

# 150 Jahre Fiebertherapie – quo vadis?

Uwe Hobohm

*Experimentelle Krebstherapien vor mehr als 100 Jahren mit injizierten, Fieber erzeugenden bakteriellen Extrakten führten in nicht wenigen Fällen zu zum Teil spektakulären Heilungen. Die molekularen Mechanismen, die für diese Remissionen verantwortlich waren, blieben allerdings lange unverstanden. Aus heutiger Sicht ist zu vermuten, dass pathogene Gefahrensignale aus den Extrakten zu einer Aktivierung von dendritischen Zellen führen, die nicht nur eine Aktivierung von pathogenspezifischen, sondern als Nebeneffekt auch von tumorspezifischen T-Zellen bewirkt. Mit einem besseren Verständnis der immunologischen Zusammenhänge und besseren Möglichkeiten der Verlaufskontrolle sollte es nicht unmöglich sein, an die alten Erfolge anzuknüpfen.*

**Schlüsselwörter:** PAMP, Krebsimmuntherapie, Fiebertherapie

1916 entdeckte Peyton Rous, dass Viren Krebs induzieren können. Beispielsweise ruft das später nach ihm benannte Rous-Retrovirus Sarkome bei Hühnern hervor. Über Jahrzehnte blieb Krebs jedoch biologisch ein Rätsel – bis in die 1970er-Jahre wusste man nichts Genaues über die molekularen Mechanismen, die zu Krebserkrankungen führen. Es war lediglich bekannt, dass als Onkogene bezeichnete virale Gene eine entscheidende Rolle bei der Transformation virusinfizierter Zellen spielen. 1976 zeigten Varmus und Bishop, dass es sich bei dem vSrc-Onkogen des Rous-Virus nicht um ein originär virales Gen, sondern um ein normales zelluläres Gen namens c-Src im Genom von Wirbeltieren handelt, das

das Virus irgendwann im Laufe der Evolution über horizontalen Gentransfer aufgegriffen hat [1].

Diese Arbeiten, für die Varmus und Bishop 1989 den Nobelpreis erhielten, stellten das Modell des von außen (viral oder chemisch) induzierten Krebsgeschehens auf den Kopf. Mit der Entdeckung der körpereigenen Proto-Onkogene wurde Krebs zu einer Krankheit, die sich ohne Einflüsse von außen manifestieren kann. Fortan verfestigte sich das Modell des Krebses als einer genetischen Krankheit, die durch Fehler im Genom einiger Zellen entsteht.

Heute ist die Zahl der Onkogene – einschließlich der Tumorsuppressor-Gene – dreistellig. Robert Weinberg schreibt

im Vorwort seiner Krebsbibel für Molekularbiologen „The Biology of Cancer“ (2. Auflage 2014): „Die Literatur zur Pathogenese von Krebs ist [seit 1975] exponentiell auf Millionen Publikationen angewachsen. So viel Information sollte ein reiner Segen sein – mehr zu wissen ist immer besser als weniger zu wissen. In Wahrheit repräsentiert [die Fülle] einen beschämenden Reichtum. Wir scheinen zu viel zu wissen und haben es schwer, die Krebsforschung in Form eines einzelnen kohärenten Wissenskörpers zu konzeptualisieren. Stattdessen handelt es sich um einen Fleckenteppich von Entdeckungen, die nur vage miteinander zu tun haben.“

Weinberg selbst hatte 2000 in einer vielzitierten Publikation versucht, mit

den sechs „Hallmarks of cancer“ etwas Ordnung zu schaffen [2]. Er definierte sechs Merkmale, die sich die meisten oder alle Krebserkrankungen im Laufe ihrer Entwicklung angeeignet hätten, nämlich

- unbegrenztes Teilungspotential,
- Neurekrutierung einer unabhängigen Blutversorgung,
- Stilllegung der Apoptose,
- Unabhängigkeit von externen Wachstumsfaktoren,
- Unempfindlichkeit gegen das Wachstum bremsende Signale aus dem umliegenden Gewebe und
- Gewebeinvasion und Metastasierung.

Allen sechs Merkmalen ist gemeinsam, dass sie das Resultat genomischer Instabilität sind. Erstaunlich ist, dass das Immunsystem keine Rolle zu spielen scheint, obwohl im Verlauf von über hundert Jahren mehr als tausend Fallstudien zu Spontanremissionen bei Krebs publiziert worden waren [3].

2011, in einer Publikation mit dem Titel „Hallmarks of Cancer: The Next Generation“ [4] aktualisierte Weinberg die Liste um zwei weitere Merkmale, nämlich die

- Reprogrammierung des Energie-Metabolismus (ebenfalls genetisch bedingt) sowie die
- Umgehung der Abwehr des Immunsystems.

Die durch die Arbeiten von Varmus und Bishop aufgekeimte und bis in die 1990er-Jahre anhaltende Hoffnung, dass man Krebs auf einige wenige zelluläre Schalter zurückführen könne und damit einige wenige potentielle Angriffspunkte für Medikamente gefunden wären, hat sich insbesondere mit der Entwicklung der schnellen Sequenzieretechniken in der letzten Dekade zerschlagen. In einer ver-

gleichenden genetischen Untersuchung von 566 Darmkrebs-Erkrankungen fand man nicht einen einzigen genetischen Fingerabdruck, also eine Kombination von defekten Genen, die allen Proben gemeinsam gewesen wäre [5]. In manchen Tumoren ist keines der kanonischen Onkogene oder Tumorsuppressor-Gene defekt [6]. Tumorzellen in einem Patienten können tausende somatische Mutationen tragen, die sich sowohl von Zelle zu Zelle unterscheiden als auch im zeitlichen Verlauf der Krankheit [7]. Die acht gemeinsamen Kennzeichen eines Krebses können durch eine unüberschaubar unterschiedliche Kombination von Gendefekten hervorgerufen werden. Diese Diversität und insbesondere die genetische Drift über die Zeit (Anpassungsfähigkeit, Rezidive) wird auch moderne Ansätze vor Probleme stellen, bei denen man versucht, Krebspatienten zunächst genetisch zu stratifizieren, um dann eine passende Medikamentenkombination zu bestimmen.

