> (Sarotex®) og <u>nortryptilin</u> (Noritren®)	Tilleggseffekt på samtidig søvnproblem. Effekt som serotonin- og noradrenalin re-oppstakshemmere gjennom økt tilgang på NA og serotonin i de descenderende smertemodifiserende banene. Særlig anbefalt ved mistanke om sentral sensitivering	Sarotex : Vesper (2 timer før leggetid) 10 mg, opptrapping hver 7. dag inntil max 75 mg, forskrives på blåresept. Noritren : 10 mg om morgenen samme opptrapping som for Sarotex. Kan søkes på blåresept dersom uakseptabel sedasjon av Sarotex	IV

Anti-epileptika Gabapentin (Neurontin®) og pregabalin (Lyrica®)	Virker på NMDA-reseptoren i den nedstigende smertemodulerende spinothalamiske banen i CNS	Gabapentin: Oppstart 300 mg x 1, sakte opptrapping med 300 mg hver 3 – 7. dag til maks 3600 mg Pregabalin: 50 – 75 mg x 1 – 3, opptrapping hver 3 – 7. dag til maks 600 mg/dag. (OBS! Tilvenningsfare på linje med benzodiazepiner. Kan søkes på blåreset etter utprøving av Neurontin først).	
SNRI Venlafaksin (Efexor®) og duloxetin (Cymbalta®)	Tilleggseffekt på samtidig nedsenket stemningsleie. Effekt ved økt tilgang på NA og serotonin i de descenderende, smertemodifiserende banene. Mulig tilleggseffekt ved samtidig generelle muskel og leddsmerter som ved fibromyalgi	Duloxetin: Oppstart 30 mg, opptrapping hver 7. dag til maks 90 mg. Venlafaksin: Oppstart 75 – 150 mg, sakte opptrapping etter 1 – 2 uker, max 375 mg, men er sjelden nødvendig	IV

- Noen symptombilder preges av pruritus som hovedsymptom. Der senilatrofiske forhold og hudsykdommer (for eksempel lichen simplex) er utelukket, kan behandling med hydroxizin gi god effekt i dosering 10-20 mg til kvelden evt. 10 mg x 1-3. Obs sedasjon.
- Depresjoner og andre psykiatriske sykdommer bør behandles før målrettet terapi settes inn, ved henvisning til psykolog/psykiater/medikamentell behandling.
- Vær åpen for postmenopausale tilstander, østrogenmangel, særlig ved GVD. Liberal forskrivning av systemisk hormonbehandling i en periode med kontroll av tilstanden og evt. fortsette med lokalbehandling.

Botox og kirurgi

- Botoxinjeksjoner i bekkenmuskulaturen kan forsøkes som annenlinjebehandling, basert på erfaringer fra ikke-kontrollerte studier av refraktære tilfeller²².
 - Botoxinjeksjoner har imidlertid ikke vist effekt i randomiserte studier (n=63 og n=33), og det må forstås som utprøvende behandling^{23,24}. Det er ikke konsensus om dosering, teknikk og injeksjonssted, og det pågår flere randomiserte studier.
- Kirurgi ved vestibulektomi er andrelinjebehandling, som forutsetter nøye seleksjon av pasienter og ofte kombinasjon med andre modaliteter. Det er sparsomt med evidens, men resultater i case-series er gjennomgående gode, og det foreligger også en liten RCT med 87 deltakere, hvorav 22 ble randomisert til og gjennomførte vestibulektomi. Denne studien viste god effekt av kirurgi, og bedre enn for kognitiv terapi og elektrostimulering^{25,26,27}.

- Kirurgi bør kun tilbys de aller vanskeligste tilfellene, der alt annet er prøvd. Godt resultat krever mye og god erfaring, noe man så langt ikke har oppnådd i Norge grunnet få behandlede tilfeller og ingen sentral systematisk samling av pasientgruppen.

