

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Interstitiaalisen virtsarakkotulehduksen eli virtsarakon kipuoireyhtymän hoito

Sairanen, Jukka

2016

---

Sairanen , J , Leppilahti , M & Tammela , T L J 2016 , ' Interstitiaalisen  
virtsarakkotulehduksen eli virtsarakon kipuoireyhtymän hoito ' , Suomen lääkärilehti ,  
Vuosikerta. 71 , Nro 42 , Sivut 2645-2651 . <  
<http://www.fimnet.fi/cl/laakarilehti/pdf/2016/SLL422016-2645.pdf> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/229998>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

**JUKKA SAIRANEN**

LT, yleiskirurgian ja urologian  
erikoislääkäri  
HUS, Peijaksen sairaala

**MIKAEL LEPPILAHTI**

LL, yleiskirurgian ja urologian  
erikoislääkäri, ylilääkäri  
Seinäjoen keskussairaala

**TEUVO L. J. TAMMELA**

professori, ylilääkäri  
Tampereen yliopisto, TAYS,  
kirurgian, gastroenterologian ja  
syövänhoidon vastuualue

# Interstitiaalisen virtsarakkotulehduksen eli virtsarakon kipuoireyhtymän hoito

- Kansainvälinen urologityöryhmä on ehdottanut, että termi virtsarakon kipuoireyhtymä korvaisi aiemman interstitiaalinen kystiitti -termin laajan merkityksen. Interstitiaalinen kystiitti tarkoittaisi tällöin yhtä kipuoireyhtymän alatyyppejä, jossa on histologisesti varmennettu inflammaatio.
- Virtsarakon kipuoireyhtymän diagnoosi perustuu kliiniseen oirekuvaan ja muiden samantapaisia oireita aiheuttavien tunnettujen sairauksien poissulkemiseen.
- Koska sairauden etiologiaa ei tunnetta, kaikki virtsarakon kipuoireyhtymän hoitomenetelmätkin ovat kokemusperäisiä.
- Virtsarakon kipuoireyhtymä on krooninen kiputila, jonka ei oleteta paranevan. Oirelääkkeistä ja kokeilevista hoidoista on kuitenkin hyötyä.

Interstitiaalinen virtsarakkotulehdus eli interstitiaalinen kystiitti (IC) on virtsarakon tulehduksellinen, ei-bakteeriperäinen sairaus, jonka oireena on tihentynyt virtsaamisen tarve ja virtsarakon täyttymiseen liittyvä lantion seudun kipu. Kipu helpottuu väliaikaisesti virtsaamisen jälkeen. Lievimmillään kipu tuntuu epämiellyttävänä paineentunteena rakossa, ja vaikeimmillaan kipu ja tiheävirtsaisuus ovat invalidisoivia.

Kansainvälinen urologityöryhmä (European Society for the Study of Interstitial Cystitis) on ehdottanut, että interstitiaalinen kystiitti -ter-

ovat monimuotoisia ja myös vaste hoitoihin vaihtelee suuresti. Tämä puoltaa olettamusta yksilöllisistä syntymekanismeista.

Mahdollisiksi taustatekijöiksi on arveltu mm. infektiota, syöttösolvälitteistä tulehdusta, virtsarakon epiteelin toimintahäiriötä, autoimmuunisairautta tai hermostollista syytä. Sairaus on naisilla kymmenen kertaa yleisempi kuin miehillä, ja se on yhteydessä moniin autoimmuunihäiriöihin. Suomessa virtsarakon kipuoireyhtymän esiintyvyydeksi on arvioitu 230 tapaus-ta/100 000 naista (2).

## Diagnostiikka

Virtsarakon kipuoireyhtymän diagnoosi perustuu kliiniseen oirekuvaan ja muiden samantapaisia oireita aiheuttavien tunnettujen sairauksien poissulkemiseen (taulukko 1).

Diagnoosin varmentamiseen suositellaan spinaali- tai yleisanestesiassa tehtävää virtsarakon täyhystystä ja virtsarakon venytystä, jossa rakkoon kohdistetaan 80 cmH<sub>2</sub>O:n hydrostaattinen paine kolmen minuutin ajaksi. Virtsarakon venytys on ensisijaisesti diagnostinen, mutta se tuo myös helpotusta oireisiin vaihtelevan pituiseksi ajaksi (3).

Täyhystyksen yhteydessä otetaan koepalat virtsarakon limakalvolta. Niissä voi olla havaittavissa pintaepiteelin irtoaminen ja rakon kaikkien kerrosten alueelle ulottuvat tulehdussolukasautat. Koepalalöydökset eivät ole spesifisiä, vaan parhaimmillaankin ne vain tukevat diagnostiikkaa. Erotusdiagnostisesti on tärkeää sulkea pois

*Sairaus on naisilla kymmenen kertaa yleisempi kuin miehillä.*

mistä laajassa merkityksessä luovutaan ja se korvataan termillä virtsarakon kipuoireyhtymä (bladder pain syndrome, BPS) (1). IC olisi tässä luokittelussa yksi BPS-oirekuvan alatyypeistä, jossa on histologisesti varmennettu inflammaatio. Koska IC on kuitenkin juurtunut yleisesti käyttöön, sairaudesta käytetään toistaiseksi lyhennettä BPS/IC.