Unbestritten können zytotoxische Therapien Zeit kaufen. Die 5-Jahres-Überlebensraten der meisten Krebsformen haben sich in den letzten Jahrzehnten erhöht. Anders sieht es mit der Heilung aus, die man in Form der Krebsmortalität messen kann. Die Krebsmortalität in England beispielsweise nahm zwischen den frühen 1970er-Jahren und 2016 nur um 16% ab ([www.cancerresearch.uk](http://www.cancerresearch.uk)). Ein Teil dieser Verringerung der Mortalität geht noch nicht einmal auf das Konto besserer Therapien, sondern ist das Resultat von verringertem Rauchen, besserer Diagnosetechniken, die es erlauben, Neoplasmen im Frühstadium zu erkennen und zeitnah zu entfernen, sowie verbesserter chirurgischer Techniken.

Im Folgenden möchte ich das achte Weinberg'sche Krebsmerkmal, die Um-

gehung der Abwehr des Immunsystems, genauer betrachten, um zu begründen, dass die Immuntherapie mit großer Wahrscheinlichkeit noch nicht ausgelotetes Heilpotential birgt.

## Coleys Fiebertherapie

Die Erfindung der Fiebertherapie wird im Allgemeinen William Coley (1862–1936) zugesprochen. Tatsächlich ist der erste in einer Zeitschrift von Rang und Verbreitung publizierte Versuch einer Fiebertherapie von Wilhelm Busch aus Bonn durchgeführt worden, der seine Beobachtung in einer Notiz in einer Ausgabe der Berliner Klinischen Wochenschrift 1868 publizierte (Originaltext s. Box 1). Auch er war nicht der erste, der einen Zusammenhang zwischen heftigen fiebrigen Infekten und der „spontanen“ Remission einer Krebserkrankung beobachtet hatte. Deidier berichtete in einer Dissertation von 1725, dass mit Syphilis infizierte Prostituierte kaum Krebs bekämen [8]. Laut Stephen Hall [9] berichtete Wenceslaus de Krzowitz 1783 das Verschwinden eines Brustkrebses durch Malaria, und Arsene Vautier schilderte 1813 mehrere Fälle des Verschwindens von Krebs nach Wundbrand. A. Didot reklamierte vor der Royal Academy in Brüssel 1851 die erfolgreiche Behandlung von Krebskranken durch Syphilis-Infektion. Der russische Arzt Anton Chekhov schrieb über die heilende Wirkung von Erysipelas bezüglich Krebs [10]. Fehleisen in Würzburg [11], Richter in Berlin [12, 13] und Bruns in Tübingen [14] versuchten, die Busch-Fiebertherapie aufzugreifen, mit gemischtem Erfolg.

Coley konnte deutsche Fachzeitschriften lesen, und es ist zu vermuten, dass ihm die betreffenden Arbeiten bekannt waren.

**Box 1** (Die originale Orthographie wurde beibehalten)***Aus der medicinischen Section der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Bonn vom 13. November 1867 [36]:***

Prof. Busch theilt eine neue Beobachtung über den Einfluss mit, welchen heftige Erysipele auf die Rückbildung von Geschwülsten haben, die hauptsächlich aus zelligen Wucherungen bestehen. In der Sitzung vom 14. März 1866 hatte er die ihm zu Gebote stehenden Beobachtungen besprochen, bei welchen zufällig entstandene Erysipele eine Resorption der zelligen Massen ohne Eiterung hervorgebracht hatten. Diese Beobachtungen bezogen sich, abgesehen von einigen Lupusfällen, auf multiple Sarkome der Gesichtshaut, und ein grosses malignes Drüsensarkom des Halses. Es galt nun, den Versuch zu machen, ob es nicht möglich sei, eine Geschwulst, welche das Leben bedroht und nicht operirbar ist, durch künstliche Hervorrufung eines Erysipels ohne Eiterung zum Schwinden zu bringen. Der Versuch dürfte natürlich nur bei einer sehr gefahrdrohenden Geschwulst gemacht werden, weil das Mittel, welches dagegen angewendet werden sollte, das Erysipelas, ebenfalls Gefahr für das Leben drohte. Sodann war es fraglich, ob der Versuch sich überhaupt anstellen liess, nämlich, ob es gelingen würde, ein Erysipelas hervorzurufen. Im Sommer trat nun ein junges Mädchen von 19 Jahren in die Klinik, welches mit einem gewaltigen Sarcome der Halsdrüsen behaftet war. Die Geschwulst, welche sich in der kurzen Zeit von 5 Monaten entwickelt hatte, erstreckte sich vom untern Ansatz des linken Kopfnickers bis zu den Dornfortsätzen der obersten Halswirbel. Der Kopfnicker und das Gefässbündel waren so von ihr umwachsen, dass man dieselben nicht mehr durchfühlen konnte. Kehlkopf und Luftröhre waren weit nach rechts verdrängt. Ueber den Unterkiefer drängte sich die Geschwulst auch in die Parotidengegend und hatte hier durch Compression der Facialisäste eine Parese in diesen Nerven bewirkt, so dass der Mund etwas schief stand und das Auge nicht ganz geschlossen werden konnte. Der Unterkiefer konnte nur ein Weniges gesenkt werden, aber doch so weit, dass man eine ziemlich bedeutende Vorwölbung der Gaumenbögen nach innen constatiren konnte. Da das rapide Wachstum ein tödtliches Ende in kurzer Zeit voraussehen liess, sollte bei diesem Mädchen der Versuch gemacht wer-

