

Die Coley'sche Fiebertherapie der Krebserkrankung – historischer Markstein oder heute noch Vorbild?

Ein Beispiel für Cognition-based Medicine

GUNVER S. KIENLE, HELMUT KIENE

Coley'sche Fiebertherapie

■ Zusammenfassung

Die Coley'sche Fiebertherapie war der historische Beginn der modernen Tumorimmunologie und immunologischen Tumorbehandlung. Ende des 19. Jahrhunderts wurde diese ungewöhnlich erfolgreiche Fiebertherapie (nach Verabreichung abgetöteter Bakterien) entwickelt. Bei optimaler Anwendung induzierte sie in hohem Maße, auch bei fortgeschrittener Erkrankung Tumorremissionen und langjährig nachverfolgte Heilungen. Interessant ist hierbei, dass diese Therapie auf der Grundlage von ärztlichen Beobachtungen und ärztlichem Urteil entwickelt und in Form hunderter von Einzelfällen sorgfältig dokumentiert wurde. Sie ist ein Beispiel für eine frühere Verwirklichung von Cognition-based Medicine. Sie kann auch heute noch Vorbild dafür sein, dass und wie wirksame Therapien von praktizierenden Ärzten entwickelt und dokumentiert werden können – ein Vorgehen, das in der heutigen Medizin vernachlässigt wird. Im Detail zeigt diese Therapie einige Spezifika, die auch für die Fortentwicklung der Misteltherapie von Interesse sind und Vorbild sein könnten für ein Mistel-Optimierungsprojekt.

■ Schlüsselwörter

Coley's Toxine, Krebstherapie
Onkologie, Misteltherapie
Cognition-based Medicine
Einzelfallbeurteilung

Coley's fever therapy

■ Abstract

The application of Coley's vaccine (mixed bacterial vaccine) is the historical begin of modern tumor immunology and immune therapy of cancer. This successful therapy was developed in the end of 19th century. If applied in optimal way – a key element was induction of high and consistent fever – it induced tumor remissions and long term healing in many cancer patients; they were followed up for years and decades. An interesting feature of this therapy was its development from physicians observation and judgement, and its documentation of hundreds of cases. It is an example for the early realization of Cognition-based Medicine. Still today Coley's therapy can be regarded as a model case for development and documentation of successful therapies by practicing physicians – a procedure that is neglected in the modern medical system. Furthermore, Coley's therapy presents many details that may be of great interest for the development of mistletoe therapy.

■ Keywords

Coley's vaccine
Cancer therapy
Oncology
Mistletoe therapy
Viscum album
Cognition-based Medicine
Single case

Die Immuntherapie onkologischer Erkrankungen ist heute das vierte Standbein moderner Tumortherapien. Dies ist eine neue Errungenschaft. Über Jahrzehnte hatte die Tumorimmunologie eher den Ruf eines „wissenschaftlichen Rotlichtmilieus“. (1) Von dem Auf und Ab der Respektabilität der Tumorimmunologie wurde auch die Misteltherapie – als weit verbreitete komplementärmedizinische Krebsbehandlung und als immunologisch hochwirksame Therapie – erfasst.

Als historischer Beginn der Tumorimmunologie gilt die von William Coley am Ende des 19. Jahrhunderts entwickelte Fiebertherapie mit bakteriellen Toxinen. Zahlreiche immunologische Entdeckungen gingen später aus diesem Ansatz hervor. Coley's Therapieerfolge zeigten, dass ein immunologischer Therapieansatz (den Coley selbst allerdings, seiner Zeit entsprechend, nicht als solchen benannte) Tumorremissionen und komplette Heilungen von malignen Tumorerkrankungen bewirken kann. Bis heute ist die Coley'sche Therapie vielleicht eine der erfolgreichsten Immuntherapien überhaupt, auch wenn sie in ihrer ursprünglichen Form leider nicht mehr existiert.

Nicht nur wegen ihrer historischen Pionierstellung und ihrer bemerkenswerten Erfolge ist es lohnend, sich mit der Coley'schen Therapie zu befassen. Faszinierend ist auch, dass sie – im Gegensatz zu modernen Therapieverfahren – allein aufgrund ärztlicher Beobachtungen und Erfahrung entwickelt wurde. Da sie exzellent dokumentiert ist (wenn auch leider nicht optimal ausgewertet), sind Coley's Entdeckungen und Entwicklungsschritte auch heute noch nachvollziehbar.

Die empirische Methodik, mit der Coley seine Therapie entwickelte, gilt heute gemeinhin – in Unkenntnis solcher historischer Beispiele – als ungeeignet für die Entwicklung und Prüfung einer Therapie, da sie lediglich auf individuellem ärztlichem Urteil basiert (2). Wenn man Coley's historisches Beispiel ernst nimmt, ist diese Auffassung allerdings widerlegt. Coley's Vorgehen ist gewissermaßen ein Antipode zu der modernen Methode der Arzneimittelentwicklung. Es ist deshalb wichtig darüber zu reflektieren, denn viele Therapien – so auch die Misteltherapie – könnten von diesem Beurteilungs- und Optimierungsansatz profitieren.

Warum konnte Coley die nach ihm benannte Therapie rein empirisch entwickeln? Es war möglich, weil er über ausgeprägten Heilerwillen und Heilermut verfügte, verbunden mit scharfer Beobachtungsgabe und vor allem mit großem persönlichen Einsatz, und weil – auf der Therapieseite – die Wirkung 1) rasch eintrat und eindeutig erkennbar war, 2) spezifische Kriterien aufwies, 3) langjährig nachbeobachtet wurde, und da 4) zwischen Heilung, Besserung und ausbleibendem Erfolg unterschieden werden konnte. Coley's Therapieentwicklung ist ein historisches Beispiel für eine gelungene implizite Form der *Cognition-based Medicine*, die das ärztliche Urteil als Ausgangspunkt für Entwicklung und Beurteilung von Therapien nimmt (1, 2).

Die Anfänge der pyrogenen Fiebertherapie – Erysipele

Zu William B. Coley – ein junger New Yorker Chirurg, mit Auszeichnung dekorierten Absolventen der Harvard Medical School – kam eines Tages, Ende des 19. Jahrhunderts, die hübsche 19-jährige Freundin John D. Rockefellers jr. in Behandlung. Das Schicksal dieser jungen Frau, sie war an einem Sarkom erkrankt, sollte Coleys Leben verändern. Als ihr Sarkom trotz radikaler Operation rezidierte und metastasierte und sie bald danach an ihrer Erkrankung starb, musste Coley sich erschüttert eingestehen, dass operative Verfahren keine ausreichende Behandlung für Sarkome bieten (3, 4).

Entschlossen, nach weiteren Möglichkeiten zu suchen, durchforschte er in langwieriger Arbeit die Unterlagen aller in den vorangegangenen 15 Jahren im New York Hospital behandelten Sarkompatienten. Hierbei stieß er auf die Beschreibung eines 31-jährigen Patienten mit einem Sarkom des Nackens (round cell), der innerhalb von 3 Jahren 5-mal operiert worden war, bis sich das Sarkom bei der letzten Operation als inoperabel erwies und die Prognose des Patienten als hoffnungslos eingestuft wurde. Dann jedoch erkrankte er in rascher Folge 2-mal an einem hochfieberhaften Erysipel, und während dieser Erkrankung verschwand das Sarkom vollkommen. Coley stellte Nachforschungen über den Verbleib dieses Patienten an und konnte ihn nach mühsamer Suche schließlich in New York ausfindig machen: Er war 7 Jahre nach der Tumorremission weiterhin tumorfrei und wohlauf (5, 6).

Beeindruckt von diesem Krankheitsverlauf durchforstete Coley die medizinische Literatur nach Berichten über Sarkom- und Karzinompatienten, die ebenfalls, zufällig oder iatrogen, an einem Erysipel erkrankt waren. Insgesamt fand er Berichte über 38 Patienten, wobei 12 mal (3 Karzinome, 7 Sarkome, 2 Sarkome oder Karzinome) die Tumorerkrankung im Verlauf des Erysipels völlig und langanhaltend verschwunden war; bei den meisten übrigen Patienten hatte sich immerhin die Krankheitssituation vorübergehend gebessert (3, 5).

