

Innovative Behandlungsmethoden dank eigener Forschung

Forschungstätigkeit mit Folgen: Die Universitätsklinik für Urologie lässt die Ergebnisse ihrer Studien rasch in den medizinischen Alltag einfließen. So auch bei der Behandlung des Prostatakrebses. Das Ergebnis ist mehr Lebensqualität für die Betroffenen.

Rund 12 000 Patientinnen und Patienten werden in der Universitätsklinik für Urologie jährlich behandelt. Etwa jeder Zwölfte von ihnen sucht die Klinik wegen eines oder mehrerer Steine in Niere, Harnleiter oder Blase auf. Über 20 000 Betroffenen konnte in den letzten 20 Jahren geholfen werden – mehr als anderswo in der Schweiz.

Das Fachwissen der Berner Urologen war auch bei der Herstellung eines neuen Gerätes für die Steinertrümmerung gefragt. Weil das alte Modell mit Namen HM3, das in der Fachwelt als «Badewanne» bekannt ist, trotz seiner technischen Exzellenz nicht mehr hergestellt wird, benötigte die Klinik mittel- oder langfristig einen ebenbürtigen Ersatz. Aus diesem Grund arbeitete sie mit der Industrie bei der Entwicklung eines neuen Gerätes eng zusammen und brachte Inputs für Modifikationen ein, die zu einer verbesserten Leistung des Geräts führten. Als Datenbasis diente die grösste je durchgeführte Steinstudie bei über 1000 Patienten, die in der Urologischen Universitätsklinik eigens dafür gemacht wurde.

Bessere Früherkennung des Prostatakrebses

Die Urologische Universitätsklinik gilt jedoch nicht nur bei der Steinbehandlung, sondern auch in der Diagnose und der Behandlung von komplexen Krebsfällen als Referenzklinik. Ein Beispiel dafür ist die Therapie des Prostatakarzinoms oder Prostatakrebses. Mit jährlich 5700 Neuerkrankungen in der Schweiz, die in ungefähr 1300 Fällen tödlich verlaufen, gilt Prostatakrebs nach Lungenkrebs als zweithäufigste Krebstodesursache beim Mann. Trotz der relativ hohen Sterberate bedeutet allerdings längst nicht jedes Prostatakarzinom ein Todesurteil. Oder anders ausgedrückt: «Viel mehr Männer sterben mit Prostatakrebs als wegen Prostatakrebs. Bei einem gut differenzierten, d.h. wenig aggressiven Prostatakarzinom beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass es in den nächsten 20 bis 30 Jahren zum Tod führt, etwa 10–20%. Anders verhält es sich bei einem wenig differenzierten Karzinom, das im gleichen Zeitraum in 80% der Fälle tödlich verläuft», sagt Prof. George N. Thalmann, Direktor und Chefarzt der Universitätsklinik für Urologie.

Das ungleiche Risiko, das mit Prostatakrebs verbunden ist, zeigte lange Zeit nur geringe Auswirkungen der Behandlung auf die Überlebensrate. «Weil wir nicht genau abschätzen konnten,

welches Karzinom gefährlich war und welches nicht, haben wir die Patienten tendenziell überbehandelt – so waren wir auf der sicheren Seite», meint Prof. Thalmann. An diesem Punkt setzte das von 2006 bis 2010 laufende Forschungsprojekt Promet an, das Teil des 6. EU-Rahmenprogramms war und mit vier Millionen Euro unterstützt wurde. Unter der Koordination von Prof. Thalmann erforschten die Universitätsklinik für Urologie am Inselspital, das Institut für Angewandte Physik der Universität Bern, die urologischen Departemente und Forschungseinheiten der Universitäten Leiden und Sheffield sowie das deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg gemeinsam mit Vertretern der Industrie, wie Mikrometastasen im Blut und in den Lymphknoten entdeckt werden können. Diesen kommt in der Behandlung des Prostatakrebses nämlich eine immer grössere Bedeutung zu, wie Prof. Thalmann erläutert: «Bei der Behandlung des Primärtumors haben wir grosse Fortschritte erzielt. Immer mehr der Patienten, die an einem Prostatakarzinom sterben, tun dies infolge von Metastasen, die zum Zeitpunkt der Therapie noch zu klein sind, um entdeckt zu werden – sogenannte Mikrometastasen, auch minimale Resterkrankung genannt.»