den, ein Erysipelas hervorzurufen. Zu jener Zeit herrschte gerade eine sehr gute Luftbeschaffenheit, und weder in der Klinik, noch in dem Johannis-Hospitale war in dem verlaufe der heilenden Wunden irgend ein nosocomialer Einfluss zu bemerken. Nur ein Patient in der Poliklinik litt an einer Kopfrose, welche sich zu einer leichten Verletzung hinzugesellt hatte. Die Watte, mit der der Kopf des Patienten eingehüllt gewesen war, wurde nun um die Geschwulst der Kranken gelegt, nachdem durch strahlende Wärme eine ausgedehnte leichte Verbrennung der Haut über der Geschwulst hervorgebracht worden war. Es entstand aber dennoch keine Rose und wir konnten das stete Zunehmen der Geschwulst beobachten. In der Klinik befindet sich nun in einem luftigen schönen Saale eine Ecke, in welche niemals ein Kranker mit einer offenen Wunde gelegt werden darf, ohne dass irgend eine accidentelle Wundkrankheit sich bei ihm zeigt, während die Wunden der Patienten in den übrigen Betten desselben Saales erfreulichen Heilungsvorgang haben. Durch diese Erfahrung belehrt, haben wir schon seit Jahren das betreffende Bett nie anders als mit solchen Kranken belegt, welche keine äussere Verletzung an sich trugen. In dieses Bett wurde die Patientin gebracht, nachdem mit einem münzförmigen Eisen hinter dem Kopfnicker ein Brandschorf von der Grösse eines Fünfgroschenstückes erzeugt worden war. Das weissglühende Eisen war durchaus nicht tief eingedrungen, da das Gewebe, welches von demselben berührt wurde, sehr resistent war. Schon fast eine Woche hatte die Kranke hier zugebracht, als von den Stellen aus, an welchen eine Verbrennung ersten Grades stattgefunden hatte, ein Erysipelas sich entwickelte. Die Rose trat in nicht zu hohem Grade auf, so dass das Fieber nie eine höhere Temperatur als 40 Grad und eine stärkere Pulsfrequenz als 120 Schläge in der Minute bewirkte. Hirnerscheinungen waren nie während des Erscheinens der Rose zugegen, aber dennoch war die letztere intensiv genug, eine Abnahme der Geschwulst hervorzubringen. Während anderthalb Wochen wanderte die Rose von der Gegend des Brandschorfes über die linke Gesichtshälfte auf den behaarten Kopf und stieg über die rechte Gesichtshälfte nach der rechten Halsseite herunter, in der Weise, dass die Abschuppung an den zuerst ergriffenen Stellen schon begonnen hatte, als die Erkran-

kung auf der rechten Halsseite noch bestand. Gleich mit dem ersten intensiven Auftreten der Rose war trotz der Anschwellung, welche die entzündeten Hautdecken darboten, zu bemerken, dass die vorher pralle und feste Geschwulst sehr viel weicher und teigiger wurde. Leider ist in der ersten Woche des Bestehens des Erysipelas keine directe Messung über die Abnahme des Umfanges des Halses vorgenommen worden. Dieselbe war aber so deutlich, dass keine Täuschung über das Vorhandensein dieser Abnahme obwalten konnte. Vom 8.-14. Tage wurden jedoch diese Messungen vorgenommen, und sie ergaben durchschnittlich pro Tag die Abnahme von 1 Centimeter.

Am Ende der zweiten Woche waren die sämtlichen Geschwulstmassen, welche zwischen dem Kopfnicker und der Wirbelsäule lagen, vollständig geschwunden, so dass an dieser Stelle die Haut gerunzelt und schlaff war. Ebenso waren die Geschwulsttheile resorbirt, welche sich über den Unterkieferrand in die Parotidengegend erstreckten. Der Facialis functionirte wieder, das Auge konnte geschlossen werden u. s. w. Die Hauptmasse der Geschwulst, welche das Gefässbündel umgab, war auf die Grösse eines kleinen Apfels reducirt und konnte frei am Halse hin und her geschoben werden, Luftröhre und Kehlkopf hatten wieder ihren normalen Stand eingenommen, die Patientin konnte den Mund wieder öffnen, Gaumensegel und Schlundwand waren in ihre normale Stellung zurückgekehrt. Die Patientin hatte während des ganzen Verlaufs angegeben, dass sie den Hals immer freier werde fühlte. Kurz vor dem Ende der zweiten Woche, als noch eben die letzten Erscheinungen der Rose

