



**ThemenCheck
Medizin**

Vulvodynie (Juckreiz und Schmerzen im Bereich der Vulva)

Welche nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten sind erfolgsversprechend?

A decorative horizontal bar composed of 20 rectangular segments. The first 10 segments are light blue, the next 10 are light brown. A dark brown bar is overlaid on the top of the light brown segments, containing the text 'THEMENCHECK-BERICHTSPROTOKOLL'.

THEMENCHECK-BERICHTSPROTOKOLL

Projekt: T24-02

Version: 1.0

Stand: 20.12.2024

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Vulvodynie

(Juckreiz und Schmerzen im Bereich der Vulva): Welche nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten sind erfolgsversprechend?

Projektnummer

T24-02

Beginn der Bearbeitung

02.09.2024

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: themencheck@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Autorinnen und Autoren

- Jessica Breuing, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten/Herdecke, Köln
- Tim Mathes*, Medizinische Statistik, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen
- Christine Dunger, Lehrstuhl für Sozialphilosophie und Ethik im Gesundheitswesen, Universität Witten/Herdecke, Witten
- Isabella D'Angelo, Lehrstuhl für Sozialphilosophie und Ethik im Gesundheitswesen, Universität Witten/Herdecke, Witten
- Werner Mendling, Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Wuppertal
- Luisa Sophie Urban, Medizinische Statistik, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen
- Paul Aleksander von Heese, Fernuniversität Hagen, Hagen
- Barbara Prediger, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten/Herdecke, Köln

* Mitarbeit am ThemenCheck-Bericht bis 30.10.2024

Schlagwörter

Physikalische Therapieverfahren, Komplementäre Therapieverfahren, Psychotherapie, Vulvodynie, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

Keywords

Physical Therapy Modalities, Complementary Therapies, Psychotherapy, Vulvodynia, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Hintergrund	8
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag.....	8
1.2 Medizinischer Hintergrund.....	8
1.3 Versorgungssituation	13
1.3.1 Inanspruchnahme.....	13
1.3.2 Regulatorischer Status.....	13
1.3.3 Qualifikationsanforderungen und Herausforderungen für Leistungserbringer	14
1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden.....	14
2 Fragestellungen	15
3 Projektverlauf.....	16
4 Methoden.....	17
4.1 Nutzenbewertung.....	17
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	17
4.1.1.1 Population	17
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	17
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	18
4.1.1.4 Studientypen	19
4.1.1.5 Studiendauer.....	19
4.1.1.6 Publikationssprache	19
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	19
4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	20
4.1.2 Informationsbeschaffung	20
4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten...	20
4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	21
4.1.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene.....	22
4.1.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung.....	22
4.1.3 Informationsbewertung und -synthese.....	23

4.1.3.1	Darstellung der Einzelstudien	23
4.1.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	23
4.1.3.3	Metaanalysen.....	24
4.1.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	25
4.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	25
4.1.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	26
4.2	Gesundheitsökonomische Bewertung	27
4.2.1	Interventionskosten.....	27
4.2.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	27
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht..	27
4.2.2.1.1	Studientypen	27
4.2.2.1.2	Publikationssprache	27
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug	28
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien.....	28
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung	28
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen	29
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	29
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese.....	29
4.3	Ethische Aspekte.....	29
4.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	29
4.3.2	Informationsbeschaffung	30
4.3.3	Informationsaufbereitung	31
4.4	Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....	31
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen.....	31
4.4.2	Informationsbeschaffung	31
4.4.3	Informationsaufbereitung	32
4.5	Domänenübergreifende Zusammenführung.....	33
5	Literatur.....	34
Anhang A	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	19
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	26
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung.....	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BIA	Budget-Impact-Analysis (Ausgaben-Einfluss-Analyse)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ETHMED	Ethik in der Medizin
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
ITT	Intention to Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SSCI	Social Science Citation Index
SGB	Sozialgesetzbuch
SÜ	systematische Übersicht
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
TENS	Transkutane Elektrische Nerven-Stimulation

1 Hintergrund

1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Vorschläge für diese ThemenCheck-Berichte können auf der Website des IQWiG eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und -vertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von ThemenCheck-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG veröffentlicht.

Die ThemenCheck-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die z. B. über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der ThemenCheck-Bericht über die Website des IQWiG (www.iqwig.de) zur Verfügung gestellt. Ebenso wird eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse mit dem Titel „ThemenCheck kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“ veröffentlicht.

1.2 Medizinischer Hintergrund

Vulvodynie ist definiert als chronischer Schmerz im Bereich der Vulva, der seit mindestens drei Monaten besteht und nicht durch offensichtliche klinische Auffälligkeiten, infektiöse, neoplastische, entzündliche oder neurologische Ursachen erklärbar ist [1]. Drei internationale Fachgesellschaften für vulvovaginale Erkrankungen, sexuelle Gesundheit und Beckenschmerzen haben 2015 folgende Klassifikation der Vulvodynie festgelegt [1]:

1. Lokalisiert (z. B. nur Vaginalvorhof (Vestibulodynie) oder Klitoris (Klitoridynie) betreffend) oder generalisiert oder gemischt
2. Provoziert (z. B. durch Berührung oder Geschlechtsverkehr ausgelöst) oder spontan oder gemischt. Bei der provozierten Vestibulodynie sind die Schmerzen am Vaginalvorhof (Vestibulum) lokalisiert.

