

Kroniske smertetilstander i vulva

Ole Aleksander Dyrkorn, Oslo universitetssykehus ole.dyrkorn@icloud.com
Anne Lise Helgesen, hudlege, Oslo universitetssykehus
Per Kristen Teigen, St Olavs hospital
Ingrid Næss, fysioterapeut Storo fysioterapi/Akershus
universitetssykehus
Silje Eilertsen Denstad, St Olavs hospital

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 «full GU» 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

Søkestrategi

- Up-To-Date
- PubMed
- BMJ Best Practice Cochrane Library
- Svensk Förenings för Obstetrik och Gynekologi Arbets- och Referensgrupp för Vulva: Vulvasjukdomar, rapport nr 71; 2013. ISSN 1100-438X

Vær oppmerksom på at den vitenskapelige bakgrunnen, særlig for behandlingsforslag, ikke er tungt kunnskapsbasert

Søkeord: vulvodyn, kroniske smerter i vulva, vulvasmerter, vestibulitt

Definisjon

- Vulvodyni er et samlingsbegrep for vulvasmerter av brennende og sviende karakter uten objektive funn av andre spesifikke tilstander med varighet over 3 måneder (1)
- Vulvodyni er en eksklusjonsdiagnose. Andre årsaker til kroniske vulvasmerter må utelukkes (Hud/slimhinnelidelser, genitale infeksjoner og seksuell dysfunksjon)

Årsaker til vulvasmerter – klinisk inndeling

A: Vulvasmerter relatert til spesifikke tilstander

- Infeksiøse (residiverende Candida, Herpes, HPV, etc)
- Inflammatoriske (Lichen planus, immunobulløse sykdommer etc)
- Neoplastiske (Pagets sykdom, plateepitelcancer, VIN, etc)
- Nevrologiske (herpesneuralgi, nerverotkompresjon eller nerveskade, nevrom, etc)
- Traume (selvskading, obstetrisk skade, følgeskade etter operasjon, kjemoterapi eller strålebehandling)
- Hormonforstyrrelser (urogenitalt syndrom/vaginal atrofi ved menopause eller ved laktasjon/amenore)

For mer informasjon om disse tilstandene vises til egne kapitler

B: 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) – vestibulum eller klitoris

- 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) – hele eller store deler av vulva

- Diffust smertemønster, som involverer 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 3 – 15 % (2,3)
- Vulvodyni er antatt å være den hyppigste årsaken til dyspareuni hos premenopausale kvinner (4)

Etiologi/patogenese

- Bakgrunner og årsaker for tilstandene er ikke klarlagt. Det synes å være en sammensatt patologi, samtidig som tilstanden viser en mangefasettert presentasjon. 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, irritabel tarm, miksjonssmerter og fibromyalgi (5-7). Denne observasjonen antas å skyldes felles genetiske og ervervede sårbarhetsfaktorer
- Forskning har indikert at genetikk spiller en rolle, særlig for utvikling av LPV, via 3 mekanismer (8):
 - Økt risiko for gjentatte urogenitale infeksjoner, særlig Candidainfeksjoner
 - Kraftigere genital inflammasjonsrespons og proliferasjon av nervefibre
 - 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 nervefibre, såkalt hyperinnervasjon, i vestibulum, særlig i LPV, tilsvarende økt regional mekanisk allodyni og hyperalgesi (11).

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 hiatus (12). Dysfunksjonen er beskrevet som tegn på en beskyttelsesrefleks mot en smertefull penetrasjon (13,14)

Hormonell påvirkning

- Rotteforsøk har vist at vaginal hypersensitivitet etter ooforektomi kan reverseres av østrogenbehandling. Klimakterielle symptomer kan være medvirkende årsak, spesielt ved GVD (15)
- Det er usikkert om p-piller er en bidragende årsak. Studier har vist økt manifestering av depresjon, somatisering, angst og anspenhet (16)

Livsstil

- Stress- og livsbelastningsfaktorer er ofte relatert til anamnesen i pasientgruppen (17)

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: Res candidainfeksjoner og bakteriell vaginose, overbehandling med reseptfrie lokale antimykotika, gjentatte antibiotikabehandlinger

Diagnostikk

- Årsakene til vulvodyni 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 tilstede ved konsultasjonen, av medisinske, juridiske og etiske grunner. Sykepleier kan virke som aktiv rådgiver. Alternativ er annen type terapeut i et tverrfaglig behandlingsteam