## Etiologia ja epidemiologia

Virtsarakon kipuoireyhtymän etiologia on erittäin todennäköisesti monitekijäinen. Oireet



## KIRJALLISUUTTA

- 1 van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P ym. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: An ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008;53:60-7.
- 2 Leppilähti M, Sairanen J, Tammela TL ym. Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol* 2005;174:581-3.
- 3 Ottem DP, Teichman JM. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology* 2005;66:494-9.
- 4 Peeker R, Aldenborg F, Fall M. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000;11:290-5.

virtsarakon pintakerroksen in situ -karsinoman mahdollisuus.

## Tutkimukset

Potilaan oireisto ja sen aiheuttama haitta kartoitetaan virtsaamispäiväkirjojen, VAS-kipujanana ja oirepistekyselyn avulla. Näitä voidaan hyödyntää myös hoitovasteen arvioinnissa.

Mikäli oireokuva on vaikea, potilaalle järjestetään leikkaussalissa tehtävä virtsarakon tähytys. Klassisessa tautimuodossa rakossa on todettavissa ns. Hunnerin muutos, johon liittyy voimakas syöttösolkertymä. Muutos näkyy muusta limakalvosta poikkeavana punoittavana, ärtyneenä alueena, joka rakkoa täytettäessä repeää helposti vuotamaan. Muutoksen elektrokoagulaation tai resektion on todettu helpottavan oireita (4).

Tähystyksen tyhjennysvaiheessa virtsarakon limakalvolle ilmaantuu verenpurkauksia, ja niiden määrä ja sijainti arvioidaan. Venytyksen voi tehdä samassa toimenpiteessä kahdesti, ja rakon anatominen kapasiteetti tarkistetaan mitaamalla pois tuleva nestemäärä.

## Hoito

Koska sairauden etiologiaa ei tunnetta, kaikki virtsarakon kipuoireyhtymän hoitomenetelmätkin ovat kokemusperäisiä eikä hoitovalinnan perustaksi ole käytettävissä mitään luotettavaa ennustemallia. Kirjallisuudessa esitellään useita kymmeniä hoitomenetelmiä, mutta valitettavan harva artikkeli täyttää laadukkaan tutkimuksen kriteerit. Yhdysvalloissa on potilastietokannan perusteella aktiivisesti käytössä 183 erilaista hoitostrategiaa (5). Hoitojen tehon luotettava vertailu on ongelmallista esitutkimusten erilaisuuden, tutkimuspotilaiden oirekuvan suuren vaihtelun ja taudin luonnollisen kuvan tuntemattomuuden vuoksi. Lisäongelmia ovat epäselvästi ilmoitetut tulosmuuttajat, hoito- ja seuranta-ajan lyhyys sekä vertailuryhmän puuttuminen.

Oireenmukainen hoito aloitetaan tyyppisesti perusterveydenhuollossa, ennen kuin virtsarakon kipuoireyhtymän diagnoosi on asetettu erikoissairaanhoidossa. Tavallisesti potilaat ovat saaneet useita antibioottihoitoja, vaikka virtsanäytteissä ei ole todennettu infektiota. Antibioottien anti-inflammatorinen vaikutusmekanismi saattaa joillain potilailla helpottaa tilapäisesti oireita, mutta pidempiaikaista apua antibiootihoidoista ei ole (6).

Kipua hoidetaan usein tulehduskipulääkkeillä, mutta niiden teho on useimmiten vähäinen. Tukihoitona kipulääkkeitä saatetaan kuitenkin joutua käyttämään virtsarakon kipuoireyhtymän koko kulun ajan.

Jos potilaalle on määrätty oireisiin yliaktiivisen virtsarakon hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, hän saattaa alussa huomata virtsaamiskertojen vähenemisen, mutta kaiken kaikkiaan nämä lääkkeet eivät tuo tiheävirtsaaisuuteen merkittävää helpotusta. Usein BPS/IC-diagnoosi tulee kliinikolle mieleen siinä vaiheessa, kun oirelääkitys ei ole helpottanut tilannetta.

Diagnoosin selvittyä hoidon suunnittelu vaatii perehtyneisyyttä virtsarakon kipuoireyhtymän hoitoon. Suomessa virtsarakon kipuoireyhtymän hoito ei ole minkään hoitomuodon

## TAULUKKO 1.

### Sairauksia, jotka voivat aiheuttaa samankaltaisen oirekuvan kuin virtsarakon kipuoireyhtymä.

#### Infektiot, inflammaatiot

- Virtsarakon bakteeritulehdus
- Genitaalialueen herpes
- Emätintulehdus
- Krooninen bakteerin aiheuttama tai bakteeriton eturauhastulehdus

#### Kasvaimet, hoitojen jälkitilat

- Virtsarakon kasvaimet, erityisesti pintakerroksen carcinoma in situ
- Gynekologinen maligniteetti
- Eturauhassyöpä
- Sädekystiitti
- Kemoterapian jälkeinen kystiitti
- Endometriosisi

#### Idiopaattiset ja neurogeeniset alavirtsateiden toimintahäiriöt

- Virtsarakon idiopaattinen yliaktiivisuus
- Lantion lihaksistosta peräisin oleva kiputila
- Neurogeeninen virtsarakon toimintahäiriö

#### Kemialliset syyt

- Tiaprofeenihapon aiheuttama kystiitti
- Ketamiinin aiheuttama kystiitti

#### Lantion anatomiset syyt

- Eturauhasen liikakasvu
- Virtsarakon kaulan aiheuttama ulosvirtsaikanavan ahtauma
- Virtsaputken umpipussi
- Gynekologinen laskeuma
- Pudendaalihieron pinne