3. Beginn primär (z. B. mit dem ersten Geschlechtsverkehr bei provozierte Form, oder keine schmerzfreie Zeit bei spontaner Form) oder sekundär (Schmerz beginnt irgendwann im Lebenslauf)
4. Zeitliches Muster: persistierend (Schmerz besteht immer bei spontaner Form, oder immer bei Reiz bei provozierte Form), intermittierend (Schmerz besteht nicht immer), unverzüglich (bei Provokation), nach Provokation (z. B. Schmerz tritt erst nach Provokation auf, Schmerz besteht auch nach Provokation weiter)

Meist handelt es sich um eine somatoforme Schmerzstörung, die durch ein komplexes Zusammenspiel peripherer und zentraler Schmerzmechanismen, erhöhte Muskelspannung im Beckenbereich sowie interpersonelle und affektive Faktoren beeinflusst wird [2].

Die Symptome können plötzlich oder schleichend auftreten und reichen von Brennen und Stechen bis hin zu starkem Juckreiz, vor allem perianal, im Sulcus interlabialis (Bereich zwischen den inneren und äußeren Vulvalippen (Labien)) oder an den großen Labien [1]. Oft ist penetrativer Geschlechtsverkehr unmöglich, was die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Betroffene beschreiben den Schmerz häufig als stechend oder brennend, insbesondere im Vaginaleingang bei Berührung, Druck oder dem Versuch des vaginalen Verkehrs [3].

Epidemiologische Daten variieren je nach Studien und Region. Die Prävalenz wird international je nach Region und untersuchter Population zwischen 8 % und 28 % angegeben [2,4-6]. Für Deutschland gibt es bislang wenige spezifische Daten. Die Erkrankung beeinflusst die Lebensqualität erheblich, da sie neben den körperlichen Beschwerden auch psychische und soziale Belastungen verursacht.

Die Ursachen der Vulvodynie sind multifaktoriell und beinhalten eine Kombination aus peripheren und zentralen Schmerzmechanismen. Risikofaktoren umfassen:

- Erhöhte Muskelspannung im Beckenboden: Übermäßige Spannung kann zu chronischen Schmerzen führen [5].
- Psychosoziale Faktoren: Stress, emotionale Belastung und zwischenmenschliche Konflikte spielen häufig eine Rolle. Auch zeigte sich, dass Frauen mit einer depressiven oder Angsterkrankung ein höheres Risiko haben, eine Vulvodynie zu entwickeln [7].
- Chronische Entzündungen/Infektionen (z. B. Pilzinfektionen) oder Verletzungen: Diese können als initialer Trigger dienen und eine zentrale Sensibilisierung begünstigen [8-10].
- Komorbiditäten und andere Schmerzerkrankungen: sehr häufig leiden Personen auch an mindestens einer Komorbidität (z. B. Fibromyalgie, Endometriose, temporomandibuläre Dysfunktion (Dysfunktion der Bewegungsabläufe zwischen Ober- und Unterkiefer), interstitielle Zystitis [11]).

- Auch immunologische Ursachen werden zunehmend diskutiert. Es zeigt sich häufig eine chronische entzündliche Infiltration, einschließlich vermehrter Mast- und Plasmazellen, sowie Nervenfasern [12,13].

Für Frauen und Behandelnde ist es meistens nicht möglich, eine einzelne Ursache für die Erkrankung zu erkennen [7].

Die Diagnose der Vulvodynie erfolgt klinisch nach Ausschluss anderer Erkrankungen wie Infektionen, Tumoren oder neurologischen Störungen. Häufig wird dies durch eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung ergänzt, bei der gezielt auf Schmerzreaktionen im Vulvabereich geachtet wird. Bei der provozierten Vestibulodynie erfolgt die Diagnose oft über den sogenannten Cotton-Swab-Test [14]. Dabei werden mit einem befeuchteten Wattestäbchen verschiedene Bereiche der Vulva durch Berührung getestet und das Schmerzempfinden abgefragt. Die Behandlung von Vulvodynie erfolgt aktuell überwiegend symptomorientiert und variiert je nach Ausprägung und Subtyp der Erkrankung.

Aktuell wird in Deutschland kein spezifischer ICD-Code für Vulvodynie verwendet. Im Jahr 2020 wurde der ICD-10-Code N94.81 für Vulvodynie im ICD-10-CM (der in den USA verwendeten klinischen Modifikation des ICD-10) eingeführt. In Deutschland hingegen wird der ICD-10-GM (German Modification) verwendet, und dieser umfasst derzeit noch nicht den spezifischen Code N94.81 für Vulvodynie. Daher wird zurzeit die Vulvodynie in Deutschland unter N94.8 (Sonstige näher bezeichnete Zustände im Zusammenhang mit den weiblichen Genitalorganen und dem Menstruationszyklus) subsumiert. Zudem können die Codes F52.6 (nicht-organische Dyspareunie), F45.40 (somatoforme Schmerzstörung) oder F45.41 (chronische Schmerzen mit somatischen und psychischen Faktoren) verwendet werden [15].