Gefahr durch Mikrometastasen

Mikrometastasen entwickeln sich aus den Tumorzellen, welche vom Primärtumor in grosser Zahl in den Blutkreislauf abgegeben werden. Allerdings bilden sich nur aus 0,01% dieser Zellen Mikrometastasen, aus denen später die lebensbedrohlichen Metastasen resultieren. Aus der Krebsforschung ist bekannt, dass Tumorzellen ihr genetisches Profil ändern können und deshalb im Primärtumor, in der Blutzirkulation sowie während des Prozesses der Mikrometastasenbildung jeweils andere Marker – Substanzen im Blut, die auf einen Tumor hindeuten – aufweisen können. Zudem gilt es als weitgehend gesichert, dass mikrometastatische Krebszellen Stammzelleneigenschaften aufweisen.

Im Forschungsprojekt Promet konnten sogenannte Tumorstammzellen und ihre Marker erstmals aus Primärtumoren von Patienten isoliert und analysiert werden. Voraussetzung dafür waren einerseits experimentelle Modelle der Biologie von Mikrometastasen und andererseits Tiermodelle, bei denen mittels hochsensitiver Kameras rund 20 Zellen dank hervorragender Auflösung und Schärfe wahrgenommen werden konnten. Weil

die Forscher die Tumorzellen mit dem Leuchten der Glühwürmchen injiziert hatten, war es ihnen möglich, sie von anderen Zellen genau zu unterscheiden. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse werden bei der Behandlung von Patienten bereits berücksichtigt: «Wir untersuchen die Lymphknoten unserer Patienten auf die Präsenz der neu entdeckten Marker», sagt Prof. Thalmann. Um das Aufspüren von Mikrometastasen weiter voranzutreiben, vergleichen die Urologen ihre Untersuchungsergebnisse mit denjenigen der Pathologen, die auf anderem Weg dasselbe Ziel verfolgen.

«Eine ausgedehnte Lymphadenektomie bringt mehr Sicherheit für mehr Patienten – und damit letztlich eine geringere Mortalität.»

Prof. George N. Thalmann,
Direktor und Chefarzt
Universitätsklinik für Urologie

Die verbesserte Diagnostik soll dazu führen, dass der Primärtumor weniger oft unnötigerweise operativ entfernt oder einer Strahlentherapie ausgesetzt wird – was trotz Therapiefortschritten weniger Komplikationen und damit mehr Lebensqualität für die Betroffenen bedeutet. Stattdessen ist für die Patienten mittels regelmässiger Kontrollen eine aktive Überwachung vorgesehen. Eine weitere Anpassung der Behandlung des Prostatakarzinoms liegt in der ausgedehnteren Lymphadenektomie, der operativen Entfernung von Lymphknoten, die von der Universitätsklinik für Urologie seit Jahren praktiziert wird und sich seither weltweit zunehmend durchgesetzt hat. Der Grund für diese Massnahme liegt in der geringen Grösse der Mikrometastasen: Sie sind so klein, dass sie vor der Behandlung nicht erkannt und oft nicht einmal bei der pathologischen Untersuchung der Lymphknoten entdeckt werden. Dadurch können sie sich ungehindert zu Metastasen entwickeln. «Eine ausgedehnte Lymphadenektomie bringt mehr Sicherheit für mehr Patienten – und damit letztlich eine geringere Mortalität», meint Prof. Thalmann, dessen nächste Untersuchungen darauf hinzielen, wie die Mikrometastasen mithilfe von Nanotechnologie und anderen therapeutischen Ansätzen zerstört werden können.

Links: Steinertrümmerer Dornier HM3 «Badewanne».

Rechts: Intraoperative Lokalisierung von preoperativ diagnostizierten radioaktiven Lymphknoten.



Verbesserte Strahlentherapie

Bei den konventionellen Behandlungen des Prostatakrebses, der operativen Entfernung des Tumors und der Strahlentherapie setzt das Inselspital ebenfalls neue Massstäbe. So ist die nervenschonende Prostatachirurgie, mit der sich das Risiko von Komplikationen wie Inkontinenz und Impotenz deutlich verringern lässt, mittlerweile so bekannt, dass Urologen aus dem In- und Ausland zu Lehrveranstaltungen nach Bern reisen. «Keiner unserer Patienten in den letzten 10 Jahren hat einen künstlichen Schliessmuskel wegen Harnverlusts benötigt», sagt Prof. Thalmann.

