

Stephan Tanneberger (Bologna)

Was würde Fritz Jung zur „Personalisierten Medizin 2015“ sagen?

Erlauben Sie mir, den Herausgebern dieses Bandes dafür zu danken, dass auch ein „Kliniker“ an der Ehrung von Fritz Jung mitwirken darf. Grund dafür gibt es wohl genug. Jung war ein Pharmakologe mit ganz außergewöhnlichem Verständnis für die Realitäten der Klinik. Das weiß ich aus vielen persönlichen Gesprächen zu den so komplizierten Problemen bei der Einführung neuer Arzneimittel. Er war einer der verstanden hatte, dass es eben nicht genug ist, immer neuere, feinere Regeln und Bestimmungen der Arzneimittelzulassung zu verfassen, sondern dieses so komplizierte Problem im Sinne der Patienten zu bewältigen. Man kann eben zu einem Schwerkranken gehen und dabei die letzten Guidelines und wortreiche ethische Artikel in der Hand halten, aber man kann, muss vielleicht manchmal auch anders gehen. Weil man da in verzweifelte Augen schaut, die sagen: Mir ist alles egal, nur leben will ich. Für meine Kinder und meine Frau, die draußen auf dem Gang weint.

Aber Verständnis für die Klinik ist nicht alles, was Fritz Jung auszeichnete. Er hat bei all seinen oft komplizierten Aufgaben immer Ehrlichkeit und Wissenschaftlichkeit bewiesen. Seine Verweigerung der Contergan Zulassung in der DDR beweist das. Dabei war er nie ein Dogmatiker. Nicht immer leicht. Es war kalter Krieg und der schloss auch die Pharmaindustrie nicht aus. Aber auch in der Medizinobrigkeit der DDR saßen nicht nur edle Menschenfreunde. Fritz Jung hat es immer verstanden, die Interessen der Patienten in den Mittelpunkt zu stellen.

Das alles hätte jedoch sicher nicht gereicht, in den vielen komplizierten Situationen, die das Leben für Fritz Jung bereit hielt. Er war auch mutig. Sehr mutig! Nicht immer leicht und nach 1990 kei-

neswegs leichter. Da gab es ja genug, die ganz schnell lernten, was man schon seit fünf Jahrhunderten in Deutschland kennt: „Wes' Brot ich ess', des' Lied ich sing“. Und dazu gehörte es offenbar auch, ein neues Lied über die Zeit zwischen 1970–1990 zu singen. Ohne Skrupel wurde von Leuten, die es besser wussten, die weltweit anerkannte Arbeit der fast tausend Mitarbeiter des Zentralinstituts für Krebsforschung (ZIK) ignoriert und abgewertet. Dabei war schon 1980 der Wissenschaftsminister der BRD von diesem Institut sichtlich angetan und kritisierte in dem Zusammenhang das bundesdeutsche Heidelberger Krebsforschungszentrum mit deutlichen Worten (1). Das ZIK war seit 1983 ein weltweit geschätztes WHO Collaborating Center, dem der Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft nach seinem Besuch 1988 „eindrucksvolle Leistungsfähigkeit“ bescheinigte (2).

Fritz Jung war keiner, der vergaß, wofür er in der DDR gelebt hatte. Vor mir liegt ein langer Brief vom 17. Mai 1997 in dem er mich ermuntert nicht nachzugeben und „den sehr aktiven Versuch der derzeit herrschenden politischen Kräfte, unsere einstigen Leistungen vergessen zu lassen“, nicht hinzunehmen. Besonders bedrückt hat ihn dabei die „Erinnerungsarbeit“ in Zusammenhang mit der „Ortschronik“ von Berlin-Buch!

Getreu seinem Fach und dem Wissen um das hohe Niveau der Krebsforschung in Berlin-Buch hat sich Fritz Jung auch ganz nachdrücklich mit der Betrugsaffäre um Friedhelm Herrmann und Marion Brach auseinander gesetzt. Er nennt es in seinem Brief „bedrückend, daß solcher wissenschaftlicher Betrug unter den Nachfolgern von Gummel, Graffi und Tanneberger im Max-Delbrück-Zentrum (MDC) Raum gegriffen“ hat. Gleichzeitig schlug er mir damals vor, den Verantwortlichen meine Hilfe anzubieten. Habe ich getan. Leider war mein Bemühen in dieser Richtung erfolglos (3).

Alles das kann vielleicht Hilfe sein, dem Titel dieses Artikels verantwortungsbewusst nachzugehen. Sicher bin ich mir dabei, daß Fritz Jung nicht vergessen würde, am Anfang daran zu erinnern, dass an der Idee „personalisierte Medizin“ bereits 1964 in Berlin-Buch gearbeitet wurde. Wir nannten das damals „individualisierte Therapie“. Sehr bald schon wurde der Begriff Onkobiogramm geprägt (4, 5).