Die therapeutischen Ansätze bei Vulvodynie sind vielfältig und werden in nicht medikamentöse, medikamentöse und operative Verfahren unterteilt [14]. Die im folgenden aufgeführte Liste der Interventionen hat keinen Anspruch auf Vollständigkeit und wird im Rahmen der systematischen Literaturrecherche möglicherweise ergänzt. Mögliche nicht medikamentöse Interventionen sind:

- Beckenbodentherapie
 - Physiotherapie: Diese Behandlung fokussiert sich auf die Entspannung und Kräftigung der Beckenbodenmuskulatur, was zur Linderung der Schmerzen beitragen soll [16].
 - Biofeedback: Biofeedback zeigt Anwenderinnen eine visuelle Rückmeldung über den Tonus ihrer Beckenbodenmuskulatur. Eine Sonde, die in Vagina oder Darm eingeführt wird, zeichnet die Aktivität der Muskulatur auf. Dadurch kann das Erlernen der Aktivierung bzw. Entspannen der Beckenbodenmuskulatur unterstützt werden [17].

- Reizstromtherapie/ Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS): TENS und verwandte Reizstromtherapien werden zur Modulation von Schmerzsignalen eingesetzt. TENS arbeitet mit niedrigfrequentem elektrischem Strom, der über Elektroden auf der Haut Schmerzreize moduliert und die Schmerzwahrnehmung reduzieren kann. Dadurch soll eine Hemmung von Schmerzsignalen im Rückenmark und die Freisetzung von Endorphinen erfolgen [18].
- Psychotherapeutische Verfahren
 - Kognitive Verhaltenstherapie (KVT): Diese Therapieform zielt darauf ab, negative Denkmuster und Verhaltensweisen, die mit chronischen Schmerzen assoziiert sind, zu ändern [17].
 - Hypnose: Als nicht invasive Methode kombiniert die Hypnose (auch Hypnotherapie) psychologische und physiologische Mechanismen, um chronische Schmerzen zu lindern. Bei der Behandlung von Vulvodynie zielt Hypnose darauf ab, die Schmerzwahrnehmung zu modulieren, Angst und Stress zu reduzieren sowie die Körperwahrnehmung zu verbessern. Durch geführte hypnotische Techniken kann die Entspannung vertieft und der Fokus auf die Schmerzbewältigung gelenkt werden [19].
- Akupunktur: Akupunktur ist eine Behandlungsmethode der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM), bei der feine Nadeln in spezifische Punkte des Körpers eingeführt werden. Nach der Lehre der TCM fließt die Lebensenergie (Qi) auf Leitbahnen, sogenannten Meridianen. Wenn dieser Fluss gestört ist, können unter anderem Schmerzen und Unwohlsein auftreten. Die Akupunktur soll Einfluss auf den Energiefluss nehmen. Auch die Vulvodynie kann somit als Störung des Qi verstanden werden. Bei Vulvodynie zielt die Akupunktur darauf ab, neuropathische Schmerzen zu modulieren, die Durchblutung zu fördern und muskuläre Verspannungen im Beckenbereich zu lösen [20]. Wegen ihrer minimalen Invasivität wird Akupunktur von einigen betroffenen Personen angewendet [21].
- Andere Anwendungen wie Yoga, Meditation und Achtsamkeitstraining, die auf die Schulung der Körperwahrnehmung und Entspannung abzielen [22,23].
- Lasertherapie: Der Einsatz von Lasertherapie wird bei der Behandlung von Vulvodynie angeboten, um entzündungshemmende, schmerzlindernde und heilungsfördernde Effekte zu erzielen. Die Methode basiert auf der Anwendung hochintensiver Laserstrahlen, die tief in das Gewebe eindringen können. Je nach verwendeter Variante kommt es zu rasterartigen minimalen Schäden im Gewebe oder nur einem thermischen Effekt. Beides soll eine Remodellierung des Gewebes verursachen. Vor der Behandlung wird eine lokale Anästhesie z. B. mit einem topischen Lidocain angewendet. Ziel ist es,

die Durchblutung zu verbessern, den Muskeltonus zu regulieren und die Schmerzempfindlichkeit zu verringern [24].

- Operative Verfahren: Obwohl operative Maßnahmen bei der Behandlung von Vulvodynie in der Regel nicht die primäre Wahl darstellen, gibt es spezifische chirurgische Eingriffe, die bei therapieresistenten Fällen zum Einsatz kommen können. Dazu zählt die Korrektur von strukturellen Veränderungen im Beckenbereich oder der Vulva (Vestibulektomie). Eine Vestibulektomie kann erwogen werden, insbesondere bei lokalisierter, provozierte Vulvodynie mit pathologischer Neuroproliferation. Ein solcher Eingriff sollte nur als letzte Behandlungsoption angesehen werden [3].

Die untersuchten nicht medikamentösen Verfahren sollen als primäre oder ergänzende Behandlungsoptionen eingesetzt werden, sodass auch bei Personen, die eine medikamentöse Behandlung ablehnen oder bei denen pharmakologische Therapien unzureichend wirksam waren, über verschiedene Behandlungsalternativen verfügen. Physiotherapie und KVT sollen psychische und muskuläre Ursachen der Vulvodynie zu adressieren, während TENS und Akupunktur eine symptomatische Linderung bieten sollen. Ziel der nicht medikamentösen Ansätze ist es, die Schmerzen zu reduzieren, die Lebensqualität zu verbessern und den Einsatz von Medikamenten zu minimieren.