#### Muita syitä

- Virtsatiekivi
- Virtsaretentio

- 5 Rovner E, Probert KJ, Brensinger C, Wein AJ ym. Treatments used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base (ICDB) study experience. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. *Urology* 2000;56:940–5.
- 6 Warren JW, Horne LM, Hebel JR ym. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2000;163:1685–8.
- 7 van Ophoven A, Hertle L. Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. *J Urol* 2005;174:1837–40.
- 8 van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A ym. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2004;172:533–6.
- 9 Papandreou C, Skapinakis P, Giannakis D ym. Antidepressant drugs for chronic urological pelvic pain: an evidence-based review. *Adv Urol* 2009;2009:797031.

virallinen käyttöaihe, ja niinpä hoitolinjat urologienkin parissa vakiintumattomia.

### Lääkehoito

Amitriptyliini on lumekontrolloiduissa tutkimuksissa todettu hyödylliseksi, ja se on vakiintunut peruslääkkeeksi virtsarakon kipuoireyhtymän hoidossa. Se salpaa asetyylikoliinireseptoreita, estää serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa ja toimii histamiinireseptori H<sub>1</sub>:n salpaajana. Lisäksi sillä on anksiolyyttisiä vaikutuksia.

Hoitovaste saavutetaan vähitellen ja lääkkeen annosta suurennetaan asteittain. Aloitusannos on useimmiten 10 mg iltaisin ja annosta voidaan suurentaa 1–2 viikon välein 10 mg kerrallaan vasteen ja siedettävyyden mukaan. Tutkimuksessa, jossa potilaat saivat

tehtiin 1970-luvulla (atsatiopriini) (10). Pilottiluonteiset hoitokokeilut siklosporiinilla aloitettiin HYKS:n urologian klinikassa 1990-luvun alussa tilanteissa, joissa hoitovaihtoehtona olisi ollut virtsarakon poisto. Kontrollioimattomassa tutkimuksessa rakan seudun kipu hävisi 6 kuukauden hoidolla 10 potilaalla 11:stä (11). Sittemmin tehdyssä prospektiivisessä, satunnaistetussa vertailututkimuksessa hoitovasteen saavutti 75 % siklosporiinia käyttäneistä potilaista, kun natriumpentosaanille hoitovasteen ryhmässä vasteen sai 19 % (12).

Siklosporiinin aloitusannoksena on tutkimuksissa ollut 3 mg/kg jaettuna kahteen päivittäiseen annokseen. Hoitovasteen mukainen ylläpitoannos on ollut tyypillisesti 50 mg/vrk. Pitkäaikaistulokset 23 potilaan tutkimuksesta osoittivat hoidon tehon parantuvan vuosien kuluessa, mutta oireet palaavat, mikäli lääkitys lopetetaan kokonaan (13). Tyypillisesti teho havaitaan 4 kuukauden kuluessa lääkityksen aloittamisesta. Onnistuneen hoitokokeilun edellytys on, että potilaat ovat tietoisia vasteen hitaasta alkamisesta. Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa siklosporiinihoidolla on osoitettu olevan tehoa muuhun hoitoon reagoimattomilla potilailla (14).

Siklosporiinihoidon toteuttaminen edellyttää perehtyneisyyttä, ja lääkityksen munuais-toksisuus ja muut haittavaikutusmahdollisuudet edellyttävät jatkuvaa monitorointia. Pitkäaikaikäikäytössä elinsiirtopotilailla on todettu myös sekundaarimaligniteettien riskin kasvaneen. Siklosporiinihoito ei ole peruskorvattava.

Tablettimuotoinen pentosaanipolysulfaatti otettiin Yhdysvalloissa käyttöön BPS/IC:n hoidossa vuonna 1983 (15). Hepariini johdannaisena sen on ajateltu korjaavan virtsarakon epiteeliä. Vertailututkimuksessa sillä (annos 200 mg × 2/vrk) ei kuitenkaan saavutettu hyötyä lumehoitoon nähden (16), eikä lääkitys ole myöskään merkittävästi lievittänyt kipuoiretta. Vain lieväoireisille potilaille on saatu lievää hyötyä (17). Tosin tutkimusten luotettavuutta on sittemmin kritisoitu. Näyttö on kuitenkin riittänyt siihen, että FDA hyväksyi vuonna 1996 pentosaanipolysulfaatin interstitiaalisen virtsarakkotulehduksen hoidoksi. Annos on yleisimmin 100 mg kolmesti vrk:ssa, ja lääke on hyvin siedetty; yleisimpiä sivuvaikutuksia ovat maha-suolikanavan toiminnalliset vaivat

## Kaikki virtsarakon kipuoireyhtymän hoitomenetelmät ovat kokemusperäisiä.

- 10 Oravisto KJ, Alftan OS. Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. *Eur Urol* 1976;2:82–4.
- 11 Forsell T, Ruutu M, Isoniemi H ym. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. *J Urol* 1996;155:1591–3.
- 12 Sairanen J, Tammela TL, Leppilähti M ym. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol* 2005;174:2235–8.
- 13 Sairanen J, Forsell T, Ruutu M. Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. *J Urol* 2004;171:2138–41.
- 14 Forrest JB, Payne CK, Erickson DR. Cyclosporine A for refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome: experience of 3 tertiary centers. *J Urol* 2012;188:1186–91.
- 15 Parsons CL, Schmidt JD, Pollen JJ. Successful treatment of interstitial cystitis with sodium pentosan polysulfate. *J Urol* 1983;130:51–3.
- 16 Holm-Bentzen M, Jacobsen F, Nerstrom B ym. A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis and related painful bladder disease. *J Urol* 1987;138:503–7.

itse säättää sopivan annoksen, keskimääräinen iltannaos oli 55 mg (7). Pitkäaikaissurannassa noin puolet potilaista hyötyi amitriptyliinistä vielä hoidon jatkuttua kaksi vuotta (8).