Pasientinformasjon og råd

- Både muntlig og skriftlig informasjon bør gis. Bruk gjerne informasjonsbrosjyren utarbeidet ved OUS «Vulvapoliklinikken» eller henvis til vulva.no.
- Informere om sannsynlig multifaktoriell genese inkludert adferdsmessige og miljømessige forhold.
- Presiser at det ikke er seksuelt overført infeksjon eller økt risiko for malignitet.
- Dersom trisykliske- eller andre antidepressiva gis, forklar at det ikke er mistanke om en psykiatrisk lidelse, men at medikamentet har god smertemodulerende effekt ved nevrogen smerte. Informer om bivirkninger og motiver til behandling tross mulige bivirkninger av medikamenter.
- Avstå fra behandling av vulvatilstander uten å ha en spesifikk diagnose. Fraråd gjentatte behandlinger med håndkjøpspreparater, spesielt mot soppinfeksjoner. Lokalt kortison virker ikke.
- Tid og relevant kompetanse er nødvendig.
- Ved graviditetsønske kan evt. inseminasjon tilbys. Vaginal fødsel kan gjennomføres, men usikkert om vaginal fødsel bedrer tilstanden.
- Oppfølging av pasientene er ønskelig og viktig. Tverrfaglige team ofte anbefalt, men ressurskrevende. Kontroll anbefales 2-3 måneder etter startet behandling, deretter avhengig av resultater.

Pasientinformasjon

- [Når samleie gjør vondt.revidert2018.pdf \(oppdatert?\)](#)
- [Vulva.no](http://vulva.no)
- [European College for the Study of Vulval Disease \(ECSVD\)](#)
- [National Vulvodynia Association \(NVA\)](#)
- [Womens therapy center](#)
- [Vulval pain society \(UK\)](#)
- [International Association for the Study of Pain \(IASP\)](#)

Prognose

- Prognosen er rimelig god med riktig behandling og oppfølging, forløpet er varierende og ofte langvarig. Det er best prognose ved mer kortvarige og lettere tilfeller, og der behandling innsettes raskt.
- Normalisering forutsetter gjerne åpenhet for den multifaktorielle bakgrunnen og aksept, slik at kognitive og atferdsmessige tiltak kan iverksettes.
- Komplikasjoner er sekundær vaginisme og seksuell dysfunksjon.
- Primær vulvodynii krever gjerne langvarig tverrfaglig behandling inkludert sexologisk/psykologisk hjelp.

Referanser

1. Bornstein J, Preti M, Simon JA, As-Sanie S, Stockdale CK, Stein A, et al. Descriptors of Vulvodynia: A Multisocietal Definition Consensus (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, the International Society for the Study of Women Sexual Health, and the International Pelvic Pain Society). *J Low Genit Tract Dis*. 2019 Apr;23(2):161–3.
2. Harlow BL, Stewart EG. A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodynia? *J Am Med Womens Assoc* (1972). 2003;58(2):82–8.
3. Reed BD, Haefner HK, Harlow SD, Gorenflo DW, Sen A. Reliability and validity of self-reported symptoms for predicting vulvodynia. *Obstet Gynecol*. 2006 Oct;108(4):906–13.
4. Miranda Varella Pereira G, Soriano Marcolino M, Silveira Nogueira Reis Z, Vale de Castro Monteiro M. A systematic review of drug treatment of vulvodynia: evidence of a strong placebo effect. *BJOG. John Wiley & Sons, Ltd*; 2018 Sep;125(10):1216–24.
5. Reed BD, Harlow SD, Sen A, Edwards RM, Chen D, Haefner HK. Relationship between vulvodynia and chronic comorbid pain conditions. *Obstet Gynecol*. 2012 Jul;120(1):145–51.
6. Rodríguez MAB, Afari N, Buchwald DS, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Urological Chronic Pelvic Pain. Evidence for overlap between urological and nonurological unexplained clinical conditions. *J Urol*. 2009 Nov;182(5):2123–31.
7. Arnold LD, Bachmann GA, Rosen R, Kelly S, Rhoads GG. Vulvodynia: characteristics and associations with comorbidities and quality of life. *Obstet Gynecol*. 2006 Mar;107(3):617–24.
8. Heddi U, Bohm-Starke N, Grönbldh A, Nyberg F, Nilsson KW, Johannesson U. GCH1-polymorphism and pain sensitivity among women with provoked vestibulodynia. *Mol Pain*. 2012 Sep 12;8(303):68.
9. Omoigui S. The biochemical origin of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 - inflammatory profile of pain syndromes. *Med Hypotheses*. 2007;69(6):1169–78.
10. Bohm-Starke N. Increased blood flow and erythema in the posterior vestibular mucosa in vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol*. 2001 Dec;98(6):1067–74.
11. Weström LV, Willén R. Vestibular nerve fiber proliferation in vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol*. 1998 Apr;91(4):572–6.
12. Morin M, Binik YM, Bourbonnais D, Khalifé S, Ouellet S, Bergeron S. Heightened Pelvic Floor Muscle Tone and Altered Contractility in Women With Provoked Vestibulodynia. *J Sex Med*. 2017 Apr;14(4):592–600.
13. Reissing ED, Binik YM, Khalifé S, Cohen D, Amsel R. Vaginal spasm, pain, and behavior: an empirical investigation of the diagnosis of vaginismus. *Arch Sex Behav*. 2004 Feb;33(1):5–17.
14. Benoit-Piau J, Bergeron S, Brassard A, Dumoulin C, Khalifé S, Waddell G, et al. Fear-avoidance and Pelvic Floor Muscle Function are Associated With Pain Intensity in Women With Vulvodynia. *Clin J Pain*. 2018 Sep;34(9):804–10.
15. Ting AY, Blacklock AD, Smith PG. Estrogen regulates vaginal sensory and autonomic nerve density in the rat. *Biol Reprod*. 2004 Oct;71(4):1397–404.