In Deutschland gibt es für die medikamentöse Behandlung von Vulvodynie keine offiziell zugelassenen Medikamente, daher erfolgt diese im Sinne eines zulassungsüberschreitenden Einsatzes des jeweiligen Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (sog. Off-Label-Use). Die Behandlung der Vulvodynie richtet sich nach den individuellen Symptomen und der zugrundeliegenden Ursache. Zu den etablierten medikamentösen Behandlungsoptionen zählen die Anwendung von Schmerzmitteln, Antikonvulsiva (Gabapentin) und trizyklischen Antidepressiva (Desipramin) [1]. Diese wirken auf zentrale Schmerzmechanismen und können die Schmerzempfindung sowie die sexuelle Funktion verbessern. Gleichzeitig weisen viele Betroffene auch eine depressive Komorbidität auf, weshalb trizyklische Antidepressiva sowie Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren häufig auch zur Behandlung der depressiven Symptome eingesetzt werden. Lidocain-Cremes werden ebenfalls zur Linderung von Schmerzen im Vestibulumbereich verwendet, zeigen jedoch gemischte und nur auf 2 bis 4 Stunden Dauer begrenzte Ergebnisse bezüglich der Schmerzlinderung beim Geschlechtsverkehr [1]. Beim Off-Label-Use von Medikamenten ist es wichtig, dass Ärztinnen und Ärzte die betroffenen Personen über mögliche Nebenwirkungen aufklären und die Behandlung individuell anpassen, um das Risiko von Nebenwirkungen zu minimieren. Zudem gestalten sich die Nebenwirkungen der o. g. Medikamente häufig in einem ähnlichen Symptom-Komplex (lokale Hautirritationen sowie lokale allergische Reaktionen, Schmerzen, Reizungen) wie die der Vulvodynie selbst. Regelmäßige Kontrollen und eine enge Kommunikation zwischen betroffenen Personen und Arzt oder Ärztin sind entscheidend, um

die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung zu gewährleisten. Auch medizinisches Cannabis kann erfolgreich eingesetzt werden. Injektionen mit Botulinumtoxin zeigten in verschiedenen Studien unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich einer Schmerzreduktion [3].

1.3 Versorgungssituation

Die Versorgung von Personen mit Vulvodynie ist eine komplexe Herausforderung, die durch eine unklare Ätiologie, ein breites Spektrum an Symptomen und eine Vielzahl von Behandlungsmethoden geprägt ist. Die Behandlungsmöglichkeiten sind vielfältig, jedoch erfolgt das Management der Erkrankung oftmals nach dem Prinzip „Trial and Error“.

1.3.1 Inanspruchnahme

Es gibt kaum Daten zur Inanspruchnahme medizinischer Hilfe bei Vulvodynie, obwohl schätzungsweise 8-16 % der Frauen im Laufe ihres Lebens betroffen sind. Eine Studie zeigte, dass weniger als die Hälfte der Frauen, die die Kriterien für Vulvodynie erfüllten, tatsächlich ärztliche Hilfe in Anspruch nahm [25]. Negative Erfahrungen bei gynäkologischen Untersuchungen tragen zu dieser Zurückhaltung bei. Dabei bekommt nur ca. die Hälfte der betroffenen Personen die richtige Diagnose [2]. Zudem dauert es meist viele Jahre bis die Diagnose Vulvodynie gestellt wird [15]. Viele Personen mit Vulvodynie haben negative, schmerzhaft Erfahrungen bei gynäkologischen Untersuchungen gemacht, weshalb es nötig sein kann, Untersuchungen auf einen folgenden Besuch zu verschieben [7].

Betroffene Personen, die medizinische Hilfe suchen, erhalten oft eine Vielzahl von Therapieansätzen. Ergebnisse der National Vulvodynia Registry zeigten, dass bei 282 Frauen insgesamt 78 verschiedene Therapieformen verschrieben wurden. Dabei erhielten 72 % der Frauen mehr als einen Behandlungsweg, was die Unsicherheit über den optimalen Therapieansatz verdeutlicht [26].

Festzuhalten ist, dass die Therapie der Vulvodynie stark individualisiert werden muss. Dies resultiert aus der unklaren Ätiologie der Erkrankung und der Notwendigkeit einer multifaktoriellen Behandlung [27]. Daten zu geografischen Unterschieden in der Versorgung liegen aktuell nicht vor. Jedoch gibt es nur wenige spezialisierte Versorgungszentren, die sich vor allem um einzelne Expertinnen und Experten zentrieren. Diese befinden sich vor allem in Ballungsgebieten wie bspw. in Wuppertal, Frankfurt und Berlin. Hier lässt sich somit ein Unterschied bezüglich Stadt/Land vermuten.

1.3.2 Regulatorischer Status

In Deutschland gibt es derzeit keine spezifischen, für Vulvodynie zugelassenen Medikamente. Die Behandlung erfolgt oft Off-label mit verschiedenen Medikamenten wie Gabapentin, Amitriptylin oder Lidocain, die nicht speziell für diese Indikation zugelassen sind, aber häufig

zur Schmerzlinderung eingesetzt werden [28]. Es fehlen evidenzbasierte Leitlinien, was die therapeutische Entscheidungsfindung erschwert.

In der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist die Abbildung von Vulvodynie als Diagnose aufgrund des fehlenden ICD10-Codes begrenzt, und die Erstattung von Behandlungen erfolgt oft auf der Grundlage der allgemeinen Therapiemöglichkeiten für chronische Schmerzen. Dies kann zu Unsicherheiten in der Abrechnung und der Zugänglichkeit zu Therapieformen führen.