Sivuvaikutukset rajoittavat lääkkeen käyttöä. Tyypillisimmät haittavaikutukset ovat suun kuivuminen, huonovointisuus, painon nousu ja väsymisyys. Amitriptyliinihoito sopii hyvin yhdistettäväksi samanaikaisiin virtsarakon huuhteluhoitoihin. Mikäli amitriptyliiniä käytetään muun keskushermostoon vaikuttavan lääkehoidon lisänä, hoitolinjasta on syytä konsultoida kivunhoidon erikoislääkäriä.

Muutenkin kipupoliklinikan asiantuntemus saattaa olla arvokasta. Lääkehoidot räätälöidään oirekuvan mukaan, sillä varsinaisia tutkimustietoon pohjautuvia suosituksia lääkevalmisteiden valinnasta ei BPS/IC-kivun hoidossa ole (9). Potilaat saattavat tarvita psykologista tukea oireiden kanssa elämiseen.

Virtsarakon kipuoireyhtymän oirekuvassa on useita piirteitä, jotka ovat ominaisia autoimmuunisairauksille: krooninen taudinkuva, oirekuvan aaltoilu, muiden autoimmuunisairauksien samanaikainen ilmentyminen ja naispotilaiden yliedustus. Ensimmäiset hoitokokeilut immunosuppressiivisilla lääkeaineilla

- 17 Parsons CL, Mulholland SG. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. *J Urol* 1987;138:513-6.
- 18 Nickel JC, Barkin J, Forrest J ym. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology* 2005;65:654-8.
- 19 Stewart BH, Persky L, Kiser WS. The use of diethyl sulfoxide (DMSO) in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 1967;98:671-2.
- 20 DeForge LE, Fantone JC, Kenney JS ym. Oxygen radical scavengers selectively inhibit interleukin 8 production in human whole blood. *J Clin Invest* 1992;90:2123-9.
- 21 Evans MS, Reid KH, Sharp JB Jr. Dimethylsulfoxide (DMSO) blocks conduction in peripheral nerve C fibers: a possible mechanism of analgesia. *Neurosci Lett* 1993;150:145-8.

(18). Suomessa pentosaanipolysulfaatti on saatavilla Fimean erikoisluvalla.

### Virtsarakon huuhteluhoidot

Virtsarakon dimetyylisulfoksihuuhtelun (DMSO) hyöty interstiaalisessa virtsarakkotulehduksessa raportoitiin ensimmäisen kerran vuonna 1967 (19). Sen vaikutusmekanismi on osittain tuntematon. Kokeellisissa tutkimuksissa se pystyy pilkkomaan amyloidia ja kollageenia. Sillä on epäspesifinen anti-inflammatorinen vaikutus, joka neutraloi solunsisäisiä happiradikaaleja ja lamaa interleukiini 8:aa (20). Sillä on myös vaikutusta hermosolujen kipua aistiviin C-säikeisiin hermopäätteissä, ja se voi estää venytyksen seurauksena tapahtuvaa ATP:n vapautumista uroteelisoluista (21,22). DMSO-huuhtelut ovat toinen hoitokäytäntö,

jonka FDA on hyväksynyt interstiaalisen kystiitin hoidoksi. Dimetyylisulfoksihuuhtelusta on tehty yksi lumekontrolloitu tutkimus. Siinä hoitovasteen sai 53 % DMSO-huuhtelulla hoidetusta potilaasta (n = 33) ja lumehoitoryhmästä 18 % (23).

Huuhtelussa rakkoon annetaan 50-prosenttista dimetyylisulfoksiluosta kaikkiaan 50 ml. Sen aiheuttamaa akuuttia kipureaktiota vähennetään ruiskuttamalla rakkoon ennen huuhtelua lidokaiiniliuosta, jonka annetaan vaikuttua 20 minuuttia. Huuhtelut toistetaan viikoittain 4-6 kertaa, ja mikäli saavutetaan suotuisa vaste, ylläpitohuuhteluita jatketaan 4-6 viikon välein. Huuhtelun jälkeisenä päivänä potilaan uloshengitysilmassa on havaittavissa tympeä rikin tuoksu. Liian suurina pitoisuuksina dimetyylisulfoksi voi fibrotisoida rakkoa, mikä johtaa oireiden pahenemiseen (24).