Tatsächlich hatten entsprechende Beobachtungen – dass Tumorerkrankungen im Verlauf von fieberhaften Infektionserkrankungen, insbesondere von Erysipelen verschwinden – schon früher die Aufmerksamkeit

mancher Ärzte erregt: In Deutschland hatte Busch 1866 beschrieben, dass unter Erysipelen, die sich um den Tumor ausgebreitet hatten, die Tumoren sich komplett zurückbilden konnten (7, 8). 1882 hatte Fehleisen durch iatrogen erzeugte Erysipele Tumorremissionen erzielt und damit zugleich die Streptokokken-Ätiologie der Erysipelinfektionen bewiesen (9, 10). Ähnliche Berichte gehen auf das 18. und den Anfang des 19. Jahrhunderts zurück: Inoperable, hoffnungslose Karzinom- oder Sarkomerkrankungen bildeten sich im Verlauf von fieberhaften, manchmal eitrigen Infektionserkrankungen zurück (11, 12). Ein französischer Arzt, Dussosoy, legte mit gangränösem Exsudat getränkte Verbände auf exulcerierte Mammakarzinome oder inokulierte gangränöses Material in kleine Hauteinschnitte und konnte damit Tumoren zum Verwinden bringen (12). – Dies sind frühe, kursorische und abenteuerliche Berichte. William Coley aber entwickelte – von seinen Beobachtungen ausgehend – eine der erfolgreichsten Tumorthérapien. Als Coley wieder einen Patienten in einer ähnlich hoffnungslosen Lage behandelte, unternahm er einen Therapieversuch mit Erysipelerregern, mit lebenden Streptokokken:

Es handelte sich um einen 35-jährigen Italiener mit rezidiertem und progredientem Sarkom an Nacken und Tonsille. Der hühnereigroße Tumor an der Tonsille verlegte beinahe komplett den Pharynx. Feste Nahrung konnte der Patient nicht mehr zu sich nehmen, und auch flüssige Nahrung lief meist wieder durch die Nase zurück. Das Befinden des Patienten war schlecht, er war kachektisch und ausgezehrt, die Tumoren konnten nicht mehr operiert werden, und es war zu erwarten, dass er nur noch kurze Zeit leben würde.

Diesem Patienten wurden nun alle 3 bis 4 Tage Streptokokken injiziert, was aber nur zu leichten lokalen und systemischen Reaktionen führte, die nach 24–48 Stunden wieder abgeklungen waren. Die Tumoren wurden etwas kleiner und das Befinden etwas besser, ein durchschlagender Erfolg blieb aber aus, Erysipelattacken konnten nicht induziert werden. Nach 2 Monaten wiederholter Inokulationen wurde eine 2-monatige Therapiepause eingelegt, woraufhin die Tumoren wieder progredient wurden und sich das Befinden wieder verschlechterte. Als Coley einen erneuten Therapieversuch unternahm, injizierte er Streptokokken eines anderen Labors, initial von Koch aus Deutschland; er injizierte sie direkt über dem Nackentumor und löste hiermit nun endlich eine schwere Erysipelinfektion aus: Innerhalb einer Stunde entwickelte der Patient Schüttelfrost, starke Schmerzen, Übelkeit, er erbrach und bekam über 40 °C Fieber. Innerhalb von 12 Stunden entwickelte sich die typische Wundrose und dehnte sich allmählich über das ganze Gesicht und den ganzen Kopf aus. Die Attacke hielt 10 Tage an. Am Tumor zeigten sich prompte Veränderungen: er wurde rasch blasser, weicher, brach am 2. Tag auf und entlehrte während der folgenden

10 Tage ein käsiges Sekret; nach 2 Wochen war der Tumor ganz verschwunden. Auch die übrigen Knoten und der Tonsillentumor bildeten sich zurück. Das Allgemeinbefinden besserte sich rasch, der Patient wurde gesund und blieb tumorfrei über weitere 8 Jahre; dann bekam er ein Rezidiv, an dem er verstarb (5, 6).

Coley behandelte 9 infauste Tumorpatienten (5 Sarkome, 4 Karzinome) mit lebenden Streptokokken (5). Bei der Mehrzahl der Patienten konnte er trotz wochenlanger Versuche kein Erysipel erzeugen, es kam dennoch klinisch und lokal zu leichten Verbesserungen. Bei drei Sarkompatienten ließ sich ein Erysipel induzieren, worunter es jeweils zu einer Tumorremission kam. Einer der drei Fälle ist folgender:

Einem 46-jährigen Deutschen, mit ausgedehntem, inoperablen Sarkom am Rücken und in der Leisten-gegend, injizierte Coley alle 2–3 Tage eine Streptokokkenkultur direkt in den Tumor. Auch hier konnte zunächst kein Erysipel induziert werden, es kam nur lokal zu einer leichten Rötung, die sich nach 24–48 Stunden wieder normalisiert hatte; die Tumoren wurden dabei etwas kleiner. In der 4. Woche konnte dann endlich eine schwere Erysipelattacke ausgelöst werden, die mit Schüttelfrost, Fieber über 40 °C, Übelkeit, Erbrechen und extremer Erschöpfung begann. Auch hier zeigten sich rasche Veränderungen am Tumor: Innerhalb von 24 Stunden bekam der Tumor im Rücken, der zuvor von glänzend hellroter Farbe gewesen war, ein glanzloses und mattes Aussehen, er schrumpfte bereits innerhalb dieser ersten 24 Stunden deutlich zusammen. Am 2. Tag brach er auf und entleerte käsiges Sekret. Der Tumor in der Leiste, über den sich das Erysipel nicht erstreckt hatte, zeigte seine Veränderungen mit einigen Tagen Verzögerung. – Die Erysipelattacke währte 10 Tage, nach 3 Wochen waren die Tumoren verschwunden, und der Patient erholte sich.

3 Monate später kam es zu einem Lokalrezidiv auf dem Rücken, umgeben von vielen weiteren rasch wachsenden Knötchen; über 4 Monate wurde nun immer wieder Streptokokken injiziert, die allerdings nur geringe Fieberreaktionen, aber kein Erysipel nach sich zogen; die Knötchen verkleinerten sich oder verschwanden unter den Injektionen, traten aber wieder auf, sobald die Injektionen ausgesetzt wurden. Nach 4 Monaten kam es erneut zu einer hochfieberhaften Erysipelattacke, die von denselben Veränderungen am Tumorort begleitet war wie die erste Attacke. Die Tumoren verschwanden wiederum komplett und waren nach 3 Wochen nicht mehr nachweisbar. 3 Wochen später kam es wieder zu einem Rezidiv und dann spontan zu 3 weiteren Erysipelerkrankungen, die jedoch deutlich milder verliefen. Die Toxininjektionen wurden fortgesetzt, und schließlich wurde der Patient tumorfrei und blieb es für 3 1/2 Jahre, bis dann Metastasen auftraten (5, 6).

Das Coley-Toxin

Aus jenen ersten Erfahrungen ließen sich verschiedene Erkenntnisse ableiten: erstens, dass es schwierig ist, mit lebenden Streptokokken eine Erysipelinfektion hervorzurufen; zweitens, dass lebende Streptokokken zwar Tumorrückbildungen bewirken, aber keine Tumorerkrankungen zum dauerhaften Verschwinden bringen können, dies kann nur die fulminante Erysipelattacke; drittens, dass ein hochfieberhaftes Erysipel (in vor-antibiotischer Zeit) eine schwer beherrschbare lebensgefährliche Erkrankung ist. In der Tat hat Coley später 2 Patienten durch ein von ihm induziertes Erysipel verloren. Er suchte deshalb nach einer Möglichkeit, die Wirksamkeit der Therapie zu steigern und die Gefahr der unbeherrschbaren Erysipelinfektionen zu umgehen. Abgetötete Streptokokken allein waren wenig wirksam, die Kombination mit Gram-negativen Bakterien – *Serratia marcescens*, damals *Bacillus prodigiosus* genannt – angeregt durch tierexperimentelle Ergebnisse von Rogers – erwies sich als hochpotent. So wurde das „Coley-Toxin“ entwickelt, heute auch bekannt unter dem Namen *Mixed Bacterial Vaccine*, MBV (6, 13, 14, 15).