1.3.3 Qualifikationsanforderungen und Herausforderungen für Leistungserbringer

Die Diagnose Vulvodynie erfolgt in der Regel nach einer umfassenden Anamnese und einer klinischen Untersuchung, bei der andere mögliche Ursachen für die Schmerzen ausgeschlossen werden müssen. Vulvodynie wird somit häufig als Ausschlussdiagnose gestellt. Daher erfordert die Diagnose spezielles Wissen und Erfahrung. In der Regel sind Ärztinnen und Ärzte der Gynäkologie und Geburtshilfe, Dermatologie und Urologie in die Behandlung involviert [15]. Weiterhin können Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten sowie Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten an der Behandlung beteiligt sein. Im Curriculum der ärztlichen Weiterbildung gibt es keinen Standard, der eine Qualifikation zur Diagnose oder Behandlung der Vulvodynie strukturiert ermöglicht. Weiterbildungen zum Thema Vulvodynie erfolgen häufig auf Initiative von Einzelpersonen oder im Zuge von Seminaren auf Fachtagungen. Aufgrund der unklaren Ursachen und der Vielzahl potenzieller Behandlungsansätze stellt die Wahl einer adäquaten und wirksamen Therapie für die betroffenen Personen sowie die Behandelnden eine Herausforderung dar [29].

1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden

Die Themenvorschlagende berichtet von einer Bekannten, die an Vulvodynie erkrankt sei und sehr unter den damit verbundenen Symptomen leide. Sie fragt sich, ob es Erkenntnisse zur Wirksamkeit vorhandener Therapieansätze gibt.

Aus diesem Vorschlag wurde von den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ThemenCheck Medizin beim IQWiG eine HTA-Fragestellung entwickelt.

2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit den nicht medikamentösen Verfahren Beckenbodentherapie (Physiotherapie, Biofeedback, Reizstromtherapie/TENS), Psychotherapie (KVT, Hypnose), Akupunktur, andere Anwendungen (Achtsamkeitstraining, Yoga, Meditation), Lasertherapie und operative Verfahren im Vergleich zu einer Behandlung mit medikamentösen Verfahren, anderen nicht medikamentösen Verfahren, Scheinbehandlung/-medikament, Wartekontrollgruppe oder keine Behandlung bei Personen mit Vulvodynie jeglichen Alters
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) verschiedener Vulvodynie-Behandlungen oder derer Kombination und die Bewertung der Kosteneffektivität sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit den medizinischen Interventionen verbunden sind.

3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2022 bis Juli 2023 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema „Vulvodynie (Juckreiz und Schmerzen im Bereich der Vulva): Welche nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten sind erfolgsversprechend?“ für die Erstellung eines ThemenCheck-Berichts ausgewählt.

Die Erstellung des ThemenCheck-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines ThemenCheck-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst das vorliegende Berichtsprotokoll.

Um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck zu gewinnen, wie Patientinnen (oder ihre Angehörigen) die Erkrankung erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung wünschen, werden von den externen Sachverständigen Betroffene eingebunden.

Auf Basis des vorliegenden Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen unter Anwendung der Methodik des IQWiG einen vorläufigen ThemenCheck-Bericht. Vor der Veröffentlichung wird ein Review des vorläufigen Berichts durch eine nicht projektbeteiligte Person durchgeführt. Der vorläufige Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den ThemenCheck-Bericht. Dieser wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende ThemenCheck-Bericht mit dem Herausgeberkommentar sowie eine allgemein verständliche Version (ThemenCheck kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt), werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen Bericht veröffentlicht.

4 Methoden

Dieser ThemenCheck-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [30] erstellt.

4.1 Nutzenbewertung

4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1.1 Population

In den ThemenCheck-Bericht werden Studien mit Personen jeglichen Alters mit allen Formen der Vulvodynie aufgenommen.

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfenden Interventionen stellen die Behandlungen mit den folgenden nicht medikamentösen Verfahren dar:

- Beckenbodentherapie (wie Physiotherapie, Biofeedback, Reizstromtherapie /TENS)
- Psychotherapeutische Verfahren (wie KVT, Hypnose)
- Akupunktur
- Andere Anwendungen (wie Achtsamkeitstraining, Yoga, Meditation)
- Lasertherapie
- Operative Therapie (Vestibulektomie)

Die Liste der geprüften Interventionen ist nicht als abschließend zu betrachten, da weitere therapeutische Ansätze denkbar sind. Die Prüfinderventionen können allein oder gemeinsam mit einer anderen Therapie, die in der Interventions- und Vergleichsgruppe gleich erbracht wird, untersucht werden.

Als Vergleichsintervention kommen medikamentöse Verfahren, andere nicht medikamentöse Verfahren, Scheinbehandlung / -medikament und eine Wartekontrollgruppe sowie keine Behandlung in Frage.

Für Vulvodynie gibt es derzeit keine zugelassenen Medikamente. Die Behandlung erfolgt häufig im Rahmen eines Off-Label-Use, insbesondere für Indikationen, die unter die ICD-10-Codes F42.6 (Zwangsstörung) oder F44.30 (Dissoziative Störung) fallen. Dazu sind in Deutschland unter anderem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und trizyklische Antidepressiva zugelassen. Beide Medikamente werden in der Behandlung von Vulvodynie im Rahmen des Off-Label-Use eingesetzt. Weitere Medikamente, die in Deutschland für andere Indikationen zugelassen sind und in der Therapie von Vulvodynie im

Rahmen des Off-Label-Use eingesetzt werden, sind: Lidocain, Corticosteroide [topisch], Botox-Injektionen. Im Bericht werden nur in Deutschland zugelassene Arzneimittel dargestellt.