Unser Vorbild war dabei irgendwie die Therapie mit Antibiotika. Dort läuft das gut und vernünftig, dachten wir. Fritz Jung war dabei

ein treuer und kluger Partner. Natürlich arbeiteten wir mit den zellbiologischen Methoden der damaligen Zeit. Nach fast zwanzig Jahren Forschung dann die Ergebnisse (6,7). Viel gelernt haben wir. Vor allem über die Biologie bösartiger Geschwülste. Tumoren sind sehr heterogen. Sorgfältiges „sampling“ ist gefragt, wenn man deren Biologie erforscht. Trotzdem bleibt das Problem. 2007 bestätigte Hutchinson unsere Auffassung mit der Einschätzung: „Auch mit den höchstentwickelten Technologien unserer Tage sehen wir nur einen Schnappschuss des dynamischen Prozesses der Kanzerogenese“(8). Noch etwas haben wir begriffen. Krebs ist ein „Fehler der Biologie“. Es gibt keine Biologie ohne Fehler. Und je älter ein biologisches System wird, umso größer ist die Fehlerwahrscheinlichkeit. Schlussfolgerung: Krebs im Alter ist keine Krankheit, sondern ein Teil des Alters (9). Daran sollten wir vielleicht denken, wenn wir heute von personalisierter Medizin reden. Hauptsache bei der Personalisierung ist es, an das

Alter der Patienten zu denken. Neue klinische Ansätze wie „watchfull waiting“ tragen dem Rechnung (10).

So wie mir und anderen Klinikern, wäre Fritz Jung wohl manches unklar bei den aktuellen Ankündigungen, „das Krebsproblem mittels personalisierter Medizin zu lösen“. Medizin, das ist doch viel mehr als „targeted treatment“. Das ist Prävention, Diagnostik, Therapie, palliative Betreuung. Aber da gibt es in der Onkologie keineswegs große Fortschritte, sondern wachsende Mängel. Die können wir jedoch nicht damit lösen, dass wir jedem in den Ausweis sein DNS Muster schreiben und daran seine Krankenversicherung festmachen. Sicher zu Recht sind Genomic Health Oncotype DX und mammaprint bisher kein Bestandteil klinischer Routine. Das Gebiet ist viel komplexer, als so mancher gehofft hat (11). Und wollen wir denn noch weiter zu sehen, wie manche Patienten ständig von „einer Röhre“ in die andere geschoben werden und andere monatelang auf einen Facharzttermin warten müssen (12)? Fritz Jung würde wohl auch nachdenklich die Stirn runzeln, wenn er sieht, was personalisierte Medizin kostet. Gegenwärtig sind bei nahezu identischem 5-Jahre-Überleben die Gesundheitsausgaben in Deutschland fast doppelt so hoch wie in anderen europäischen Ländern wie Österreich, Italien oder England. Nicht einkalkuliert sind dabei die mitunter notwendigen privaten Zahlungen. Diese können sich auf 50 000 Euro und mehr belaufen. Ich kann mich

an Patienten erinnern, deren Familien Hab und Gut verkauften um einen geliebten Menschen „zu retten“. Nicht zuletzt deshalb würde es Fritz Jung begeistert haben, wenn er von der in den USA gestarteten Initiative „choosing wisely“ gehört hätte und es würde ihm gefallen, dass dafür 2015 von der Gesellschaft für Innere Medizin ein Spitzenplatz eingeräumt wurde (13).

Im Mittelpunkt der personalisierten Medizin steht bei Krebs gegenwärtig die sogenannte „targeted-treatment“. Ausgehend von der Suche nach einem jeweils spezifischen Antigen wird eine targeted-Immuntherapie entwickelt und schnellstmöglich auf den Markt gebracht. Gekoppelt ist das mit sehr intensiven publizistischen Aktivitäten. 1997 bis 2007 hat sich die Zahl der Publikationen beim Mammakarzinom verachtfacht und beim Dickdarmkarzinom verdreifacht. Die Ergebnisse dieser Strategie sind bisher keineswegs überzeugend. Das 5-Jahre-ÜL der Patienten stieg 1997–2007 beim Mammakarzinom wie auch beim Dickdarmkarzinom um nicht mehr als 3–4% an. Hutchinson meint deshalb sehr zu recht: „Viel Übertreibung und Optimismus herrscht durch den Einzug der targeted Therapien. Berücksichtigt man die biologische Heterogenität und die kontinuierliche Evolution eines Tumors, ist es nicht überraschend, dass eine Behandlung mit targeted-treatment viele Patienten nicht heilt“ (8).