Der erste Patient, der 1893 mit dem Coley-Toxin behandelt wurde, war ein 16-jähriger Deutscher mit einem inoperablen Spindelzellkarzinom der Bauchwand und des Beckens (13 x 13 x 16 cm), das bereits die Blase infiltriert hatte. Der Patient war in schlechter Verfassung als die Therapie begann. Das Toxin wurde direkt in den Tumor injiziert, führte zu hohem Fieber, starkem Schüttelfrost und Kopfschmerzen, gelegentlich nahm der Tumor nach den Injektionen vorübergehend an Größe zu, wurde aber ansonsten allmählich kleiner und bildete sich im Verlauf der nächsten Monate völlig zurück. Der Patient blieb gesund und rezidivfrei, und starb 26 Jahre später plötzlich in der U-Bahn an einem Herzversagen infolge einer Myokarditis (15).

Sukzessive wurde die Therapie mit Coley's Toxinen über die nächsten Jahre entwickelt und an schließlich über tausend Patienten eingesetzt. Sie stellte für kurze Zeit die einzige offizielle systemische Tumorthherapie in den USA dar. In großer Zahl wurden Tumorremissionen und Langzeitheilungen erreicht, die sorgfältig dokumentiert wurden (oft auch photographisch) und heute allgemein zugänglich sind (z. B. 5, 6, 16, 15). Nicht nur die erfolgreichen, sondern auch die weniger erfolgreichen und die erfolglosen Behandlungen wurden dokumentiert und ausgewertet, da alle Verläufe für die Weiterentwicklung der Therapie als bedeutsam erachtet wurden (17, 18, 9, 20, 21, 22). Möglicherweise ist es eine der bestdokumentierten Therapien überhaupt; es war die Leistung von Coley's Tochter Helen Coley-Nauts, dass alle erreichbaren Patienten langfristig nachbeobachtet wurden, in vielen Fällen über Jahrzehnte, in einem Fall sogar 88 Jahre lang.

Die Therapieverläufe wurden in „Erfolge“ und „Misserfolge“ unterteilt, dabei wurde als „Erfolg“ das vollständige und langanhaltende Verschwinden des Tu-

Tabelle 1:
Zusammenfassung
und Behandlungserfolg der Patienten, die an inoperablen Neoplasien erkrankt waren und ausschließlich mit Coleys Toxinen behandelt wurden (vor 1940). (10)

Tumorart	Gesamt	A	B	C	D	E
Weichteilsarkom	84	32	12	11	12	17
Lymphosarkom (Lymphome)	33	10	4	4	7	8
Osteosarkom	3	2	1	0	0	0
Ewing's Sarkom / Retikulumzellsarkom	1	0	0	0	0	1
Ovarialkarzinom	4	1	2	0	0	1
Zervixkarzinom	2	0	1	0	0	1
Hodenkarzinom	14	5	3	3	2	1
Nierenzellkarzinom	8	4	1	1	1	1
Multiples Myelom	1	0	0	1	0	0
Kolorektales Karzinom	1	1	0	0	0	0
Mammakarzinom	13	5	6	2	0	0
Melanom	6	2	3	0	1	0
A: Anzahl der Patienten ohne Behandlungserfolg						
B: Anzahl der Patienten, die in eine Remission kamen, aber innerhalb von 5 Jahren entweder rezidierten oder aus den Augen verloren wurden.						
C: Anzahl der Patienten, die in eine komplette Remission kamen und zwischen 5 und 10 Jahren nachverfolgt werden konnten.						
D: Anzahl der Patienten, die in eine komplette Remission kamen und zwischen 10 und 20 Jahren nachverfolgt werden konnten.						
E: Anzahl der Patienten, die in eine komplette Remission kamen und 20 Jahre oder länger nachverfolgt werden konnten.						

mors bezeichnet, als „Misserfolg“ aber nicht nur eine *ausbleibende* Tumorremission, sondern auch eine *komplette Tumorremission*, sofern sie später wieder rezidierte (17, 18, 19, 20, 21, 22). (Dieser Punkt ist beachtenswert, da nach moderner WHO-Klassifikation als „Erfolg“ auch schon eine komplette oder partielle Remission von nur 4-wöchiger Dauer gelten kann. Sofern hier ein Bewertungsschritt vorliegt, würden einige heutige Therapieerfolge bei Coley als Misserfolg, und einige von Coleys „Misserfolgen“ unter moderner Klassifikation als Erfolg gewertet werden.) Eine detaillierte, vor wenigen Jahren publizierte Übersichtsarbeit zu Coley-Toxinen stellte die Behandlungsverläufe aller Patienten zusammen, die an inoperablen malignen Neoplasien erkrankt waren und *ausschließlich* mit Coleys Toxinen behandelt worden waren (s. Tabelle 1). Vor allem Sarkome wurden behandelt, mit teils erstaunlich guten Ergebnissen, beispielsweise bei inoperablen Weichteilsarkomen 62 % Remissionen allein unter Coley's Toxin. Von diesen Behandlungserfolgen wurden immerhin 77 % über mindestens 5 Jahre und 33 % sogar mehr als 20 Jahre tumorfrei nachverfolgt (10).

In welchem Prozentsatz die Patienten allein durch Bakterientoxine in eine Remission gebracht werden konnten, ist heute aus dem publizierten Material nicht sicher zu entnehmen. In einer Nebenbemerkung erwähnt William Coley, dass nach seiner Erfahrung circa 10 % der Patienten mit Sarkomen allein durch die Toxinbehandlung in Remission gebracht und dauerhaft geheilt werden könnten, bei den übrigen käme es zu Re-

zidiven (13). Bei den geheilten Patienten habe es sich aber zu einem erheblichen Teil um Patienten mit inoperablen Sarkomen gehandelt (diagnostisch von damals führenden Pathologen gesichert), die in ihrem fortgeschrittenen, hoffnungslosen Zustand eine solche Verbesserung von allein sicherlich nicht erlebt hätten (23).

Die Toxine wurden meist direkt in oder um den Tumor herum injiziert, konnten aber auch systemisch (intravenös oder intramuskulär) oder subkutan appliziert werden. Die verschiedenen Applikationsweisen scheinen sehr unterschiedlich wirksam gewesen zu sein (6, 14, 11). Die Patienten entwickelten innerhalb einer Stunde Schüttelfrost und hohes Fieber (39–41 °C), das 12–24 Stunden anhalten konnte. Diese Reaktion – das ausreichend hohe und konsistente Fieber – galt als entscheidend für den Therapieerfolg. Das Toxin wurde erst in geringer, dann in ansteigender Dosierung appliziert und täglich oder alle 2 Tage gegeben. Die Therapie wurde über Wochen und Monate fortgeführt, was entscheidend für den dauerhaften Erfolg zu sein schien. Insgesamt wurde jeder Patient individuell behandelt, d. h. je nach seiner speziellen Verfassung und nach der jeweiligen Reaktion auf das Toxin. Hierdurch konnten die Nebenwirkungen gering gehalten und die therapeutische Effizienz gesteigert werden (23, 6, 13, 24, 14).