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, GI-plager og andre smertetilstander. Spør om overgrep, spiseforstyrrelser
- Kartlegg tidligere behandlinger for Candida-, bakteriell vaginose og urinveisinfeksjoner
- Bruk et strukturert intervjuformular, for eksempel [OUS/Vulvapoliklinikkens spørreskjema \(last ned her\)](#)
- Evt. spørreskjema vedr klinisk depresjon, for eksempel GHQ

Klinisk undersøkelse

- Målrettet **varsom** gynekologisk undersøkelse, bruk god tid!
- Inspeksjon av perineum og vulvaområdet, anatomi, infeksjose, inflammatoriske, neoplastiske, hud – og nevrologiske sykdommer. Obs "6 o'clock split", -patognomonisk for kronisk Candidainfeksjon
- Q-tips test: Trykktest med vattpinne rundt vestibulum hvor pasienten angir smerte på skala 0 – 10
- Vulvaområdet er muligens hyperestetisk. Smerter/brenning i meatus urethra, på klitoris, i perinalregionen og lårenes innside. Ved vestibulodynii er smertene begrenset til vestibulum og det er uttalt smerte ved berøring, liknende ytre dyspareuni (penetrasjonssmerter). 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
- 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?
- 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 p.g.a. 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
- Behandle samtidig eksisterende genital infeksjon etter nøye diagnostikk
- Unngå mulige irriteranter som deodorant, såpe, overdreven hygiene
- Henvisning til vulvapoliklinikk eller smerteklinikk ved behov

Fysioterapi, atferdsterapi og sexologisk terapi

- Fysioterapi er en myk tilnærming og bør være et førstevalg i behandlingen hos de fleste pasienter. Henvist 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 LVD, (18) og fysioterapeuten tilpasser behandlingsteknikker etter pasientens behov. Teknikker som velges er trygging av pasienten via informasjon og opplæring, somatokognitiv terapi, hjemmeprogram, bekkenbunnsøvelser med fokus på å oppnå kontroll av kontraksjon og avspenning i

- bekkenbunnsmuskulaturen, biofeedback med vaginale- og/eller anale prober, elektrostimulering vaginalt og/eller analt, TENS, tøyninger og bløtvevsbehandling, kognitiv trening og generell trening og avspenning
- 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

Lokalt

- Desensitisering med lokalanestetika, særlig ved tegn på LVD:
- Standard behandlingsprogram med Lidocain (Xylocain) 5 % salve lokalt i vestibulum; dag (1-5 ganger) eller helst kveld med okklusjon over natten (kompress eller lignende). Ved erfart svie startes med gel 2 %.
 - Lokalanestetika har ikke vist bedre effekt enn placebo i en RCT med fire armer (n=133) (19). Vi foreslår likevel behandling med lokalanestetika, fordi det muliggjør berøring og desensitivisering av det smertefulle området
- Anbefaler å avstå fra coitus (minst provokasjon) i seks - åtte uker. Det er spesielt viktig å unngå å presse seg selv til å gjennomgå smertefulle samleier fordi dette vedlikeholder en vond sirkel.

Systemisk

- Trisykliske antidepressiva; Amitriptylin 10 mg økende med 10 mg/uke til maksimalt 75 mg som smertebehandling/modulering. Vedlikeholdsbehandling i to måneder, deretter evt. seponeres ved manglende effekt. Obs sedasjon
 - Amitriptylin har i en RCT med fire armer (n=133) ikke vist bedre effekt enn placebo for smerter, men ga signifikant bedre seksuell funksjon etter 12 ukers behandling (19)
- Gabapentin eller pregabalin i anbefalte doseringer i henhold til Felleskatalogen (obs svimmelhet).
 - Gabapentin har i en RCT (n=89) ikke vist bedre effekt enn placebo for smerter, men ga signifikant bedre seksuell funksjon (20,21)
- 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 tilfeller (22)
 - 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 (25-27)
- 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

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 vulvodyni krever gjerne langvarig tverrfaglig behandling inkludert sexologisk/psykologisk hjelp

Pasientinformasjon

- Vulvapoliklinikkens informasjonsskriv
- [Vulva.no](http://vulva.no)
- European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD): www.ecsvd.eu National Vulvodynia Association (NVA), <http://www.nva.org>
- Womens therapy center: www.womentc.com
- Vulval pain society (UK): www.vulvalpainsociety.org
- International Association for the Study of Pain (IASP) Website: <http://www.iasp-pain.org>

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. Heddini U, Bohm-Starke N, Grönladh 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.