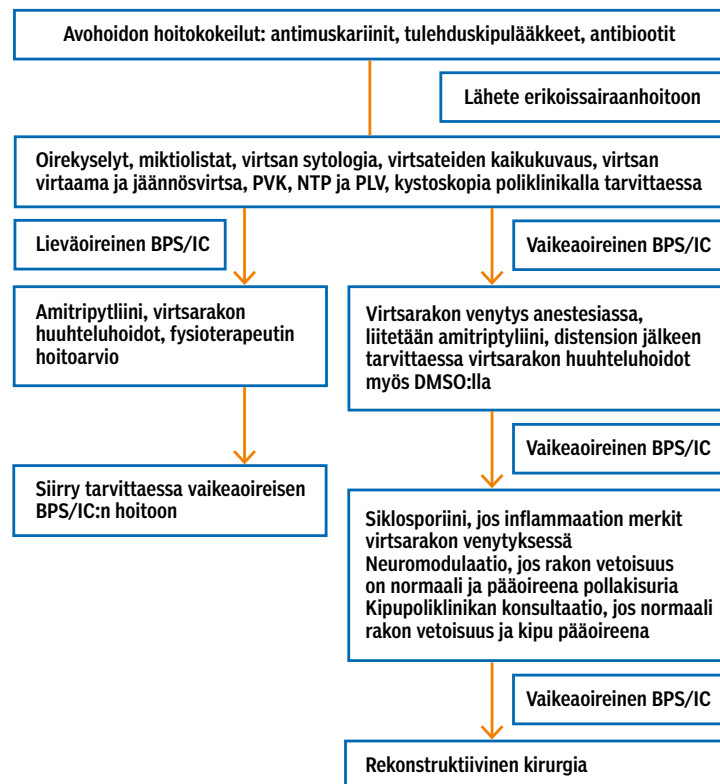
Huuhteluhoitoon käytetään myös kondroitiinisulfaattia ja natriumhyaluronaattia, joita annetaan katetrin kautta virtsarakkoon kerran viikossa 4-6 kertaa ja sen jälkeen vasteen mukaan kerran kuukaudessa. Hoito tähtää virtsarakon limakalvon korjaamiseen. Virtsarakon epiteelin päällä on proteoglykaanikerros, joka muodostuu proteiineista ja glykosaminoglykaaniketjuista (GAG). GAG-ketjut voidaan jakaa neljään päätyyppiin, joista kaksi on kondroitiini- tai dermataanisulfaattia ja hyaluronaattia. Näiden aineiden lisäämisen virtsaan on teoreettisesti ajateltu parantavan rakkon limakalvon vastustuskykyä ulkoisia ärsykeitä kohtaan. Seurantatutkimuksessa kondroitiinisulfaatin ja hyaluronaatin on todettu hyödyttävän noin 60 %:a potilaista, joiden lähtöoireet olivat kohtalaiset (25,26). Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa kondroitiinisulfaatti ei kuitenkaan ollut tehokas (27). Vaikeaoireisen interstiaalisen kystiitin hoidossa kondroitiinisulfaatista tai natriumhyaluronaatista ei ole merkittävää apua.

### Fysioterapia

Lantionpohjan toimintahäiriöiden fysioterapian ohjataan erityisesti potilaita, joiden oirekuvassa korostuu tihtentynyt virtsaaminen ilman kipua tai lantionpohjan kipua, joka ei vaikuta liittyvän virtsarakkoon. Terapeutti arvioi lantionpohjan lihasten hallintaa, voimaa sekä lepoaktiiviteettia ja jännitystilaa manuaalisesti tai mittalaittein. Mittauksissa käytetään pääasiassa pintaelektromyografiaa.

KUVIO 1.

### Virtsarakon kipuoireyhtymän hoito.



- 22 Sun Y, Chai TC. Effects of dimethyl sulphoxide and heparin on stretch-activated ATP release by bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis. *BJU Int* 2002;90:381–5.
- 23 Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol* 1988;140:36–9.
- 24 Melchior D, Packer CS, Johnson TC ym. Dimethyl sulfoxide: does it change the functional properties of the bladder wall? *J Urol* 2003;170:253–8.
- 25 Nickel JC, Egerdie B, Downey J ym. A real-life multicentre clinical practice study to evaluate the efficacy and safety of intravesical chondroitin sulphate for the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int* 2009;103:56–60.
- 26 Riedl CR, Engelhardt PF, Daha KL ym. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:717–21.
- 27 Nickel JC, Hanno P, Kumar K ym. Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 2012;79:1220–4.
- 28 FitzGerald MP, Payne CK, Lukacz ES ym. Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. *J Urol* 2012;187:2113–8.
- 29 Peters KM, Feber KM, Bennett RC. A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis. *BJU Int* 2007;100:835–9.
- 30 Vaarala MH, Tammela TL, Perttinen I ym. Sacral neuromodulation in urological indications: the Finnish experience. *Scand J Urol Nephrol* 2011;45:46–51.
- 31 Al-zahrani AA, Elzayat EA, Gajewski JB. Long-term outcome and surgical interventions after sacral neuromodulation implant for lower urinary tract symptoms: 14-year experience at 1 center. *J Urol* 2011;185:981–6.
- 32 Duggan MJ, Quinn CP, Chaddock JA ym. Inhibition of release of neurotransmitters from rat dorsal root ganglia by a novel conjugate of a Clostridium botulinum toxin A endopeptidase fragment and Erythrina cristagalli lectin. *J Biol Chem* 2002;277:34846–52.
- 33 Giannantoni A, Porena M, Costantini E ym. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup. *J Urol* 2008;179:1031–4.

Satunnaistetussa tutkimuksessa lantion alueen manuaalisen terapian on todettu helpottavan potilaiden oireita (28). Lantion alueen manuaalinen terapia voidaan toteuttaa ulkoisesti lantion alueen lihaksia käsittelemällä tai intravaginaalisesti tai -anaalisesti.