Therapieerfolge zeigten sich meist sofort: Innerhalb weniger Tage wurde der Tumor blasser, beweglicher, weicher und bildete sich dann rasch zurück oder musste eröffnet werden, damit käsiges Sekret abfließen konnte. Die lokalen Veränderungen wurden detailliert

beschrieben, sie waren immer ähnlich, sowohl bei intratumoraler wie auch bei tumorferner Injektion der Toxine (13). Trat der Erfolg nicht rasch, d.h. innerhalb von 1–4 Wochen ein, galt die Therapie als unwirksam und musste verändert oder beendet oder, falls sie sich als palliativ wirksam erwies, in niedriger Dosierung fortgeführt werden. Damit ein dauerhaftes Verschwinden der Tumorerkrankung – eine Heilung – erreicht werden konnte, mussten die Toxine konstant und über lange Zeit gegeben werden. Wurde die Therapie zu früh abgesetzt, so wurde der Tumor wieder progredient oder es kam zu Rezidiven (13, 19, 20, 25, 21, 22). Abgesehen von den Tumorremissionen bewirkten die Toxine oft eine Palliation, sie linderten Schmerzen (oft schon nach der ersten Injektion (26)), verbesserten den Appetit und die Gewichtszunahme, verminderten Lymphödeme, Aszites und Pleuraergüsse und verbesserten die Knochenmarksregeneration (27, 11, 28, 21, 22).

Entscheidend für den Erfolg schien gewesen zu sein, dass sowohl eine lokale Entzündung als auch eine systemische Reaktion in Form von ausreichendem Fieber mit Schüttelfrost erzeugt wurden. Ausschlaggebend für den Therapieerfolg war also nicht nur die injizierte Substanz, sondern vor allem die induzierte Reaktion des Organismus, andererseits wurde sonstiges Fieber, das nicht durch das Toxin induziert war, als weit weniger wirksam erachtet (29). Die Therapie verlor rasch an Wirksamkeit, wenn sie nicht unter optimalen Bedingungen verabreicht wurde, wenn es sich nicht um qualitativ gutes Toxin handelte oder wenn keine optimale Reaktion beim Patienten erreicht werden konnte.

Natürlich war die Reaktion auf die Toxine nicht ungefährlich. Fieberreaktion und Schüttelfrost waren eine Belastung der meist schwer erkrankten Patienten, weswegen die Therapie nur von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden sollte. Es wurde zunächst in niedriger und dann, angepasst an die Reaktion des Patienten, in ansteigender Dosierung injiziert; Behandlung und Dosierung mussten individuell ausgerichtet, engmaschig kontrolliert und supportiv unterstützt werden. Da andererseits die tumorbedingten Symptome rasch abnahmen und die Patienten meist eine sofortige Besserung ihres Befindens erlebten, waren die Nachteile von Schüttelfrost und Fieber aufgewogen. Bei vorsichtiger Anwendung konnten selbst schwerstkranken Menschen von der Therapie profitieren, wie das folgende Beispiel zeigt:

Ein 40-jähriger schwedischer Tierchirurg war an einem Sarkom der rechten Maxilla erkrankt. Schon wenige Tage nach der Operation war der Tumor wieder progredient, bald infiltrierte und verschloss er die Nase, infiltrierte den Pharynx und die Parotisregion und metastasierte in die Leber. Das Befinden verschlechterte sich rapide, der Patient wurde stark ikterisch, konnte kaum noch sprechen. Aufgrund des schlechten Befindens sollte von einer Toxintherapie abgesehen werden, jedoch bestand der Patient selbst auf der Durchführung der Therapie.

Zunächst wurde das Coley-Toxin intratumoral appliziert, zeigte jedoch keine Wirkung, hingegen verschlechterte sich der Zustand des Patienten weiterhin: In der Mundhöhle exulcerierte der Tumor und roch widerwärtig; bald waren die Zähne fest geschlossen, so dass auch die Mundhöhle nicht mehr gereinigt werden konnte. Der Patient konnte praktisch keine Nahrung mehr schlucken und konnte dementsprechend auch kein Wasser mehr lassen. Er hatte subfebrile Temperaturen (38,2 °C), sein Puls war rasch (155–165/min) und unregelmäßig, er zeigte Symptome einer Herzinsuffizienz, konnte kaum noch sehen, und der Ikterus nahm erheblich zu. Er wurde als präfinal eingestuft. Die Ärzte wollten die Toxintherapie beenden, der Patient bestand aber auf einer Fortführung. Es wurden nun täglich geringe Mengen des Toxins in die Bauchdecke injiziert, woraufhin sich das Befinden zunächst leicht – bereits in der ersten Nacht konnte der Patient wieder etwas Champagner trinken – in den weiteren Tagen aber immer rascher besserte. Innerhalb von 3 Wochen verschwand der Ikterus, und die Tumormassen am Gesichtsschädel schrumpften. Der Patient entwickelte großen Appetit und nahm deutlich an Gewicht zu. Die Toxintherapie wurde weiter fortgesetzt, nach 1/2 Jahr war von der Tumorerkrankung nichts mehr nachzuweisen. 1 Jahr nach der schweren Erkrankung nahm er seine Arbeit als Tierarzt einer großen Praxis wieder auf und versah auch sämtliche Nachtdienste. Der Patient blieb 6 weitere Jahre gesund und ohne Hinweis auf eine neue Tumorerkrankung, dann starb er an einer akuten Nephritis nach Alkohol-exzess (15).

Voraussetzung für die Durchführung der Toxintherapie war große Vorsicht bei der Anwendung: der behandelnde Arzt musste insbesondere über persönliche Erfahrung im Umgang mit hochfieberhaften Patienten und über umfassende Kenntnisse der Therapie verfügen. Dennoch blieb ein Restrisiko; bei ungefähr 1000 behandelten, meist schwerstkranken Patienten berichtete Coley von insgesamt 6 tödlichen Komplikationen (durch Embolie oder akute Nephritis; das Gefährlichste waren jedoch unerfahrene und uninformierte Ärzte) (13, 24). Darüberhinaus hatte die Toxintherapie aber kaum Nebenwirkungen, insbesondere keine organotoxischen (30, 27, 21, 22, 31).

Bis heute ist es ein ungeklärte Frage, ob die Erfolge, die man mit dem Coley-Toxin bei Sarkomen erzielte, auch bei Karzinomen zu erreichen waren. Die Aussagen Coley's sind in dieser Hinsicht widersprüchlich, möglicherweise sind sie teilweise auch als Reaktionen auf gegnerische Anfeindungen zu interpretieren (32, 11, 26, 10). Tatsache ist jedenfalls, dass hauptsächlich Sarkompatienten behandelt wurden, vielleicht weil Coley als Leiter der Abteilung für Knochentumoren auf Sarkome spezialisiert war (33). Anscheinend waren die Bakterientoxine aber auch bei Karzinomen nicht gänzlich unwirksam, wie eine Reihe dokumentierter Fälle klarlegt (17, 34, 35, 36, 37, 38, 28, 12). Hierzu die folgenden Beispiele:

- Ein 69-jähriger Mann mit ausgedehntem, rezidiertem *Kolonkarzinom* und histologisch gesicherten Metastasen in Peritoneum, Leber, Lunge und Pleura, war bereits wiederholt operiert, bestrahlt und chemotherapiert worden (Nitrogen mustard HN₂), die Tumorerkrankung war aber trotzdem progredient. Der Patient wurde mit Übelkeit, Erbrechen und Luftnot bei massivem Pleuraerguss und Aszites, die fast täglich punktiert werden mussten, ins Krankenhaus eingeliefert. Die Leber war verhärtet und vergrößert. Der Zustand des Patienten war so schlecht, dass der Tod in den nächsten Tagen erwartet wurde. Dennoch wurde eine Therapie mit Coley-Toxinen begonnen, die intrakutan injiziert wurden, was zu heftigen lokalen und systemischen Reaktionen (Fieber) führte. Dem Patienten ging es innerhalb von einigen Stunden deutlich besser, nach wenigen Tagen bildeten sich Aszites und Pleuraerguss zurück, Übelkeit und Erbrechen verschwanden, der Patient konnte wieder essen, kam zu Kräften und nahm an Gewicht zu. Wenige Wochen später konnte er nach Hause entlassen werden, allem Anschein nach hatten sich alle Metastasen zurückgebildet. Der Patient gesundete und war noch 10 1/2 Jahre später – bei Publikation des Berichts – wohlauf und gesund (39).
- Auch beim *Mammakarzinom* gab es Therapieerfolge (28), z. B. den folgenden: Eine 39-jährige Frau, mit zahlreichen Karzinomerkrankungen in der Familie, erkrankte an einem Mammakarzinom erst der einen Brust, die dann amputiert wurde, im Jahr darauf in der anderen Brust, die ebenfalls amputiert wurde. Bereits ein weiteres Jahr später kam es zu einem rasch wachsenden, inoperablen Rezidiv in der Pektoralisregion. Die Patientin war kachektisch, wog nur noch 36 kg, und ihre verbleibende Überlebenszeit wurde auf 6 Monate geschätzt. Auf Wunsch der Familie wurde eine Therapie mit Coley-Toxinen begonnen, obwohl Coley selbst die Erfolgsaussichten für gering hielt. Das Toxin wurde niedrig dosiert und an verschiedenen Stellen in den Tumor injiziert, was entzündliche Reaktionen hervorrief. Nach 4 Wochen hatte sich der Tumor bereits deutlich zurückgebildet, bald war er nicht mehr nachweisbar. Die Patientin genas und meinte, sie habe sich noch nie so wohl gefühlt. Nach 15 gesunden Jahren kam es zu einem Tumor der rechten Axilla, das James Ewing histologisch als hochmalignes Karzinom diagnostizierte, die Patienten verweigerte nun jede weitere Therapie und starb an der progredienten Erkrankung (40).
- Ein 59-jähriger kanadischer Farmer entwickelte ein *Hodenkarzinom*, das zunächst operiert wurde, dann aber einige Monate später schon intraabdominell metastasiert hatte, was zu einem Darmverschluss führte. Der Patient wurde laparotomiert, man fand ein ausgedehntes inoperables Tumorstadium von der linken Niere ausgehend, das auch die Aorta weit umfasste. Es wurde lediglich

die Darmpassage wiederhergestellt ohne den Tumor zu resezeieren und die Wunde wieder verschlossen. Der Patient befand sich weiterhin in schlechtem Allgemeinzustand, er hatte 15 kg Gewicht verloren, war ausgemergelt und schwach, fast moribund. Er begab sich dennoch in die Mayo-Klinik, wo ihm die Mayo-Brüder die Diagnose bestätigten und zu einer Coley-Therapie rieten. Über 7 Monate wurde er mit den Toxinen behandelt, die zu heftigen Fieberschüben mit Schüttelfrost führten. Die Tumor-Symptome bildeten sich sukzessive zurück, der Patient genas und nahm an Gewicht zu; der Tumor, der vormals gut palpabel und durch die Bauchdecke sichtbar gewesen war, konnte nun nicht mehr getastet werden. Der Patient erholte sich gänzlich, erlangte die volle Gesundheit und starb 23 Jahre später an einer Pneumonie (41).

Wie die Beispiele zeigen, konnten also auch Karzine auf die Toxintherapie ansprechen, faktisch aber wurden sie – obwohl ihre Prävalenz weit größer ist als die der Sarkome – viel seltener behandelt; vermutlich sprechen sie schlechter auf die Therapie an (26).

Die Herstellung der Bakterientoxine erfolgte meist im eigenen Labor, es gab jedoch auch kommerzielle Präparate. Zeitweise gab es mehr als 15 verschiedene Toxinpräparate, die sich allerdings in der Wirksamkeit sehr unterschieden, insbesondere die kommerziellen Präparate seien wenig wirksam gewesen: weder konnten sie ausreichende Fieberreaktionen noch Tumorremissionen bewirken (19, 42, 26). Diese schwach wirksamen kommerziellen Präparate wurden lange Zeit von Ärzten außerhalb von New York benutzt, weshalb diese Ärzte oft kaum oder keine Erfolge erzielten (19, 42). Als beispielsweise ein Patient mit einem Lymphosarkom unter einem kommerziellen Toxin-Präparat trotz hoher Dosierungen keine Reaktion zeigte, wandte sich der behandelnde Arzt an William Coley, der ihn mit selbst hergestelltem Toxin versorgte. Schon die erste Injektion verursachte hohes Fieber, Schüttelfrost und Tumornekrose; nach einem stürmischen Therapieverlauf wurde der Patient gesund und blieb es auch die nächsten 35 Jahre, bis er an einer Herzerkrankung starb (43). Coley wandte sich daraufhin an die Firmen, die Toxine herstellten, um deren Präparate zu verbessern, denn der Gebrauch kaum wirksamer Präparate entmutigte viele Ärzte (19). Dennoch, so schreibt die Tochter Helen Coley-Nauts, seien insbesondere von 1921 an die kommerziellen Präparate nur sehr schwach wirksam gewesen (26).

Die Wirksamkeit der Coley'schen Toxine wird eigentlich von niemandem, der die Faktenlage kennt und beurteilen kann, bezweifelt. Auch in der renommierten Zeitschrift *Nature* wurde kürzlich anerkennend über William Coley und seine Therapie berichtet (44). Das Tragische ist jedoch, dass nach Coley's frühem Tod im Jahre 1936 diese hocheffektive Therapie bald verlassen wurde – in der Hoffnung auf die therapeutischen Wunder der künftigen Chemo- und Strahlentherapie, was sich leider, insbesondere beim inoperablen Sarkom,

nicht in dem erhofften Maße bestätigte. Was blieb, ist eine Art Legende: William Coley als Vater der Tumorimmunologie.

Nach Coleys Tod wurde die Behandlung mit Bakterien-Toxinen zwar verschiedentlich fortgeführt, als aber nach der europäischen Contergantragödie in den Vereinigten Staaten die *Kefauver Bill* verabschiedet wurde und es zu strikten Forderungen nach präklinischen und klinischen Studien als Voraussetzung für die Einführung neuer Medikamente durch die FDA kam, war dies das Ende für das Coley-Toxin. Es wurde, obwohl seit 70 Jahren angewandt und gut dokumentiert, als *neues* Medikament eingestuft. Entsprechend wurden die zur Neuzulassung notwendigen Untersuchungen gefordert (25). Damit aber wäre eine millionenschwere Investition in Experimente und klinische Studien in onkologischen Schwerpunktkrankenhäusern erforderlich geworden. Da jedoch kein Investor ein Interesse an einer Investition in ein nicht patentierbares Produkt hat, und da sich onkologische Schwerpunktkrankenhäuser anderen Themen als einem 70 Jahre alten Bakteriengemisch zuwandten, war diese Therapie auf bürokratischem Wege ins Aus manövriert worden.

Schon zu Coleys Zeiten gab es ideologische Opposition gegen die Therapie. Der Bostoner Chirurg Richardson kommentierte dies folgendermaßen: „Scepticism may be so extreme that carefully observed cases are thrown out for one reason or another, though I cannot think but chiefly for the reason that they were successful“ (4). Die Skepsis stützte sich auf erfolglose Therapieverläufe, bei denen allerdings – laut Helen Coley-Nauts – die Patienten nur geringe Mengen des Coley-Toxins oder nur schwach wirksame Präparate erhielten. Weiter wurde der Vorwurf erhoben, die Behandlungen seien „anekdotisch“ und die Diagnosen seien nicht richtig gestellt worden. Gerade Coley hatte aber großen Wert darauf gelegt, dass die histologische Diagnose von mindestens zwei renommierten und unabhängigen Pathologen gesichert wurde; zudem sind bei rezidierten und metastasierten Krankheiten die Fehldiagnosen eher unwahrscheinlich und dürften allenfalls in Ausnahmefällen, nicht aber regelmäßig bei den hunderten von Patienten vorgekommen sein. Erwähnenswert mag in diesem Zusammenhang auch sein, dass William Coley ein insgesamt aufgeschlossener, modern denkender Arzt war. Er hat nicht nur das Coley-Toxin entwickelt, sondern war auch in anderen Bereichen innovativ: so führte er am Memorial Hospital (es ist heute das weltberühmte *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) schon 5 Jahre nach Entdeckung der Röntgenstrahlen durch Wilhelm Röntgen, trotz allgemeinen Widerstandes, Röntgengeräte ein und installierte sie auch in seiner Praxis (4).