auf der rechten Halsseite bestanden, zeigte sich aber ein anderes bedrohliches Symptom. Der nur 90 Schläge machende Puls wurde klein, fadenförmig und aussetzend, eine starke Präcordialangst stellte sich ein, die Schleimhäute des Auges und des Mundes waren leichenblass geworden. Da gleichzeitig die Temperatur bis unter 30 Grad gesunken war, so konnten wir diese Erscheinungen nur dem Umstande zuschreiben, dass die Geschwulstelemente in rapider Weise zerfallen, und durch Resorption dem Blute zugeführt werden. Herr Rindfleisch, welcher diesen merkwürdigen Vorgang mit grossem Interesse verfolgt hatte, war mit mir der Ansicht, dass, nachdem die Resorption die Geschwulst bis auf ein Minimum fortgeschafft hatte, dieser letzte Rest wahrscheinlich ebenfalls ohne Eiterung schmelzen würde. Die Patientin wurde nun in einen seit 14 Tagen gelüfteten Krankensall gebracht, sie bekam reichlich Milch, Bouillon mit Eier, Ungarwein und Aether, um sie dem gefährlichen Schwächezustand zu entreissen. Die letzten Spuren der Rose verblassten, und die Kräfte der Kranken hoben sich sehr schnell, aber leider nahm in derselben Weise, wie die Kräfte wuchsen, die Geschwulst wieder an Umfang zu. Als nach 14 Tagen die Geschwulst wieder die Grösse eines kleinen Kindskopfes erreicht hatte, wurde freilich nochmals der Versuch gemacht, durch eine neue Cauterisation und Dislocation der Kranken an ihre frühere Stelle eine neue Rose hervorzurufen, aber vergebens; die Geschwulst wuchs weiter und hatte nach Monatsfrist wieder ihre alte Grösse erreicht, wonach die Patientin die Anstalt verliess. [...]

Coleys Verdienst war es, sich von den gefährlichen Lebendbakterien abzuwenden und stattdessen porzellanfiltrierte oder hitzesterilisierte Streptokokken-Extrakte zu verwenden. Bis zu seinem Tode 1936 behandelte er hunderte von Krebspatienten, nach Möglichkeit über Wochen und Monate mit zwei bis drei Fieberstößen pro Woche. Seine Arbeiten, die unter erheblichem Druck standen (s. Box 2), sind mehrfach in umfangreichen Übersichtsartikeln analysiert worden [15–17].

Ohne Zweifel bewirkten er und seine Zeitgenossen (s. Box 3) spektakuläre Heilungen sogar bei raumgreifenden Spätstadien: Starnes zufolge erzielte Coley eine 5-Jahres-Überlebensrate in nicht bestrahlten inoperablen Fällen von mindestens 44% (121 Sarkome, 43 Karzinome und Myelome, sechs Melanome; weitere Patienten konnten nicht die gesamten fünf Jahre verfolgt werden; [17]). Filtert man die Patienten mit inoperablen Weichgewebesarkomen heraus, bei denen

die Behandlung sechs Monate oder länger dauerte, kommt man auf 5-Jahres-Überlebensraten von erstaunlichen 80% [16]. Es gab allerdings auch nicht wenige Misserfolge. Nach Coleys Tod geriet sein Verfahren weitgehend in Vergessenheit, denn der Mechanismus der Fiebertherapie blieb unverstanden, die Therapie war zeitaufwendig (s. Box 4), die Extrakte variierten in ihrer Wirksamkeit, und allgemeine Vorbehalte gegen Fieber waren verbreitet und sind es bis heute.

## Box 2

**Nauts HC, McLaren JR. [16]:**

„Ewing [medizinischer Direktor des Memorial Hospital, an dem Coley als Chefarzt des Bone Tumor Service arbeitete] bestand darauf, dass jeder einzelne Patient Bestrahlung durch Radium oder Röntgen vor der Operation zu erhalten habe. Obwohl Coley das für gefährlich hielt, musste er sich fügen. 1926 und 1927 publizierte Coley vergleichende Resul-

tate. Nicht ein einziger der bestrahlten Patienten hatte überlebt, während seine Privatpatienten, denen er Toxin nach erfolgreicher OP verabreicht hatte, zu 50% überlebt hatten. Auch die Mayo-Klinik berichtete 5-Jahresüberlebensraten von 50% bei Toxin-behandelten Patienten, während andere Chirurgen hier und in anderen Kliniken nur 10–15% mit OP allein erreichten.“

## Box 3

**Christian SL, Palmer LA, US Marine Hosp., Stapleton, N.Y., 1927 [37]:**

US-Marine-Kapitän George Brodhage litt im Alter von 25 Jahren an Beinschmerzen, die röntgenologisch als Osteomyelitis diagnostiziert wurden. Das Bein wurde im August 1919 operiert. Im Mai 1924 kam er erneut mit Beinschmerzen ins Krankenhaus und wurde bis September 1924 mit UV bestrahlt. Er wurde schmerzfrei und als geheilt entlassen. Im April 1925 kam er mit einer Schwellung oberhalb der operierten Stelle erneut in die Klinik, wieder als Osteomyelitis diagnostiziert. Eine weitere OP folgte im Mai 1925. Zwei Wochen später begann der Knochen unterhalb des Knies anzuschwellen. Im September 1925 wurde aufgrund einer Knochenbiopsie Myelosarkom diagnostiziert, das Bein wurde im mittleren Drittel des Oberschenkels amputiert. Die Wunde heilte innerhalb von zwei Wochen, Schmerzen im Stumpf blieben. Am 5. Januar 1926 begannen die Ärzte dem Patienten täglich Coleys Bakterienextrakt in aufsteigender Dosis zu injizieren, bis zum 20. Februar. „Am 20. Februar musste die Behandlung zunächst eingestellt werden, da der Patient extrem schwach war.“ Die Behandlung wurde am 27. März mit einer niedrigen Dosis wieder aufgenommen, der Extrakt wurde direkt in den Tumor des Beines