Nicht medikamentöse Verfahren werden nur dann als Vergleichsintervention in Betracht gezogen, wenn ihre Effektivität und Sicherheit durch randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung nachgewiesen wurde.

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität, wie
 - Depressionen
 - Juckreiz
 - Schlafstörungen
 - Angststörungen
 - posttraumatische Belastungsstörung
 - Schmerzen
 - Beckenbodenmuskeldysfunktion
 - Harnwegsbeschwerden (interstitielle Zystitis, Reizblase, Urethralesyndrom)
- Sexuelle Zufriedenheit, sexuelle Funktion
- gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau und soziale Teilhabe (Partizipation), wie u. a.:
 - soziale Beziehungen und Unterstützung
 - Einsamkeit
 - psychische Belastung
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Mortalität wie Suizidmortalität
- unerwünschte Ereignisse

Ergänzend werden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Personen mit der Behandlung betrachtet. Die Patientenzufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben.

4.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für den zu erstellenden Bericht werden ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	Personen jeglichen Alters mit allen Formen der Vulvodynie (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: jegliche nicht medikamentöse Behandlung der Vulvodynie (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN3	Vergleichsintervention: Medikamentöse Behandlung, andere nicht medikamentöse Behandlung, Scheinbehandlung / -medikament, Wartekontrollgruppe und keine Behandlung der Vulvodynie (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	Studientyp: RCTs (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN7	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht, der den Kriterien des CONSORT-[31] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EN: Einschlusskriterien Nutzenbewertung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Personen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Personen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Personen vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.1.2 Informationsbeschaffung

4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des ThemenCheck-Berichtsprotokolls erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 25.09.2024 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien bzw. Dokumente von einer Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des ThemenCheck-Berichtsprotokolls anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.1.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Aufgrund der separaten Suche in ClinicalTrials.gov werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieses Registers entfernt.

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen ThemenCheck-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

4.1.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab Januar 2015 eingeschränkt. Die MEDLINE Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [32] sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase Suche werden MEDLINE Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

4.1.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von einer Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.1.3 Informationsbewertung und -synthese

4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.1.3.3 bis 4.1.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Personen basieren. Das heißt, wenn der Anteil der Personen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Personen zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips

- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

4.1.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [33] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.3.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools.

Wenn das Vorhandensein von Heterogenität nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann, wird für die Gesamteffektschätzung ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Dabei erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Knapp-Hartung-Verfahrens. Ist das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung schmäler als das Konfidenzintervall nach DerSimonian-Laird, wird die Knapp-Hartung-Schätzung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Ansonsten wird die Schätzung ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur betrachtet. Die Schätzung des Heterogenitätsparameters erfolgt nach Paule-Mandel [34]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt mit Konfidenzintervall im Forest Plot dargestellt, wenn die Schätzung informativ ist, also z. B. das Konfidenzintervall des gepoolten Effekts vollständig in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Zusätzlich wird ggf. zur Darstellung der Heterogenität das Prädiktionsintervall angegeben.

In Situationen, in denen die Schätzung von Knapp-Hartung nicht informativ ist oder bei statistisch nachgewiesener Heterogenität, ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll. In diesen Fällen erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Bei 4 oder mehr Studien wird hierzu das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

Da die Heterogenität im Fall sehr weniger (2 bis 4) Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wird im Fall von 2 Studien aus pragmatischen Gründen ein Modell mit festem Effekt verwendet, sofern keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Im Fall von mehr als 2 Studien muss die Anwendung eines Modells mit festem Effekt explizit begründet werden. Ist die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) informativ, so wird das Knapp-

Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird zusätzlich geprüft, ob das DerSimonian-Laird-Verfahren ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian-Laird nicht statistisch signifikant, wird die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) verwendet. Ist die Schätzung nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht informativ, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst.

4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die bspw. durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf einen (höheren) Nutzen attestiert wird, anstelle eines Belegs für einen eben solchen (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.1.3.6).

4.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter
- Schweregrad
- Subtyp
- Psychische Aspekte
- Begleittherapie

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Bspw. kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Personen eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.1.3.6).

4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a	
			deutlich		mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–

a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [30])

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

4.2.1 Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die zusätzlich mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Sofern die Prüf- oder Vergleichsintervention aus mehreren Leistungen besteht, werden alle Komponenten dargestellt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, z. B. aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis-Related-Groups(DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Sofern notwendig, werden alternative Vorgehensweisen zur Bestimmung der Interventionskosten transparent dargestellt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin bzw. Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten sowie Zuzahlungen werden getrennt ausgewiesen.

4.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

4.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [35], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne). Werden diese Studientypen im Rahmen der Recherche nicht identifiziert, erfolgt der Einschluss vergleichender gesundheitsökonomischer Studien mit einer Aussage zu den Kosten der Prüfindervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen.

4.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.2.2.1.3 Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

4.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 1 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EÖ: Einschlusskriterien ökonomische Bewertung	

4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - HTA Database

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen ThemenCheck-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen (optional)

4.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

4.2.2.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung der Berichtsqualität

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022-Statement) [36].

Bewertung der Übertragbarkeit

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [37].

4.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese

Es werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen. Ergänzend können auch vergleichende gesundheitsökonomische Studien mit Aussagen ausschließlich zu den Kosten der Prüfindervention und Vergleichsintervention betrachtet werden.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität bzw. der in den Studien berichteten Kosten und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im ThemenCheck-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

4.3 Ethische Aspekte

4.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen

Ethische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber bspw. auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im ThemenCheck-Bericht werden Aussagen zu ethischen Aspekten und Argumenten der zu untersuchenden Technologie berücksichtigt.