Ein anderes Argument gegen Coley's Toxintherapie – das Argument ist bis heute beliebt – war die Behauptung, dass die Therapie schon allein deshalb nicht wirksam gewesen sein konnte, da sie ja sonst allgemein akzeptiert und anerkannt worden wäre. Dieses Münchhausen-Argument kommentierte Coley: „I will

call attention to one fact, apparent to anyone familiar with the history of medical discoveries; that the relative value of such discoveries bears not the slightest relation to the rapidity of acceptance by the medical profession“ (26). Gerade zu Coley's Zeiten gab es zwei weitere berühmte Beispiele: die jahrzehntelange und entwürdigende Verschmähung von Carl Ludwig Schleichs Entdeckung der Lokalanästhesie (45, 46), und Ignaz Semmelweis, der nach der Entdeckung der iatrogenen Ursache des tödlichen Kindbettfiebers (es waren die infizierten Hände der Ärzte) von empörten Kollegen ins Irrenhaus gesteckt wurde und dort an den Folgen der Misshandlungen durch die Wärter starb (47).

Spätere Evaluationen

Die in vielen Fällen hochwirksame Bakterientoxin-Therapie, die heute nur noch als ein memoriales Dasein in den Einleitungssätzen tumorimmunologischer Literatur fristet, wäre ohne William Coleys Tochter, Helen Coley-Nauts, gänzlich in Vergessenheit versunken. Sie hatte es sich über mehr als ein halbes Jahrhundert hinweg zur Aufgabe gemacht, sämtliche für sie erreichbaren Details zur Coley-Therapie und zu den Behandlungsverläufen zu sammeln, zu dokumentieren, zu systematisieren und schließlich zu publizieren und der Öffentlichkeit und späteren Generationen zugänglich zu machen. Zusammen mit renommierten Tumorimmunologen gründete sie das *New Yorker Cancer Research Institute*. Sie durchforstete über Jahrzehnte die Patientenkarteen sämtlicher Praxen und Krankenhäuser, von denen sie wusste, dass dort Patienten mit Coley-Toxinen behandelt worden waren. Verwandte Themen wurden von ihr ebenfalls ausgiebig recherchiert und umfassend dokumentiert, wie der Zusammenhang von Krebs und Infektionserkrankungen und die sogenannten Spontanremissionen. Auch hierzu sind Helen Coley-Nauts' Arbeiten eine Fundgrube.

1953 publizierte sie in der *Acta Medica Scandinavica* eine detaillierte Analyse, die weltweit Aufsehen erregte. Sie hatte die Verläufe von mehr als 1200 behandelten Tumorpatienten zusammengestellt; davon konnten in über 270 Fällen von inoperablen und oft metastasierten Krebserkrankungen durch die Behandlung mit Coley-Toxin eine komplette Remission und in der Regel langjährige und dauerhafte Heilungen erreicht werden; die Nachbeobachtung erstreckte sich auf bis zu 45 Jahre (15).

Eine Vielzahl weiterer systematischer Zusammenstellungen wurden zu verschiedenen Indikationen erstellt, z. B. zu Weichteilsarkomen (21, 22), zu Retikulumzellsarkomen des Knochens (18), Hodgkin-Lymphomen (48), Knochensarkomen (49, 50), Ovarial-, Zervix-, Uteruskarzinomen (38), Mammakarzinomen (28), Neuroblastomen (36), Nierenzellkarzinomen (37), Melanomen (35), Hodenkarzinomen (17), Weichteilsarkomen (19), kolorektalen Karzinomen (34), Ewing-Sarkomen (51) und Multiplen Myelomen (52). Auch bei diesen weiteren Zusammenstellungen zeigten sich in hohem Maße Tumorremissionen und Langzeitherlungen.

In späteren Jahren wurden dann prospektive Studien durchgeführt, bei denen sich allerdings die Behandlungsart von der früheren unterschied: während früher immer maximal therapiert worden war, individuell angepasst an die spezielle Verfassung und die konkreten Reaktionen des betreffenden Patienten, und während eine ausreichend konsistente und langanhaltende Fieberreaktion angestrebt worden war, nahm man in den neueren Studien die Intensität der Therapie deutlich zurück, und man individualisierte das therapeutische Verfahren nicht mehr, sondern standardisierte es in zunehmendem Maße. Damit war die Behandlung aber meist ungenügend, auch waren die verwendeten Toxine weniger gut als die früheren (H. Coley-Nauts, persönliche Mitteilung; Übersicht z. B. in (1)).

Immer wieder wird die Frage gestellt, warum die Coley-Therapie aufgegeben und nicht wieder eingeführt wurde, da es sich doch um eine gut dokumentierte und wirksame Therapie handelt. Dies hat verschiedene Gründe.

Zum einen ist die moderne, fortschrittsorientierte Medizin ablehnend gegenüber älteren Therapien, die nicht aus wissenschaftlichen Labors und nicht aufgrund von zell- und molekularbiologischen Konzepten entwickelt wurden, sondern der Empirie und dem Engagement eines einzelnen Arztes entstammen.

Zum zweiten sind heute – in antibiotischen und antipyretischen Zeiten – die medikamentös nicht gesenkten Fieberzustände, wie Coley sie induzierte, weitgehend inakzeptabel. Hinzu kommt, dass den Ärzten die Erfahrung im Umgang mit kritischen Fieberzuständen fehlt, so dass man heute vor solcher Therapie, nicht zu Unrecht, zurückschrecken würde – im Gegensatz zu früheren Zeiten, wo fieberhafte Zustände zum Alltag eines Arztes gehörten und von ihm beurteilt, eingeschätzt und supportiv behandelt werden konnten. Ferner spricht der Einsatz von Bakterien – letztlich von „Dreck“ – selbst im abgetöteten Zustand gegen jedes moderne Sterilitätsideal und widerspricht auch den Vorschriften zur Endotoxinfreiheit der Medikamente. Auch der Mangel an Standardisierung von Präparat und Applikation, das Fehlen eines identifizierten Wirkmoleküls und der unklare Wirkmechanismus sind Anlass zur Ablehnung. Ein weiterer Grund, zumindest in Deutschland, ist die Nähe zur Komplementärmedizin. Die Bakterientoxine wurden mit Erfolg insbesondere von Joseph Issels angewandt, der deshalb inhaftiert und vor Gericht gestellt wurde (53, 54).

Ein wichtiger Grund für die Ablehnung kam jedoch in dem allgemeinen medizinischen Wertewandel des 20. Jahrhunderts: Man akzeptiert heute nicht mehr die Erfahrung des klinischen Alltags, des einzelnen Arztes – die Basis der Coley-Therapie. Beurteilungskompetenz in Sachen therapeutischer Wirksamkeit wird heute nur dem kontrollierten klinischen Versuch zugesprochen. Selbst wenn William Coley und seine Kollegen einen bedeutenden Teil der von ihnen behandelten Krebspatienten geheilt und gut dokumentiert haben, so wird

dennoch diese Methode schon wegen der retrospektiven Evaluation als anekdotisch und damit als unnützlich klassifiziert und nicht ernst genommen. Eine Entwicklung, die ihren Zenit, so ist zu hoffen, bereits überschritten hat (55).