injiziert und mit aufsteigender Dosis bis zum 7. April 1926 fortgeführt. „Im Verlaufe des Mai und Juni ging es dem Patienten zunehmend schlechter, Metastasen entwickelten sich am Schlüsselbein, unter der Kopfhaut, in den Schädelknochen und an der Halswirbelsäule.“ Am 5. August wurde eine dritte aufsteigende Dosisserie begonnen, „beginnend mit zwei Minims und Erhöhung um ein Minim pro Tag bis eine Dosis von 17 Minims erreicht war. Mit dieser Dosis wurde bis zum 4. September weitergemacht. Zu diesem Zeitpunkt war eine deutliche Verbesserung seines Zustandes festzustellen.“ Eine weitere dreiwöchige Injektionsserie begann am 19. September. Bis Mitte Oktober 1926 hatte der Patient also insgesamt 15 Wochen täglicher Injektionen bekommen. „Am 22. November war der Allgemeinzustand des Patienten ausgezeichnet.“ Doch die beiden Ärzte waren noch nicht zufrieden. Im Februar 1927 wurde der Patient noch einmal für fünf Wochen behandelt, diesmal wurde alle drei Tage injiziert, sowie erneut von Oktober bis Dezember 1927. „Der Patient wurde ein letztes Mal am 9. Januar 1928 untersucht. Es fanden sich keinerlei Zeichen einer Krebserkrankung mehr.“ (Originalpublikation als PDF siehe [www.pamp-therapie.de/referenzen](http://www.pamp-therapie.de/referenzen))

## Eine immunologische Erklärung: PAMP

Sowohl den erfolgreichen Fiebertherapien à la Busch-Coley als auch dem häufigen zeitlichen Zusammenhang zwi-

schen einem fiebrigen Infekt und einer Spontanremission [3, 18] sowie der Krebsprotektion durch eine Anamnese mit fiebrigen Infekten [19, 20] liegt wahrscheinlich die Wirkung einer speziellen Klasse von pathogenen Gefahrensignalen

zugrunde, den PAMP-Substanzen (Pathogen-Associated Molecular Pattern; [19]) mit dem bekanntesten Vertreter Lipopolysaccharid (LPS). PAMP binden an Toll-like-Rezeptoren (TLR oder PAMP-Rezeptoren).

**William Coley auf einem Symposium 1934 zu den Schwierigkeiten, seine Fiebertherapie zu verbreiten. Nach [9]:**

„Ich habe keine Probleme, den Hausarzt die Behandlung unter meiner Anleitung durchführen zu lassen, aber ich gebe zu, dass es viele Schwierigkeiten gibt, [klinische] Chirurgen davon zu überzeugen, die Fiebertherapie als Routine einzuführen. Erstens gibt es in den meisten Hospitälern einen Bettenmangel. Jeder Chirurg ist bemüht, seine Betten mit Akutfällen zu belegen, unter möglichst raschem Wechsel, und ist deshalb abgeneigt, Sarkomfälle, die [für die

Fiebertherapie] mehrere Wochen bis Monate ein Bett belegen, aufzunehmen. Zweitens haben die Chirurgen keine Erfahrung mit den bakteriellen Toxinen und sind [im allgemeinen] nicht bereit, die Zeit zu opfern, sich die Fiebertherapie genau anzusehen und die Methode zu lernen. Es ist viel einfacher, den Patienten zu einem Radiologen zu schicken, der immer zur Hand ist, und damit alle Verantwortung abzugeben. Es braucht eine Menge mehr Zeit, Gedanken und Beharrlichkeit, einen Krebsfall mit den Toxinen zu behandeln, anstatt durch Operation und Bestrahlung.“

PAMP-Rezeptoren finden sich hauptsächlich auf professionellen Antigen-präsentierenden Zellen wie dendritischen Zellen (DC) und Makrophagen. Diese Immunzellen patrouillieren an der Schnittstelle zwischen innatem und adaptivem Immunsystem und sammeln sowohl PAMP als auch pathogene Antigene und Tumorantigene auf. PAMP-Substanzen wie LPS, Flagellin, virale DNA und RNA sowie Mistel-Lektin sind die stärksten Aktivatoren von DC. PAMP wirken synergistisch [21]: Einzelne PAMP, metronomisch im Maus-Krebsmodell appliziert, können eine Verlangsamung des Tumorwachstums bewirken, mehrere PAMP kombiniert eine vollständige Remission [20].

Nur wenn PAMP und Antigen gleichzeitig vorhanden sind, kommt es zur Reifung der DC, die sie in die Lage versetzt, T-Zellen zu aktivieren (Lizensierung). Während und nach der Reifung exprimieren DC ko-stimulatorische Rezeptoren wie CD80 und CD8, den Rezeptor CCR7, der die Migration der DC durch die Lymphbahnen in die lokalen Lymphknoten bewirkt, sowie Adhäsionsmoleküle für T-Zellen wie DC-SIGN.

Antigenpräsentierende MHC-Rezeptoren auf den DC werden verstärkt produziert, Chemokine wie CCL18 ausgeschüttet. Nur im Konzert dieser dendritischen Signale ist eine Aktivierung Antigen-spezifischer T-Zellen und ihre klonale Expansion möglich. Subtypen von T-Zellen und B-Zellen erlangen, sofern sie regelrecht durch DC aktiviert sind, selbst die Fähigkeit, TLR zu exprimieren und damit die Möglichkeit, PAMP zu interpretieren. Diese TLR-Expression ist transient und wird nach wenigen Tagen herunterreguliert, es sei denn, die Stimulation durch PAMP hält an [22, 23]. Möglicherweise handelt es sich bei der TLR-Expression in T- und B-Zellen um zusätzliche Kontrollpunkte, die es ermöglichen, die Immunreaktion nach einem Infekt herunterzufahren [21]. Jedenfalls lassen diese Befunde vermuten, dass man, um einen proliferativen Infekt zu simulieren, PAMP permanent zuführen muss – genau das hat Coley intuitiv richtig praktiziert.