Fritz Jung war bei allem nie ein Pessimist. Nach neuen Wegen suchen, Ideen haben, darum ging es ihm. Deshalb würde er uns vielleicht auch überzeugt zu neuen Wegen ermutigen. Aktuell steht die Frage an, weshalb die Fortschritte der Tumorummunologie ausschließlich im Sinne von Therapie genutzt werden. Inzwischen werden hunderte neuer Immuntherapeutika für Krebs angeboten. Bedauerlicherweise wird dabei vergessen, dass Immunprävention des Krebses eigentlich viel logischer ist. Die Natur macht uns doch vor, dass biologische Fehler biologisch korrigiert werden. Nachdem unsere Studie über Tumornekrosefaktor den Skeptizismus betreffend Immuntherapie vergrößert hatte, waren wir sehr davon überzeugt, dass die Behandlung von Präneoplasien und Immunprävention erfolgversprechende Denkansätze sind (14). Die ersten Ergebnisse über Anti-Fas Antikörpern bei kolorektalen Adenomen bestätigen das. Fritz Jung hätte uns sicher auf diesem Weg begleitet (15). Gesagt hätte er uns dabei bestimmt, dass die pharmazeutische Industrie natürlich viel mehr an therapeutischen Neuerun-

gen interessiert ist. Den Nutzen von Prävention nachzuweisen kostet viel Geld und dauert lange.

Ist das alles, was man sagen kann? Ist das alles richtig? Sehr sicher bin ich mir bei einem letzten Thema. Für eine erfolgreiche medizinische Forschung bedarf es Frieden in der Welt und eine Medizin, die das ganz alltägliche Wohl der Patienten in den Mittelpunkt stellt. Über modernste Technologien und teure Medikamente hinaus brauchen diese Eubiosie, das bedeutet Würde und Schmerzfreiheit. Darüber haben wir gerade in „The Oncologist“ geschrieben (16, 17) und dabei daran gedacht, dass wir in einer Welt leben, die derzeit jährlich 1747 Milliarden Dollar für Krieg und Rüstung ausgibt (18). 10 Milliarden würden reichen, um allen Krebspatienten ein Leben in Eubiosie zu sichern. Diesen bedrückenden Widerspruch würde Fritz Jung bestimmt auch unerträglich finden.

Literatur

1. Keine Berührungsängste. Bild der Wissenschaft 7; 1980
2. Hubert Markl. Eintrag in das Gästebuch des Zentralinstituts für Krebsforschung Berlin-Buch vom 22.12.1988
3. Briefwechsel Tanneberger und Gesundheitsminister Horst Seehofer vom 22.09.1994
4. Tanneberger S, Bacigalupo G. The use of cell cultures for the determination of the sensitivity of human tumours to cytostatic agents. Dtsch.Geswesen 22(1); 1967
5. Tanneberger S, Bacigalupo G. Einige Erfahrungen mit der individuellen zytostatischen Behandlung maligner Tumoren nach prätherapeutischer Zytostatika-Sensibilitätsprüfung in vitro (Onkobiogramm). Arch. Geschwulstforsch. 35(1): 44–53; 1970
6. Tanneberger S, Nissen E, Schällicke W. Prediction of Drug Efficacy Potentialities and Limitations. In: B.W. Fox (Ed) Advances in Medical Oncology, Research and Education Vol 5. Pergamon Press Oxford, New York 1979
7. Tanneberger S, Nissen E. The role of in Vitro Techniques in Assessing Antineoplastic Therapeutic Activities in Cancer Treatment. in: Davis W, Maltoni C, Tanneberger S. (Eds) The control of tumour growth and its biological basis. Martinus Nijhoff Publishers 1983

8. Hutchinson L. Targeted therapies: the answer to individualized treatment? *Nature Clinical Practice Oncology* 4 (6): 323, 2007
9. Tanneberger S, Pannuti F. *Krebs im Endstadium*. W. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York 2001
10. Hegarty J, Beirne PV, Walsch E et al. Radical prostatectomy versus watchfull waiting for prostate cancer (Review). *Cochrane Library* 2010, Issue 11 c f99
11. Wagstaff A. Reading the signs. The role of genomic signatures in guiding treatment decisions. *Cancer World* March/April 2011: 23
12. SternTV. Der Wartezeitentest bei Deutschlands Fachärzten. 07.01.2015
13. 121. Kongress der Gesellschaft für Innere Medizin 2015, Mannheim; 1. Kongress Newsletter
14. Tanneberger S, Pannuti F. Disillusionments and hopes in the field of biological response modifier. *Anticancer Res.* 13:185–192; 1993
15. Reipert B, Tanneberger S, Pannetta A et al. Increase in autoantibodies gainst Fas (CD95) during cancerogenesis in human colon: a hope for immunoprevention of Cancer. *Cancer Immunol.Immunother.* 54: 1038–1042; 2005
16. Tanneberger S. International collaboration and the importance of Eubiosia. *The Oncologist* 20:86–87; 2015
17. Dizon Don S. Toward Eubiosia: Bridging Eubiosia and Palliative Care. *The Oncologist* 20:1–2; 2015
18. SIPRI Yearbook 2014, Stockholm