Die heute für die Zulassung geforderten experimentellen und klinischen Untersuchungen (Wirkmechanismus, Pharmakologie, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit) können aber, abgesehen von dem fehlenden Support durch onkologische Zentren, aus einem weiteren Grund nicht durchgeführt werden – die Therapie ist zu billig und kann nicht teuer vermarktet werden. Die Entwicklungskosten von Arzneimitteln bis zur Zulassung werden meist mit dreistelligen Millionenbeträgen angegeben. Diese Beiträge können aber nur von der Industrie, und nur unter Patentschutz (nicht jedoch von einzelnen praktizierenden Ärzten) investiert werden, und auch nur, wenn eine Chance besteht, dass sich die Investitionen amortisieren. Die Voraussetzung hierfür aber ist die Patentierbarkeit, was beim Coley-Toxin nicht der Fall ist, da es ein bekanntes Therapieverfahren und ein Vielstoffgemisch ist. An dieser Tatsache ist die Wiedereinführung des Coley-Toxins durch verschiedene, teils sehr interessierte Pharmaunternehmen gescheitert (Coley-Nauts, persönliche Mitteilung).

Resumé

Verschiedene Elemente lassen sich in der Historie Coleys erkennen, die maßgebend für seinen therapeutischen Erfolg waren: die persönliche Betroffenheit angesichts schwer und aussichtslos erkrankter Patienten; die feste Entschlossenheit, unter allen Umständen eine wirksame Therapie zu finden; der große persönliche Einsatz, der auch vor dem langwierigen Durchforsten langweiliger Archive oder dem unermüdlichen Ersteigen zahlloser Vorder- und Hintertreppen New Yorker Wohnquartiere bei der Suche nach dem ersten Schlüsselpatienten nicht zurückschrak; die ausgedehnte Suche nach therapeutischen Möglichkeiten und die systematische Abklärung dieser gefundenen Möglichkeiten in der Literatur; das ständige Literaturstudium, sowohl was vergangene Erkenntnisse als auch was gegenwärtige Forschungen betrifft; die Aufgeschlossenheit und Wachheit bei Kritikfähigkeit gegenüber modernen Entwicklungen in der Medizin und relevanten Erkenntnissen der Wissenschaft; die sorgfältige Beobachtung der behandelten Patienten und das jahrelange Verfolgen dessen, was mit den Patienten weiter geschieht; und nicht zuletzt der persönliche Mut und der unermüdliche Heilerwillen, dem konkreten, von ihm behandelten Patienten zu helfen, auch wenn dessen Prognose noch so ungünstig erschien. Die Patientenverläufe wurden sorgfältig nüchtern und kritisch beobachtet. Es wurde zwischen Erfolgen, Teilerfolgen und Misserfolgen unterschieden, diese Erfolge bzw. Misserfolge mit dem jeweiligen Modus der Therapie (Art und Häufigkeit der Applikation, Art der Herstellung des Toxins) kritisch in Verbindung gebracht und auf diese Art die Therapie sukzessive verbessert. Auf Seiten der Therapie – die in manchem an die Mistel-

therapie erinnert – ist folgendes bemerkenswert: die rasche, hohe und konsistente Fieberreaktion mit Schüttelfrost, auftreten bestimmter Veränderungen am Tumorort und im Allgemeinbefinden schon nach wenigen Tagen; ansteigende Dosierung; genügend lange Therapieanwendung; absolut individuell eingestellte Therapieanwendung. Notwendig war eine fundierte Kenntnis und Erfahrung des behandelnden Arztes in der Anwendung der Toxine und in der Beobachtung und Einschätzung hoch-fiebernder Patienten. Das Toxin mußte ein geeignetes sein. Sowohl die spezielle Eignung des Toxins als auch die ausreichende Reaktion des Organismus waren also für den Erfolg der Therapie entscheidend. Waren die Bedingungen nicht optimal, verlor die Therapie rasch an Wirksamkeit.

Die Frage ist, ob sich hieraus Anregungen für die Mistelanwendung und -forschung gewinnen lassen.

Auch im Bereich der Misteltherapie könnte die ärztliche Erfahrung systematisch ausgewertet werden. Dazu müssten die Patientenbehandlungen möglichst gut dokumentiert werden (56, 57). Auch hier könnten die Patientenverläufe unterteilt werden in erfolgreich, teilweise erfolgreich und nicht erfolgreich. Als therapeutische Erfolge müssen nicht nur Tumorremissionen aufgefasst werden, auch positive Wirkungen im vegetativen, psychischen oder spirituellen Bereich könnten dokumentiert werden. Wichtig wäre, dass nicht nur der therapeutische Erfolg, sondern auch ein Ausbleiben des Erfolges erkannt und dokumentiert wird. Die therapeutischen Erfolge könnten in Beziehung gesetzt werden zu dem eingesetzten Präparat, zu Ort und Art der Applikation, zur Art der Dosierung, zur Art der Begleittherapie, zur Art der Vortherapie, zum Auftreten bestimmter Begleitveränderungen u.s.w. Hierzu können Therapieverläufe prospektiv dokumentiert werden, es können aber auch retrospektiv Fallberichte ausgewertet werden. Das Projekt könnte in anthroposophischen Praxen durchgeführt, aber auch problemlos auf den außeranthroposophischen Bereich ausgedehnt werden. Hierfür könnte eine Datenbank zu Einzelfallberichten und Fallserien eingerichtet werden, die man dann zu bestimmten Fragestellungen recherchiert. Es sollte den Ärzten, wenn erwünscht und erforderlich, eine Hilfestellung zur Dokumentation gegeben werden. Hiermit könnte eine Kultur des regen Austauschs zwischen Mistel-behandelnden Ärzten mittels qualitativ hochwertiger Einzelfälle und Fallserien entstehen.

Dr. med. Gunver S. Kienle

Dr. med. Helmut Kiene

Institut für angewandte Erkenntnistheorie und

medizinische Methodologie

Schauinslandstraße 6

D-79189 Bad Krozingen

gunver.kienle@ifaemm.de

www.ifaemm.de

Nachsatz: Der Text über die Coley'sche Fiebertherapie der Krebserkrankung ist größtenteils dem Buch Kienle GS, Kiene H. Die Mistel in der Onkologie – Fakten und konzeptionelle Grundlagen. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 2003, entnommen.

Siehe dazu die Buchbesprechungen in diesem Heft ab Seite 395.

Literatur

- 1 Kienle G S, Kiene H. Die Mistel in der Onkologie – Fakten und konzeptionelle Grundlagen, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 2003
- 2 Kiene H. Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung. Cognition-based Medicine, 1–193, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2001
- 3 Coley W B. Contribution to the knowledge of sarcoma. Ann Surg 14, 199–220, 1891
- 4 Nauts H C. Coley Toxins: 1893–1995 and beyond, 1995
- 5 Coley W B. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: With a report of ten original cases. The American Journal of the Medical Sciences 105, 487–511, 1893
- 6 Coley W B. Late results of the treatment in inoperable sarcoma by the mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus. The American Journal of the Medical Sciences 131, 375–430, 1906
- 7 Bruns P. Die Heilwirkung des Erysipels auf Geschwülste. Beiträge zur klinischen Chirurgie 3, 443–466, 1888
- 8 Busch VI. Verhandlungen ärztlicher Gesellschaften. Berliner Klinische Wochenschrift 3, 245–246, 1866
- 9 Fehleisen. Über die Züchtung der Erysipelkokken auf künstlichem Nährboden und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. Dtsch med Wschr 8, 553–554, 1882
- 10 Wiemann B, Starnes C O. Coley's toxin, tumor necrosis factor and cancer research: A historical perspective. Pharmac Ther 64, 529–564, 1994
- 11 Nauts H C. Bacterial products in the treatment of cancer: Past, present and future. In Bacteria and cancer. Ed. J. Jeljaszewicz. 1–25, Academic Press, 1982
- 12 Nauts H C. Bacteria and cancer – antagonisms and benefits. Cancer Surveys 8, 713–723, 1989
- 13 Coley W B. The treatment of inoperable sarcoma by bacterial toxins (the mixed toxins of the streptococcus of erysipelas and the bacillus prodigiosus). The Practitioner 83, 589–613, 1909
- 14 Coley W B. Treatment of bone sarcoma. Cancer Review 4, 425–437, 1929
- 15 Nauts H C, Fowler A, Bogatko F H. A review of the influence of bacterial infection and of bacterial products (Coley's toxin) on malignant tumors in man. Acta Medica Scandinavica 145, 1–103, 1953
- 16 Coley W B. Inoperable recurrent malignant tumor of nasopharynx involving ethmoid, sphenoid, frontal and superior maxille bones (carcinoma): Disappearance under six weeks' treatment with the mixed toxins. Ann Surg 62, 353–359, 1915
- 17 Fowler G A. Testicular cancer treated by bacterial toxin therapy as a means of enhancing host resistance, 1–38, Cancer Research Institute Inc., New York 1968
- 18 Miller T R, Nicholson J T. End results in reticulum cell sarcoma of bone treated by bacterial toxin therapy alone or combined with surgery and/or radiotherapy (47 cases) or with concurrent injection (5 cases). Cancer 27, 524–548, 1971
- 19 Nauts, H. C., Beneficial effects of immunotherapy (bacterial toxins) on sarcoma of the soft tissues, other than lymphosarcoma, 1–219, Cancer Research Institute Inc., New York 1975
- 20 Nauts H C. Immunotherapy of cancer by microbial products. In Host defense against cancer and its potentiation. Ed. D. Mizuno and et al. 337–351, Univ. Park Press, Baltimore 1975
- 21 Pelner L, Fowler A. Host-tumor antagonism. XIII. Sarcoma of the soft tissues treated by bacterial toxins: Successful series. Journal of the American Geriatric Society 7, 624–647, 1959