Unter den Strahlentherapien hat die interstitielle Brachytherapie den Behandlungserfolg von Prostatatumoren mit erhöhter Rückfallwahrscheinlichkeit deutlich verbessert. Bei der mit Radioonkologen entwickelten Methode erfolgt die Bestrahlung von innen heraus über Hohlnadeln im Gewebe, in die eine Quelle zur Bestrahlung eingeführt wird. Dies bewirkt eine hohe lokale Dosis mit einem gleichzeitig steilen Strahlenabfall ausserhalb der Prostata.

Neue Hoffnung bei chronischen Schmerzen

Innovativ ist auch die in der Schweiz immer noch wenig bekannte sakrale Neuromodulation, die an der Universitätsklinik für Urologie angewandt wird. Bei Blasenfunktionsstörungen und chronischem Schmerzsyndrom des Beckens bietet sie dann, wenn alle anderen Möglichkeiten keine oder eine zu geringe Besserung gebracht haben, eine oftmals wirksame therapeutische Alternative. Die Funktionsweise ist einfach: Durch elektrische Impulse werden Nervenzellen stimuliert. «Nerven sind wie miteinander vernetzte Schaltkreise. Steigt die Aktivität in einem Kreis durch die Stimulation an, kann sich dies auf andere Kreise positiv auswirken», erklärt Prof. Thalmann.

Die sakrale Neuromodulation beginnt mit einer Testphase von einigen Tagen bis zu einigen Wochen. Dazu werden Elektroden im Nervengewebe implantiert, durch die Haut hinausgeführt und mit einem externen Impulsgeber verbunden. Dies ermöglicht es dem Patienten, die Stromstärke selbst zu regulieren. Um die Wirkung zu testen, führt der Patient während der Testphase ein Tagebuch, in dem er seine Beobachtungen festhält. Stellt sich während der Testphase eine Besserung der Beschwerden von mindestens 50 % ein, werden der elektrische Impulsgeber und die Elektrode fix implantiert. Mit Ausnahme eines gelegentlichen Kribbelns treten bei der sakralen Neuromodulation so gut wie keine Nebenwirkungen auf. Der Patient erhält daraufhin einen Implantatausweis, den er mit sich tragen sollte.

Prof. Thalmann ist mit den Resultaten zufrieden: «Die Erfolgsquote der sakralen Neuromodulation ist als hoch einzustufen: 40–80 % der Patienten durchlaufen eine erfolgreiche Testphase, und die 5-Jahres-Erfolgsrate beträgt rund 60 %.» Diese Werte sind umso positiver, als dass diese Therapie wegen ihrer vergleichsweise hohen Komplexität bei keinen Indikationen als Mittel der ersten Wahl gilt, sondern immer erst dann zum Einsatz kommt, wenn die klassischen Therapien versagt haben. Und den Patientinnen und Patienten, die häufig eine langjährige Leidensgeschichte hinter sich haben, bietet sie neue Hoffnung und deutlich mehr Lebensqualität.

Ein weiterer neuer Therapieansatz soll bei Patienten mit chronischem Schmerzsyndrom des Beckens und chronischer Prostatitis zur Anwendung kommen. In einer placebokontrollierten doppelblinden Studie testen Prof. Thalmann und sein Team ein neues elektromagnetisches Gerät, dessen Form an einen Telefonhörer erinnert. Bei der Hälfte der Patienten gibt das Gerät eine elektromagnetische Ladung ab, bei der anderen Hälfte leuchtet nur das Kontrolllämpchen auf, ohne dass jedoch eine Stimulation erfolgt. Weil dieses Gerät nur äusserlich angewandt wird, könnte es dereinst – falls wirksam – eine weniger invasive Alternative zum Neuromodulator bieten.

«Die Erfolgsquote der sakralen Neuromodulation ist als hoch einzustufen: 40–80 % der Patienten durchlaufen eine erfolgreiche Testphase, und die 5-Jahres-Erfolgsrate beträgt rund 60 %.»

Prof. George N. Thalmann,
Direktor und Chefarzt
Universitätsklinik für Urologie