In vielen Krebspatienten können tumorspezifische T-Zellen nachgewiesen werden, und Neoplasmen sind demzufolge nicht unsichtbar für das Immunsystem. Diese T-Zellen sind jedoch regelmä-

ßig anerg. Anergie kann sich bei chronischen Infekten einstellen, wenn über lange Zeiträume gleichbleibend geringe Mengen von Antigen vorhanden sind, oder wenn Antigen ohne PAMP vorhanden ist – der Regelfall bei Krebs – oder durch den Einfluss regulatorischer deaktivierender T-Zellen (Treg; [24]), die häufig von Tumoren rekrutiert werden. T-Zell-Anergie wie auch die Suppression durch Tregs sind reversibel, wenn PAMP ins Spiel kommen [25–27]. PAMP sind im Spiel bei Spontanregressionen nach einem heftigen fiebrigen Infekt oder bei Coleys Fiebertherapie mit bakteriellen Extrakten. Sie könnten auch eine Rolle bei der Vernichtung von Krebs-Vorläuferzellen durch einen fiebrigen Infekt spielen, die – so die Vermutung – die Ursache für die prophylaktische Wirkung von Infekten ist [28]. Es ist anzunehmen, dass PAMP die molekulare Erklärung für die Erfolge der alten Fiebertherapie sind, denn sie ermöglichen die reguläre Involvierung des innaten Immunsystems für eine vollständige Immunantwort.

Zusammengefasst versuchen wir mit der PAMP-Therapie eine vorliegende, aber für sich allein zu schwache tumorspezifi-

sche Immunantwort zu verstärken. Aus theoretischen Erwägungen sind insbesondere zwei Aspekte zu unterstreichen, die bei einer PAMP-Therapie zu berücksichtigen sind: die Verabreichung eines PAMP-Cocktails, um synergistische Wirkungen zu erzielen, sowie die hoch getaktete Applikation mehrmals pro Woche.

## PAMP-Immuntherapie

Bakterielle Extrakte können heute aufgrund möglicher Schwankungen der Inhaltsstoffe bei der Produktion in Fermentern kaum noch zugelassen werden. Um dieses Problem zu umgehen, haben wir vorgeschlagen, zugelassene Medikamente off-label zu verwenden, die laut Beipackzettel mit großer Wahrscheinlichkeit PAMP enthalten und bei denen Fieber als Nebenwirkung beschrieben ist [29, 30]. Dabei handelt es sich zum Beispiel um Mistelextrakte mit dem PAMP Mistel-Lektin (Iscador®, Abnoba®, Helixor®), Colibiogen (metabolische Produkte von *Escherichia coli laves*, zur Krebstherapie zugelassen, derzeit Lieferprobleme), Picibanil (lyophilisierte *Streptococcus pyogenes*, zur Krebstherapie zugelassen), Strovac (inaktivierte *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*), Polyvaccinum forte (Polen, inaktivierter Extrakt aus *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Moraxella catarrhalis*, derzeit Lieferprobleme). Erste Versuche zeigen, dass bakterielle Extrakte, die bis zum heutigen Tage in einigen Privatkliniken verwendet werden, bezüglich Fieberer-

zeugung durch eine solche Kombination ersetzt werden können [30].

Bereits Coley hatte festgestellt, dass Patienten unterschiedlich auf ein- und dieselbe Menge Bakterienextrakt reagierten. Er empfahl deshalb, durch langsam aufsteigende Dosierung über mehrere Tage für jeden Patienten individuell festzustellen, bei welcher Menge Fieber auftritt, und dann mit dieser Dosierung fortzufahren. Wir empfehlen dasselbe Vorgehen bei der PAMP-Immuntherapie.

## Sicherheit

Die Sicherheit der PAMP-Immuntherapie ist bei korrekt eingehaltener Dosisfindung exzellent. Bei 523 Anwendungen an 131 Patienten wurde keine einzige schwere Nebenwirkung wie Epilepsie, Kreislaufkollaps oder Tumorlyse-Syndrom beobachtet [30]. Milde grippeähnliche Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Schwäche treten etwa bei einem Viertel der Patienten auf. Das Risiko einer Erhöhung der ärztlichen Haftpflichtversicherung sollte nach Dokumentation dieser Sachlage auszuschließen sein.

Der Fieberverlauf nach Infusion einer PAMP-Medikamentenkombination am Morgen ist bei therapie-naiven Patienten ähnlich (Abb. 1), das Fieber fällt zum Abend auf normale Temperaturen. Einige, aber nicht alle Patienten empfinden die hoch getaktete PAMP-Immuntherapie nach der Dosisfindung dennoch als beschwerlich. Man kann allerdings Nebenwirkungen wie Schüttelfrost und Rückenschmerzen mit Decken und Wärmflaschen nach der Infusion deutlich mindern.

Ob tatsächlich, wie Coley annahm, hohes Fieber bei jeder Applikation notwendig ist, ist eine offene Frage. Dendritische Zellen sind zwar unter Fieber akti-

ver [31], aber möglicherweise reichen auch alternierende leicht febrile oder subfebrile Dosierungen aus, die für den Patienten verträglicher sind und keine aufwändige Überwachung erfordern. Glücklicherweise kann man das Ausmaß der Temperaturerhöhung über die Dosierung steuern.