- 22** Pelner L, Fowler A. Host-tumor antagonisms. XIV. Sarcoma of the soft tissues treated by bacterial toxins: Unsuccessful series. *Journal of the American Geriatric Society* 7, 698–729, 1959
- 23** Coley W B. The treatment of inoperable sarcoma with the mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus. *J A M A* 31, 389–395, 1898
- 24** Coley W B. The treatment of inoperable sarcoma with the mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus. *Medical Record* 91, 965–966, 1917
- 25** Nauts H C, McLaren J R. Coley's toxins – The first century. *Adv Exp Med Biol* 267, 483–500, 1990
- 26** Nauts H C, Swift W E, Coley B L. The treatment of malignant tumors by bacterial toxins as developed by the late William B. Coley, M.D., reviewed in the light of modern research. *Cancer Research* 6, 205–216, 1946
- 27** Johnston B J, Novales E T. Clinical effect of Coley's toxin. II. A seven-year study. *Cancer Chemotherapy Reports* 43–68, 1962
- 28** Nauts H C. Breast cancer: Immunological factors affecting incidence, prognosis and survival (Part I–III), 1–261, Cancer Research Institute Inc., New York 1984
- 29** Coley W B. Some thoughts on the problem of cancer control. *Am J Surg* 14, 605–619, 1931
- 30** Johnston B J. Clinical effect of Coley's toxin. I. A controlled study. *Cancer Chemotherapy Reports* 19–41, 1962
- 31** Kölmel K F, Vehmeyer K, Göhring E, Kuhn B, Wieding J U. Treatment of advanced malignant melanoma by a pyrogenic bacterial lysate. A pilot study. *Onkologie* 14, 411–417, 1991
- 32** Coley W B. The treatment of sarcoma with the mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus. *Boston Medical and Surgical Journal* 158, 175–182, 1908
- 33** Nauts H C. Coley Toxins – The first century, 1989
- 34** Fowler G A. Beneficial effects of acute bacterial infections or bacterial toxin therapy on cancer of the colon or rectum, 1–57, Cancer Research Institute Inc., New York 1969
- 35** Fowler G A. Enhancement of natural resistance to malignant melanoma with special reference to the beneficial effects of concurrent infections and bacterial toxin therapy, pp. 1–85, Cancer Research Institute Inc., New York 1969
- 36** Fowler G A, Nauts H C. The apparently beneficial effects of concurrent infections, inflammation or fever and of bacterial toxin therapy on neuroblastoma, 1–84, Cancer Research Institute Inc., New York 1970
- 37** Nauts H C. Enhancement of natural resistance to renal cancer: Beneficial effects of concurrent infections and immunotherapy with bacterial vaccines, 1–96, Cancer Research Institute Inc., New York 1973
- 38** Nauts H C. Beneficial effects of acute concurrent infection, inflammation, fever or immunotherapy (bacterial toxins) on ovarian and uterine cancer, 1–122, Cancer Research Institute Inc., New York 1977
- 39** Fowler G A. Beneficial effects of acute bacterial infections or bacterial toxin therapy on cancer of the colon or rectum, 1–57, Cancer Research Institute Inc., New York 1969, S. 50ff
- 40** Nauts H C. Breast cancer: Immunological factors affecting incidence, prognosis and survival (Part I–III), 1–261, Cancer Research Institute Inc., New York 1984, S. 238
- 41** Fowler G A. Testicular cancer treated by bacterial toxin therapy as a means of enhancing host resistance, 1–38, Cancer Research Institute Inc., New York 1968, S. 33
- 42** Nauts H C. Pyrogen therapy of cancer – a historical overview and current activities. In *Proceedings of an international symposium on cancer therapy by hyperthermia and radiation*. Ed. National Cancer Institute and American College of Radiology. 239–250, Washington 1975
- 43** Nauts H C. Beneficial effects of immunotherapy (bacterial toxins) on sarcoma of the soft tissues, other than lymphosarcoma, 1–219, Cancer Research Institute Inc., New York 1975
- 44** Starnes, C. O., Coley's toxins in perspective. *Nature* 357, 11–12, 1992
- 45** Schleich C L. *Besonnte Vergangenheit. Lebenserinnerungen (1859–1919)*, Ernst Rowohlt Verlag, Berlin 1922
- 46** Wiemann B, Starnes C O. Coley' toxin, tumor necrosis factor and cancer research: A historical perspective. *Pharmac Ther* 64, 529–564, 1994
- 47** Silló-Seidl G. *Die Affaire Semmelweis*, Herold Verlag, Wien 1985
- 48** Coley W B. Primary neoplasms of the lymphatic glands including Hodgkin's disease. *Ann Surg* 63, 35–70, 1916
- 49** Coley W B. Primary malignant tumors of the long bones. *Arch Surg* 13, 779–836, 1926
- 50** Nauts H C. Osteogenic sarcoma: End results following immunotherapy (bacterial vaccines) 165 cases, or concurrent infections, inflammation or fever, 41 cases, 1–120, 1975
- 51** Nauts H C. Ewing's sarcoma of bone: End results following immunotherapy (bacterial toxins) combined with surgery and/or radiation, 1–108, 1974
- 52** Nauts H C. Multiple myeloma: Beneficial effects of acute infections or immunotherapy (bacterial vaccines), 1–69, 1975
- 53** Issels J. *Mein Kampf gegen den Krebs*, 1–352, Ullstein Sachbuch, Frankfurt/M, Berlin, Wien 1983
- 54** Thomas G. Issels. *The Biography of a Doctor*, 1–352, Hodder and Stoughton, London, Sydney, Auckland, Toronto 1975
- 55** Kienle G S, Karutz M, Matthies H, Matthiessen P F, Petersen P, Kiene H. *Konkurs der ärztlichen Urteilskraft? Deutsches Ärzteblatt* 100, A 2142–2146, 2003
- 56** Kienle G S, Kiene H. Kriterien für die Erstellung therapeutischer Einzelfallberichte in der Onkologie. *Der Merkurstab* 56, 2–5, 2003
- 57** Kienle G S, Hamre H J, Portalupi E, Kiene H. Improving the quality of therapeutic reports of single cases and case series in oncology – criteria and checklist. *Altern Ther Health Med* In press 2003