4.3.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Für die Informationsbeschaffung erfolgt in einem ersten Schritt eine Orientierung zu möglichen ethisch relevanten Argumenten und Aspekten durch eine Ausarbeitung des Hofmannschen Fragenkatalogs [38]. In die orientierende Ausarbeitung des Hofmannschen Fragenkatalogs können auch weitere Stakeholder einbezogen werden. Anschließend wird eine orientierende Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- MEDLINE
- fachspezifische Datenbanken wie Ethik in der Medizin (ETHMED), Philosopher's Index, Social Science Citation Index (SSCI)
- Leitliniendatenbanken
- nationale oder regionale Register
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretungen

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Weitere Informationsquellen

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche ethische Argumente geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [39].

4.3.3 Informationsaufbereitung

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt in Orientierung an den übergeordneten Fragstellungen des vereinfachten Fragenkatalogs von Hofmann [38]. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

In der Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt eine Auseinandersetzung mit sozialen und moralischen Normen und Werten, die in Beziehung zur Technologie des ThemenCheck-Berichts stehen.

4.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

4.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen

Im ThemenCheck-Bericht werden Argumente bzw. Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und/oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

Entsprechende Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber bspw. auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

4.4.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- MEDLINE
- nationale und regionale Register
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretungen

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Weitere Informationsquellen

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche soziale, rechtliche und / oder organisatorische Argumente geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente, als Informationsquelle genutzt werden [39].

4.4.3 Informationsaufbereitung

Datenextraktion

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

Soziale Aspekte

Soziale und soziokulturelle Aspekte im ThemenCheck-Bericht greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (z. B. Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygemba 2016 [40] vorgeschlagenem umfassenden konzeptionellen Rahmen.

Rechtliche Aspekte

Rechtliche Aspekte im ThemenCheck-Bericht beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (z. B. Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (z. B. Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [41] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

Organisatorische Aspekte

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, welche durch eine Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [42] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden.

4.5 Domänenübergreifende Zusammenführung

Die relevanten Argumentationsstränge und Ergebnisse aller Domänen (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Ethik, Soziales, Recht und Organisation) werden abschließend qualitativ zusammengeführt. Dieser Schritt wird durch eine Diskussionsrunde mit allen Berichterstellerinnen und -erstellern, die sich für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt.

Für die Zusammenführung der Ergebnisse der Domänen des ThemenCheck-Berichts wird ein logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA erstellt [43].

5 Literatur

1. Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK et al. 2015 ISSVD, ISSWSH and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia. *Obstetrics & Gynecology* 2016; 127(4): 745-751. <https://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000001359>.
2. Bergeron S, Reed BD, Wesselmann U et al. Vulvodynia. *Nature Reviews Disease Primers* 2020; 6(1): 36. <https://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0164-2>.
3. Schlaeger JM, Glayzer JE, Villegas-Downs M et al. Evaluation and Treatment of Vulvodynia: State of the Science. *J Midwifery Womens Health* 2023; 68(1): 9-34. <https://dx.doi.org/10.1111/jmwh.13456>.
4. Webber V, Miller ME, Gustafson DL et al. Vulvodynia Viewed From a Disease Prevention Framework: Insights From Patient Perspectives. *Sexual Medicine* 2020; 8(4): 757-766. <https://dx.doi.org/10.1016/j.esxm.2020.07.001>.
5. Pukall CF, Goldstein AT, Bergeron S et al. Vulvodynia: Definition, Prevalence, Impact, and Pathophysiological Factors. *The Journal of Sexual Medicine* 2016; 13(3): 291-304. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.021>.
6. Harlow BL, Kunitz CG, Nguyen RHN et al. Prevalence of symptoms consistent with a diagnosis of vulvodynia: Population-based estimates from 2 geographic regions. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(1): 40.e41-40.e48. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.09.033>.
7. Sadownik LA. Etiology, diagnosis, and clinical management of vulvodynia. *Int J Womens Health* 2014; 6: 437-449. <https://dx.doi.org/10.2147/ijwh.S37660>.
8. Bohm-Starke N. Medical and physical predictors of localized provoked vulvodynia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89(12): 1504-1510. <https://dx.doi.org/10.3109/00016349.2010.528368>.
9. Nguyen RH, Swanson D, Harlow BL. Urogenital infections in relation to the occurrence of vulvodynia. *J Reprod Med* 2009; 54(6): 385-392.
10. Khandker M, Brady SS, Rydell SA et al. Early-life Chronic Stressors, Rumination, and the Onset of Vulvodynia. *J Sex Med* 2019; 16(6): 880-890. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.03.010>.
11. Nguyen RH, Veasley C, Smolenski D. Latent class analysis of comorbidity patterns among women with generalized and localized vulvodynia: preliminary findings. *J Pain Res* 2013; 6: 303-309. <https://dx.doi.org/10.2147/jpr.S42940>.
12. Bekauri T, Fischer S, Honn KV et al. Inflammation, lipid dysregulation, and transient receptor potential cation channel subfamily V member 4 signaling perpetuate chronic vulvar pain. *Pain* 2024; 165(4): 820-837. <https://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003088>.