Perkutaanista tai transvaginaalista sähköstimulaatiota kokeiltaessa hoitokokeilujen tulee olla säännöllisiä ja hoidon on suositeltu kestävän vähintään 12 viikkoa. Useilla potilailla kuitenkin hoidon aiheuttama ärsytys estää hoitajakson viemisen loppuun.

BPS/IC-potilailla usein esiintyvän dyspareunian hoidossa fysioterapeutin arvio, potilaan ohjeistus ja tukiterapia ovat tärkeitä, vaikka niistä ole tutkimusnäyttöä.

### Sakraalinen neuromodulaatio

Sakraalisessa neurostimulaatiossa ärsytetään kudokseen viedyllä elektrodilla suoraan sakrumin spinaalista hermoa. Yleisimmin stimuloidaan S3-juuriaukon hermoa, joka hermottaa osittain lantion lihaksista m. iliococcygeusta, m. puborectalia, m. coccygeusta, m. sfinkter uretrae membranaceaa ja m. superior gemellusta. Neuromodulaatiossa on käytetty hyväksi myös distaalisemman pudendaaliermon ärsytystä. Hermon ärsytyksen on todettu moduloivan detrusorlihaksen ja sfinkterin toimintaa. Hoidon vaikutusmekanismia virtsarakkoon ei varmuudella tunneta.

Muuhun hoitoon reagoimattomille BPS/IC-potilaille sakraalista neuromodulaatiota voidaan pitää yhtenä kokeellisena hoitovaihtoehtona. FDA on hyväksynyt sakraalisen neuromodulaation virtsapakan, tiheävirtsausuuden ja virtsaretention hoidossa.

Neuromodulaatiossa S3-sakraaliaukon läpi viedään neulalla hermon viereen elektrodi, joka voi olla joko väliaikainen tai pysyvä. Ärsyksen tehoa vaihdellaan jännitteen, virran, pulssin leveyden ja taajuuden avulla. Mikäli kahden testiviikon aikana oireet helpottuvat yli 50 %, voidaan harkita pysyvän patteriyksikön asentamista pakaran alueelle.

Hoito on kallis ja sen saatavuus on rajallinen, eikä pitkäaikaistuloksia ole käytössä prospektiivisistä tutkimuksista. Eräässä etenevässä tutkimuksessa 17 BPS/IC-potilaan oirepisteet laskivat 6 kuukaudessa keskimäärin 44 % (29).

Suomalaisista BPS/IC-potilaista joille tehtiin stimulaatiotestaus, 30 %:lle asennettiin pysyvä

modulaattori, mutta heidän hoitotuloksiaan ei ole raportoitu (30). Mikäli pysyvä elektrodi asennetaan, potilaat tarvitsevat elinikäistä seurantaa ja laitteen poiston tai revisioleikkauksen todennäköisyys on noin 50 % (31).

### Botuliinitoksiini

Botuliinitoksiinin seitsemästä alatyypistä tyyppi A (BTX-A) on kliinisesti merkittävin. Se estää hermo-lihaspääteessä hermovälittäjäaineen synapsivesikkelin ja hermomembraanin välisen fuusion, jolloin hermovälittäjäaine ei pääse vapautumaan. BTA-X vaikuttaa sekä kolinergeisiin motorista toimintaa käynnistäviin liitoksiiniin että sensoriseen johtumiseen vähentämällä glutamaatin ja P-aineen määrää hermosoluissa (32).

BTX-A on saanut FDA:n hyväksynnän idiooppattisen yliaktiivisen virtsarakon hoitoon, kun antimuskariininen lääkitys ei auta. Lääke on urologisissa klinikoissa rutiiniluonteisessa käytössä selkäydinvarman jälkeisessä alavirtsateiden toimintahäiriöissä.

BPS/IC-taudissa botuliinitoksiinin käyttö on kokeilevaa eikä tasokasta tutkimusnäyttöä ole. Avoimessa tutkimuksessa 15 potilaasta 13:lle saatiin lyhytaikainen subjektiivinen hyöty. Koska BTX-A:n vaikutus kestää 3–9 kuukautta, vuoden kuluttua potilaiden oireet olivat uusineet (33). BPS/IC-taudissa injektioipaikkojen ja injisoitavan aineen määrä ovat eri tutkimuksissa olleet erilaisia. BTX-A:n injisoimista trigonumin alueelle on kokeiltu, koska alueella on tiheästi hermopäätteitä (34). Virtsaputken reunoille injisoidusta BTX-A:sta ei ole hyötyä BPS/IC-potilaille (35).

Hoitomuotoa valittaessa tulee käyttää tarkkaa harkintaa. Sen enempää omat kokemuksemme kuin kirjallisuuskään eivät tue BTX-A:n käyttöä BPS/IC-potilaiden hoidossa.

### Leikkaushoito

Virtsarakon poisto tai osapoisto ja laajennus suolen avulla voidaan tehdä valikoiden potilaille, joiden oireet ovat vaikeita ja rajoittavat jokapäiväistä toimintaa. Kyse on äärimmäisestä ratkaisusta, joten urologin tulee olla vakuuttunut siitä, että muita hoitovaihtoehtoja ei enää ole tarjolla ja että myös potilas ymmärtää toimenpiteen riskit ja seuraukset.