## Ausblick

Die Geschichte der Fiebertherapie ist geprägt durch übertriebene Skepsis auf der einen und übertriebene Hoffnungen auf der anderen Seite. Es sollte prinzipiell nicht unmöglich sein, an die unbestreitbaren Erfolge von Coley und Zeitgenossen anzuknüpfen. Histopathologische Untersuchungen zeigten, dass es nach der Applikation bakterieller Extrakte zu einem Einstrom von tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) kommen kann [16], deren Vorhandensein der beste prognostische Marker ist [32, 33]. Durch die Überwachung beispielsweise der T-Zell-Aktivität, der Immunkompetenz sowie des Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnisses [34, 35] oder der Zahl der im Blut zirkulierenden Tumorzellen ist heute eine genauere Verlaufskontrolle möglich als zu Coleys Zeit.

Zytotoxische Therapien sind aufgrund der immunsupprimierenden Wirkung nicht mit PAMP-Immuntherapie kompatibel. Krebsformen, deren Behandlung per PAMP-Immuntherapie zeitlich einer leitliniengerechten Therapie vorgelegt werden könnte, wären beispielsweise Neoplasmen, die in der Regel durch abwartende Beobachtung behandelt werden, wie Prostatakarzinom oder operierte Melanome (Vergleich bezüglich rezidivfreier Zeit), oder solche, für die es keine standardisierte erfolgversprechende Behandlung gibt, wie z. B. Merkelzell- oder Pankreaskarzinom. Applikationen

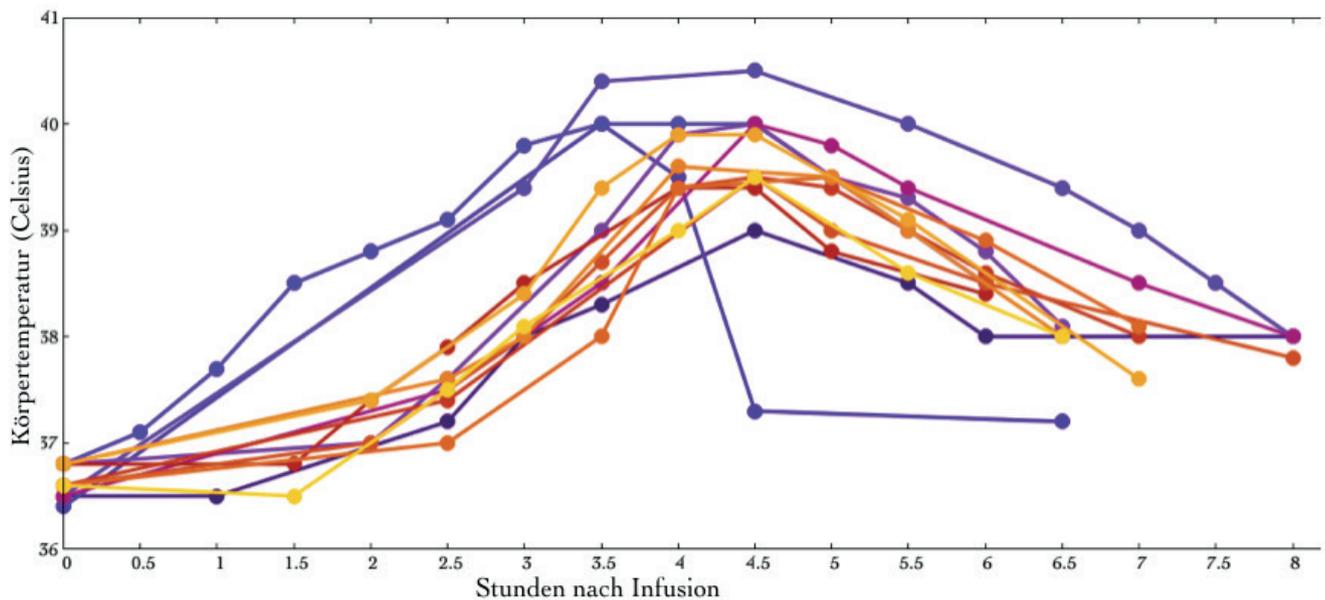


Abb. 1 Fieberverläufe bei einer Patientin nach 14 PAMP-Infusionen (Iscador, Strovac, Gynatreen), 12 davon im Abstand von 1–3 Tagen.

sollten aber auf jeden Fall im Mindestabstand von zwei bis vier Tagen erfolgen und einige Wochen angewendet werden, um das innate Immunsystem alarmiert zu halten. Die dauerhafte Involvierung des innaten Immunsystems in der Krebs-Immuntherapie scheint mir eine *conditio sine qua non*.

## Summary

### 150 years of fever therapy – quo vadis?

More than 100 years ago, Coley and contemporaries treated cancer patients using fever inducing bacterial extracts, sometimes inducing astonishing remissions. For a long time there was no molecular explanation. Today we can presume that pathogenic danger signals are accountable for these effects, which can activate dendritic cells, which in turn can activate both pathogen- and tumour-specific T-cells. With our improved im-

munological understanding and better technical opportunities for monitoring it should not be impossible to repeat the old successes.