13. Bornstein J, Goldschmid N, Sabo E. Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58(3): 171-178. <https://dx.doi.org/10.1159/000079663>.
14. Goldstein AT, Pukall CF, Brown C et al. Vulvodynia: Assessment and Treatment. *The Journal of Sexual Medicine* 2016; 13(4): 572-590. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.01.020>.
15. Mendling W, Wetzel-Richter, D. & Richter, D. . Vulvodynie - ein brennendes Problem. . *Frauenarzt* 2024; 9: 650–654.
16. FitzGerald MP, Payne CK, Lukacz ES et al. Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. *J Urol* 2012; 187(6): 2113-2118. <https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.01.123>.
17. Bergeron S, Binik YM, Khalifé S 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; 91(3): 297-306. [https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00449-8](https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00449-8).
18. Bohm-Starke N, Ramsay KW, Lytsy P et al. Treatment of Provoked Vulvodynia: A Systematic Review. *J Sex Med* 2022; 19(5): 789-808. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2022.02.008>.
19. Pukall C, Kandyba K, Amsel R et al. ORIGINAL RESEARCH—SEXUAL PAIN DISORDERS: Effectiveness of Hypnosis for the Treatment of Vulvar Vestibulitis Syndrome: A Preliminary Investigation. *The Journal of Sexual Medicine* 2007; 4(2): 417-425. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00425.x>.
20. Zhu X, Hamilton KD, McNicol ED. Acupuncture for pain in endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9). <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007864.pub2>.
21. Schlaeger JM, Xu N, Mejta CL et al. Acupuncture for the treatment of vulvodynia: a randomized wait-list controlled pilot study. *J Sex Med* 2015; 12(4): 1019-1027. <https://dx.doi.org/10.1111/jsm.12830>.
22. Schlaeger JM, Pauls HA, Powell-Roach KL et al. Vulvodynia, “A Really Great Torturer”: A Mixed Methods Pilot Study Examining Pain Experiences and Drug/Non-drug Pain Relief Strategies. *The Journal of Sexual Medicine* 2019; 16(8): 1255-1263. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.05.004>.
23. Ripoll E, Mahowald D. Hatha Yoga therapy management of urologic disorders. *World J Urol* 2002; 20(5): 306-309. <https://dx.doi.org/10.1007/s00345-002-0296-x>.

24. Starzec-Proserpio M, Grigol Bardin M, Fradette J et al. High-Intensity Laser Therapy (HILT) as an Emerging Treatment for Vulvodynia and Chronic Musculoskeletal Pain Disorders: A Systematic Review of Treatment Efficacy. *J Clin Med* 2022; 11(13).
<https://dx.doi.org/10.3390/jcm11133701>.
25. Reed BD, Harlow SD, Sen A et al. Prevalence and demographic characteristics of vulvodynia in a population-based sample. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(2): 170.e171-179.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.08.012>.
26. Lamvu G, Alappattu M, Witzeman K et al. Patterns in Vulvodynia Treatments and 6-Month Outcomes for Women Enrolled in the National Vulvodynia Registry-An Exploratory Prospective Study. *J Sex Med* 2018; 15(5): 705-715.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.03.003>.
27. Mendling WW-R, D. Richter D. Vulvodynie - ein brennendes Problem. *Frauenarzt* 2024; 650-654.
28. Falsetta M, Flores B, Fischer S et al. "Off-label" use of common medicines could target the vulvodynia mechanism. *The Journal of Sexual Medicine* 2022; 19(8, Supplement 3): S1.
<https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2022.05.007>.
29. Sadownik LA. Clinical profile of vulvodynia patients. A prospective study of 300 patients. *J Reprod Med* 2000; 45(8): 679-684.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 05.03.2024]. URL:
https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
31. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
32. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
33. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Chichester: Wiley; 2000.
34. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10 Suppl 1): 25-27.
35. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.

36. Husereau D, Drummond M, Augustovski F et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Health* 2022; 25(1): 3-9.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351>.
37. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary [online]. 2011 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adaptation_toolkit_2011_version_5.pdf.
38. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W et al. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(1): 3-9. <https://dx.doi.org/10.1017/S0266462313000688>.
39. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J et al. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 2016 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.
40. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB et al. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. 2016 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.
41. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K et al. Guidance to assess legal aspects [online]. 2016 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.
42. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M et al. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A et al (Ed). *Health Technology Assessment; Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.
43. Wahlster P, Brereton L, Burns J et al. Guidance on the integrated assessment of complex health technologies – The INTEGRATE-HTA Model [online]. 2016 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/2.-Guidance-on-the-integrated-assessment-of-complex-health-technologies-the-INTEGRATE-HTA-model.pdf>.
44. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to September 24, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [44]– High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	vulvodynia/
2	(vulvodynia or vestibulodynia).ti,ab.
3	(vulva* adj1 (pain or vestibulitis)).ti,ab.
4	((vulvovaginal or vulva*) adj1 disease*).ti,ab.
5	or/1-4
6	Cochrane database of systematic reviews.jn.
7	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
8	(meta analysis or systematic review).pt.
9	or/6-8
10	9 not (exp animals/ not humans.sh.)
11	and/5,10
12	11 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
13	..l/ 12 yr=2015-Current

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Vulvodynia"[mh]
2	(vulvodynia OR vulva* OR vestibulitis OR vestibulodynia OR vulvovaginal)[Title] OR (vulvodynia OR vulva* OR vestibulitis OR vestibulodynia OR vulvovaginal)[abs]
3	#2 OR #1
4	(*) FROM 2015 TO 2024
5	#4 AND #3