Virtsarakon osapoisto ja laajennus suoella sopii parhaiten potilaalle, jolla on kivuton kutis-

- 34 Pinto R, Lopes T, Frias B ym. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol* 2010;58:360–5.
- 35 Gottsch HP, Miller JL, Yang CC ym. A pilot study of botulinum toxin for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *NeuroUrol Urodyn* 2011;30:93–6.
- 36 Peeker R, Aldenborg F, Fall M. The treatment of interstitial cystitis with supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty: difference in outcome between classic and nonulcer disease. *J Urol* 1998;159:1479–82.
- 37 Rossberger J, Fall M, Jonsson O ym. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: subtyping is imperative. *Urology* 2007;70:638–42.

tusrakko (36). Kivuton kutistusrakko syntyy vuosien kuluessa tilanteissa, joissa on lähtökohdallisesti ollut nähtävissä Hunnerin haavauma (klassinen BPS/IC). Virtsarakosta voidaan säilyttää rakon pohja sulkialihaksineen ja virtsanjohtimien laskukohdat. Virtsarakko tulisi poistaa kokonaan tilanteissa, joissa rakko kipuilee ja virtsarakko on diffuusisti tulehtunut kystoskopiassa. Virtsan johtamisen ohutsuolesta rakennetun avanteen kautta on todettu olevan luotettavin leikkaushoitomenetelmä, kun kyseessä on muu kuin klassinen interstitiaalinen kystiitti (37). Pelkkää virtsadiversiotakin (virtsa-avanne ilman kystektomiaa) voi harkita tapauskohtaisesti (38). Tapauskohtaisesti on myös mahdollista rekonstruoida virtsaputken kautta tyhjene-

vä suolirakko tai rakentaa katetrointikanava vatsanpeitteiden lävitse suolirakkoon.

Virtsarakon poiston ja kystoplastian hoitotuloksista on hajanaisia raportteja eikä hoito perustu satunnaistettuihin tutkimuksiin. Yleisesti retrospektiiviset tulokset ovat hyviä, jopa erinomaisia (39). Minkään rekonstruktio-työ ei ole osoitettu olevan toista parempi, mutta katetroitaviin avanteisiin liittyy suurin jatkuvan hoidon tarve (40).

### Lopuksi

Virtsarakon kipuoireyhtymä on krooninen kiputila, jonka ei oleteta paranevan. Hoidon toteutusta helpottaa pysyvä potilas-lääkärisuhde, sillä siinä kliinikolle syntyy käsitys hoidettavas-

## TAULUKKO 2.

### Virtsarakon kipuoireyhtymän hoitovaihtoehtoja.

Hoito	Ajateltu vaikutusmekanismi	Teho
<b>TAVALLISIMMAT</b>		
Amitriptyliini	Neuropaattisen kivun hoito, monivaikutteinen	Tehokkampi kuin lumelääke
Immunosuppressiiviset lääkkeineet: siklosporiini	Anti-inflammatorinen vaikutus	Tehokas vaikeoiduilla potilailla
Pentosaanipolysulfaatti	Virtsarakon uroteelin korjaantuminen	Heikko, ei tehokkaampi kuin lumelääke
Virtsarakon huuhteluhoidot: dimetyylisulfoksi (DMSO), kondoitiinisulfaatti ja natriumhyaluronaaatti	Anti-inflammatorinen vaikutus Virtsarakon uroteelin korjaantuminen	Heikko vaikeaoireisilla potilailla, tutkimustieto hajanaista
Fysioterapia	Lantion lihaksiston jännityksen lievitys	Lisähoitona suositeltava, näyttö tehosta kuitenkin puuttuu
<b>TARKKAAN HARKITEN</b>		
Sakraalinen neuromodulaatio	Virtsarakon hermotuksen uudelleen muovautuminen	Teho tiheävirtsaamiseen saattaa olla hyvä
Botuliinitoksiini	Virtsarakon hermotuksen motorinen ja sensorinen salpaus	Heikko, tutkimusnäyttö hajanaista
Leikkaushoito	Virtsarakon poisto	Tehokas
<b>KIRJALLISUUDESSA RAPORTOITUJA HOITOKOKEILUJA</b>		
Hydroksiitsiini	Antihistamiininen vaikutus, spasmolyytti Syöttösolujen esto	Heikko, ei tehokkaampi kuin lumelääke
Montelukasti	Leukotrieenireseptorin salpaus	Heikko, tutkittu ilman vertailuryhmää pienellä joukolla
Tibialis posterior -hermon ärsytys	Hermotuksen modulointi Akupunktion kaltainen vaikutus	Heikko, voi liittää fysioterapian yhteydessä annettavaksi
Intravesikaalinen kortisoni	Anti-inflammatorinen vaikutus, voidaan yhdistää virtsarakon venytykseen	Ei ole tutkittu
<b>EI AKTIIVIKÄYTÖSSÄ SUOMESSA</b>		
Simetidiini	Antihistamiininen vaikutus Tulehdussoluja estävä vaikutus	Heikko, tutkittu ilman vertailuryhmää pienellä joukolla
Intravesikaalinen BCG-huuhtelu	Immunologinen vaste	Osoittautunut haitalliseksi eikä käyttöä suositella
Vanilloidit (resinaferotoksiini, kapsaisiini)	TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1) -reseptorin agonisti	Heikko ja ohimenevä, hoidon saatavuus rajoitettu



- 38 Norus T, Fode M, Nordling J. Ileal conduit without cystectomy may be an appropriate option in the treatment of intractable bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Scand J Urol* 2014;48:210-5.
- 39 van Ophoven A, Oberpenning F, Hertle L. Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis. *J Urol* 2002;167:603-7.
- 40 Yong SM, Dublin N, Pickard R ym. Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003306.