16. Johannesson U, Blomgren B, Hilliges M, Rylander E, Bohm-Starke N. The vulval vestibular mucosa-morphological effects of oral contraceptives and menstrual cycle. *Br J Dermatol*. John Wiley & Sons, Ltd; 2007 Sep;157(3):487–93.
17. Sutton KS, Pukall CF, Chamberlain S. Pain ratings, sensory thresholds, and psychosocial functioning in women with provoked vestibulodynia. *J Sex Marital Ther*. 2009;35(4):262–81.
18. Morin M, Carroll M-S, Bergeron S. Systematic Review of the Effectiveness of Physical Therapy Modalities in Women With Provoked Vestibulodynia. *Sex Med Rev*. 2017 Jul;5(3):295–322.
19. Foster DC, Kotok MB, Huang L-S, Watts A, Oakes D, Howard FM, et al. Oral desipramine and topical lidocaine for vulvodynia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010 Sep;116(3):583–93.
20. Bachmann GA, Brown CS, Phillips NA, Rawlinson LA, Yu X, Wood R, et al. Effect of gabapentin on sexual function in vulvodynia: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jan;220(1):89.e1–89.e8.
21. Brown CS, Bachmann GA, Wan J, Foster DC, Gabapentin (GABA) Study Group. Gabapentin for the Treatment of Vulvodynia: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2018 Jun;131(6):1000–7.
22. Hedebo Hansen T, Guldberg R, Meinert M. Botulinum toxin-treatment of localized provoked vulvodynia refractory to conventional treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Mar;234:6–9.
23. Petersen CD, Giraldi A, Lundvall L, Kristensen E. Botulinum toxin type A-a novel treatment for provoked vestibulodynia? Results from a randomized, placebo controlled, double blinded study. *J Sex Med*. 2009 Sep;6(9):2523–37.
24. Diomande I, Gabriel N, Kashiwagi M, Ghisu G-P, Welter J, Fink D, et al. Subcutaneous botulinum toxin type A injections for provoked vestibulodynia: a randomized placebo-controlled trial and exploratory subanalysis. *Arch Gynecol Obstet*. Springer Berlin Heidelberg; 2019 Apr;299(4):993–1000.
25. Bergeron S, Binik YM, Khalifé S, Pagidas K, Glazer HI, Meana M, et al. A randomized comparison of group cognitive-behavioral therapy, surface electromyographic biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis. *Pain*. 2001 Apr;91(3):297–306.
26. Bohm-Starke N, Rylander E. Surgery for localized, provoked vestibulodynia: a long-term follow-up study. *J Reprod Med*. 2008 Feb;53(2):83–9.
27. Bergeron S, Khalifé S, Glazer HI, Binik YM. Surgical and behavioral treatments for vestibulodynia: two-and-one-half year follow-up and predictors of outcome. *Obstet Gynecol*. 2008 Jan;111(1):159–66.
28. Nina Bohm-Starke, Caroline Pukall, Marie Österberg, Maria Ahlberg, Ann Kristine Jonsson, Sofia Tranæus, Susanna Kempe, Christel Hellberg, Development of a core outcome set for treatment studies for provoked vestibulodynia, *The Journal of Sexual Medicine*, Volume 21, Issue 6, June 2024, Pages 556–565
29. Bergeron S, Reed BD, Wesselmann U, Bohm-Starke N. Vulvodynia. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6 (1):36.
30. Teigen PK, Hagemann CT, Fors EA, Stauri E, Hoffmann RL, Schei B. Chronic vulvar pain in gynecological outpatients. *Scand J Pain*. 2022 Jul 11;23(1):97-103. doi: 10.1515/sjpain-2021-0223. PMID: 35822705.