**Keywords:** PAMP, cancer immune therapy, fever therapy

### Literatur

1. Stehelin D et al. DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature* 1976; 260: 170-3.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
3. Hobohm U. Fever and cancer in perspective. *Cancer Immunol Immunother* 2001; 50: 391-6.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011; 144: 646-74.
5. Marisa L et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: Characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med* 2013; 10: e1001453.
6. Robinson D et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015; 162: 454.
7. Nik-Zainal S et al. The life history of 21 breast cancers. *Cell* 2012; 149: 994-1007.
8. Deidier A. *Dissertation Medecinal et Chirurgicale sur les Tumeurs*: Paris; 1725.
9. Hall S. *A commotion in the blood*. Owl Publishing; 1998.
10. Gressler I. A. Chekhov, M.D., and Coley's toxins. *N Engl J Med* 1987; 317: 457.
11. Fehleisen F. Über die Züchtung der Erysipelkokken auf künstlichem Nährboden und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. *Deut Med Wochenschr* 1882; 85: 553-4.
12. Sternberg GM. *A Textbook of Bacteriology*. 2nd ed. NY: William Wood & Co.; 1901. 382 ff.

13. Richter PF. *Leukemia and erysipel*. *Charite-annalen*. 1896; 21: 299-309.
14. Bruns P. Die Heilwirkung des Erysipels auf Geschwülste. *Beiträge Klin Chir* 1888; 3: 443-66.
15. Coley-Nauts HC et al. A review of the influence of bacterial infection and of bacterial products (Coley's toxins) on malignant tumors in man. *Acta Med Scand* 1953; 145: 5-102.
16. Nauts HC, McLaren JR. Coley toxins--the first century. *Adv Exp Med Biol* 1990; 267: 483-500.
17. Wiemann B, Starnes CO. Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: A historical perspective. *Pharmacol Ther* 1994; 64: 529-64.
18. Hobohm U. Fever therapy revisited. *Br J Cancer* 2005; 92: 421-5.
19. Hobohm U et al. Pathogen-associated molecular pattern in cancer immunotherapy. *Crit Rev Immunol* 2008; 28: 95-107.
20. Maletzki C et al. Mistletoe lectin has a shiga toxin-like structure and should be combined with other Toll-like receptor ligands in cancer therapy. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 1283-92.
21. Palm NW, Medzhitov R. Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity. *Immunol Rev* 2009; 227: 221-33.
22. Kaczanowska S et al. TLR agonists: Our best frenemy in cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol* 2013; 93: 847-63.
23. Ruprecht CR, Lanzavecchia A. Toll-like receptor stimulation as a third signal required for activation of human naive B cells. *Eur J Immunol* 2006; 36: 810-6.
24. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nature Rev* 2015; 15: 486-99.
25. Brown IE et al. Homeostatic proliferation as an isolated variable reverses CD8+ T cell anergy and promotes tumor rejection. *J Immunol* 2006; 177: 4521-9.
26. Crespo J et al. T cell anergy, exhaustion, senescence, and stemness in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol* 2013; 25: 214-21.
27. Pasare C, Medzhitov R. Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells. *Science* 2003; 299: 1033-6.

28. Hobohm U. Toward general prophylactic cancer vaccination. *Bioessays* 2009; 31: 1071-9.

29. Orange M et al. Coley's lessons remembered: Augmenting mistletoe therapy. *Integr Cancer Ther* 2016; 15: 502-11.

30. Reuter U et al. Safety of therapeutic fever induction in cancer patients using approved PAMP drugs. *Transl Oncol* 2018; 11: 330-7.

31. Basu S, Srivastava PK. Fever-like temperature induces maturation of dendritic cells through induction of hsp90. *Int Immunol* 2003; 15: 1053-61.

32. Black MS et al. Structural representations of tumor-host relationships in gastric carcinoma. *Surg Gynec Obstet* 1956; 102: 599-603.

33. Dunn GP et al. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; 21: 137-48.

34. Templeton AJ et al. Change in neutrophil-to-lymphocyte ratio in response to targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma as a prognosticator and biomarker of efficacy. *Eur Urol* 2016; 70: 358-64.

35. Templeton AJ et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju124.

36. Busch W. Aus der Sitzung der medicinischen Section vom 13. November 1867. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1868; 5: 137.

37. Christian S, Palmer L. An apparent recovery from multiple sarcoma with involvement of both bone and soft parts treated by toxin of erysipelas and bacillus prodigiosus. *Amer J Surg* 1928; 43: 188-97.

Für weitergehende Informationen siehe [www.pamp-therapie.de](http://www.pamp-therapie.de). Der Interessenkreis PAMP-Immuntherapie umfasst momentan etwa 50 Ärzte in fünf Ländern, darunter mehrere Kliniken. Interessierte werden gerne aufgenommen. Die PAMP-Immuntherapie wird derzeit in geeigneten Einzelfällen als individueller Heilversuch angewendet. Ein vorläufiges Behandlungsprotokoll kann angefordert werden.

Der Autor erklärt, dass keine finanziellen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag bestehen. Einige Passagen der Einführung wurden in gekürzter Form dem Buch „Heilende Hitze“ entnommen.



Prof. Dr. Uwe Hobohm  
THM – University of Applied  
Sciences Gießen  
Wiesenstraße 14, 35390 Gießen  
[uwe.hobohm@mni.thm.de](mailto:uwe.hobohm@mni.thm.de)



## Up to date mit dem Trillium-Newsletter!

- Ausgewählte Fachartikel bereits vor Drucklegung online verfügbar
- CME: Zertifizierte Fortbildungsartikel stets im Blick
- Mitteilungen unserer Partnerverbände
- Veranstaltungskalender



Jetzt registrieren: [www.trillium.de/services/newsletter](http://www.trillium.de/services/newsletter)  
Vorbehalten für medizinische Fachkreise