#### SIDONNAISUUDET

Jukka Sairanen: Luentopalkkiot (Astellas, GSK), matka-, majoitus- ja kokouskulut (Orion):  
Mikael Leppilähti, Teuvo L. J. Tammela: Ei sidonnaisuuksia.

ta ongelmasta ja tarvittavista lisätutkimuksista sekä muiden erikoisalojen konsultaatiotarpeesta. Oirelääkkeistä ja kokeilevista hoidoista on kuitenkin hyötyä ja niitä kannattaa antaa. Hoito aloitetaan lievemmillä ja turvallisilla hoitovaihtoehdoilla, ja vaativampiin hoitoihin siirrytään vasteen mukaan. Suomessa BPS/IC-taudin hoitoa ei ole määritelty minkään valmisteiden käyttöaiheeksi. Kliinikko voi harkintansa mukaan yrittää tässä esiteltyjen hoitojen lisäksi myös kirjallisuudessa satunnaisesti raportoituja, turvallisiksi todettuja vaihtoehtoja (taulukko 2).

Vaikutelma on, että lievät tautimuodot hoiduvat hyvin amitriptyliinillä ja virtsarakko-

huuhteluilla. Vaikeaoireiset potilaat puolestaan hyötyvät näistä harvoin. BPS/IC, jossa on histologisesti todennettu virtsarakon seinämän tulehdus tai limakalvon haavaumia, edustaa ilmeisesti perinteisessä mielessä interstiaalista kystiittiä. Sen hoitona tehokkaimmaksi on osoittautunut siklosporiini, mutta hoito on kallista ja se aiheuttaa merkittäviä sivuvaikutuksia. ●

**English summary** | [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) | in english  
Modern treatment of bladder pain syndrome or interstitial cystitis



JUKKA SAIRANEN,  
MIKAEL LEPPILAHTI,  
TEUVO L. J. TAMMELA

JUKKA SAIRANEN  
M.D., Ph.D., Specialist in General  
Surgery and Urology  
Peijas Hospital, The Hospital  
District of Helsinki and Uusimaa  
E-mail: jukka.sairanen@hus.fi

# Modern treatment of bladder pain syndrome or interstitial cystitis

## Background

Bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC) is a debilitating inflammatory bladder disease of unknown origin. Symptoms include bladder related pain and urgency.

In diagnosing BPS/IC confusable diseases have to be ruled out. History, voiding diaries and cystoscopy in anaesthesia are essential. Specific symptom questionnaires are administered. These are helpful in monitoring the treatment effect.

## Treatment options

Amitriptyline is the basic drug therapy which can also be added to an existing other therapy. However, the side effects (tiredness, dry mouth and weight gain) restrict its use.

In the 1970s immunotherapy for BPS/IC was started in Helsinki with azathioprine. Later, in the 1990s cyclosporine treatment protocols were started. As the clinical effect was encouraging, a prospective study was set up where cyclosporine was tested against sodium pentosan polysulfate (Elmiron®). In this study 75% of the 32 patients receiving cyclosporine responded to therapy compared with 19% in the Elmiron® group.

The cyclosporine dose is 3 mg/kg in two divided doses. If the symptoms subside within 3 months the dose can be lowered as long as the symptoms remain under control.

## Intravesical treatments

DMSO has been used since the late 1960s when it was introduced in this indication. In a placebo controlled trial DMSO proved to be effective in 53% of the 33 patients while placebo was effective in 18%. A possible downside of DMSO is its potential to cause fibrosis in the bladder wall when used in high concentrations. DMSO is used in 50% solution and is instilled once weekly 4 to 6 times.

Chondroitin sulfate and sodium hyaluronate are used as they potentially restore the urothelial GAG layer. Both drugs are well tolerated and some patients can perform autoinstillation at home. The efficacy is low and in patients with severe symptoms the drugs have no benefit.

## Physiotherapy

Physiotherapy may be either manual therapy or electrical percutaneous stimulation of pelvic nerves. Physiotherapy is mainly recommended to patients whose pain does not appear to originate from the bladder. Intravaginal or anal manipulation can be beneficial, but it should be performed regularly for a period of at least 12 weeks.

## Sacral neuromodulation

Sacral neuromodulation is an FDA approved treatment in urgency, pollakisuria and in urinary retention. It is used also as empiric treatment in BPS/IC. The high price of the equipment and unpredictability of symptom relief restrict its use.

## Botulinum toxin A

BTX-A is indicated in idiopathic overactive bladder when antimuscarinic treatment has failed. It is mainly used in spinal cord injury patients.

Scientific evidence is lacking to support its wide use in BPS/IC and the authors do not recommend it unless preceded by careful counselling of the patient.

## Operative treatment

If conservative treatment efforts fail, removal or partial removal of the bladder can be considered.

Operations are highly risky but offer a way to maintain good quality of life. Reconstruction of the urinary tract is most often performed as urinary diversion with a wet stoma. The consequences of irreversible surgical operation must be considered carefully by both physician and patient.