

Die Vitamin-C-Hochdosis-Infusionstherapie in der adjuvanten Krebstherapie Eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Onkologie e.V. (DGO)

Impressum

Ziel dieser Leitlinie ist es, den aktuellen wissenschaftlichen Wissensstand über Vitamin-C-Hochdosisinfusionen in der adjuvanten Krebstherapie als Basis für eine neutrale Beurteilung in strittigen Fällen der Krankenkassenabrechnung darzustellen.

Herausgeber

1. Auflage (Ersterstellung 2014): Deutsche Gesellschaft für Onkologie e.V. (DGO) Präsident: Dr. Friedrich Douwes

Kontakt: Deutsche Gesellschaft für Onkologie e.V. Rosenheimerstr. 6-8 83043 Bad Aibling Tel. 08061-398-208 Fax 08061-398-207 www.dgo-info.de

Die Deutsche Gesellschaft für Onkologie (DGO) ist eine Ärztegesellschaft, die sich für eine pluralische Krebsmedizin einsetzt und vor allem Naturheilverfahren und Komplementärmedizin fördert. Sie ist ein kompetenter und sachverständiger Ansprechpartner von Politik, Behörden und Institutionen aus Wissenschaft und Forschung.

Die Deutsche Gesellschaft für Onkologie fördert Wissenschaft und Forschung auf dem Gebiet der Naturheilverfahren und Komplementärmedizin. Sie organisiert jährliche Krebskongresse in Zusammenarbeit mit anderen Fachgesellschaften, beispielsweise in Freudenstadt und in Baden Baden.

Die Deutsche Gesellschaft für Onkologie fördert die Weiterbildung von Ärzten in Biologischer Krebsmedizin und bietet jährlich ein aus vier Modulen bestehendes zertifiziertes Weiterbildungsprogramm an. Damit unterstützt sie die Qualitätssicherung in der Komplementärmedizin.

Als Veranstalter von Komplementärmedizinischen Gesprächen und Kongressen fördert die DGO den Dialog und den Austausch innerhalb der Fachrichtungen der Naturheilkunde / Komplementärmedizin sowie zwischen der konventionellen Onkologie und der komplementären Krebsmedizin.

Autoren dieser Leitlinie:

Dr. Friedrich Douwes, Dr. Elke Seebach, Brigitte van Hattem

Inhaltsverzeichnis

1. Vitamin-C-Hochdosis-Infusionstherapie 1.1 Hintergrund
- 1.2 Geschichte 1.3 Medizinische Einsatzgebiete
- 1.3.1 Chronische Entzündungen/chronisch entzündliche Erkrankungen 1.3.2 Komorbiditäten chronischer Entzündungen 1.3.3 Rheumatoide Arthritis 1.3.4 Entzündlich-allergische Atemwegserkrankungen
- 1.3.5 Entzündliche Hauterkrankungen 1.3.6 Kardiovaskuläre Erkrankungen 1.3.7 Chronische Infektionserkrankungen 1.3.8 Als Begleittherapie bei Chemo- und Strahlentherapien
- 1.4 Bioverfügbarkeit/Pharmakokinetik 1.5 Überdosierung
2. Die Vitamin-C-Hochdosistherapie in der Onkologie 2.1 Verbesserung der Lebensqualität 2.2 Chemotherapeutisches Potenzial 2.3 Studien
- 2.4 Literaturverzeichnis Übersicht
3. Bewertung der DGO
 1. 3.1 Die Pharmakokinetik von Vitamin C
 2. 3.2 Der zytotoxische Effekt von Vitamin C
 3. 3.3 Intravenös appliziertes Vitamin C als Zytostatikum
 4. 3.4 Weitere klinische Erfahrungen
 5. 3.5 Durchführung der hoch dosierten intravenösen Vitamin-C-Therapie

- 3.5.1 Übersicht
- 3.5.2 Serie von Hochdosis-Infusionen mit einer loco-regionalen Hyperthermie
- 6. 3.6 Diskussion
- 7. 3.7 Zusammenfassung
- 8. 3.8 Literatur zu den Ausführungen der DGO

1. Vitamin-C-Hochdosis-Infusionstherapie

Bei der Vitamin-C-Hochdosis-Infusionstherapie handelt es sich um eine Infusionskur, bei der über unterschiedlich lange Zeiträume hinweg zwei bis drei Mal in der Woche mit Natriumchlorid 0,9 Prozent verdünntes Vitamin C (Ascorbinsäure) infundiert werden. Damit soll ein bestehender Vitamin-C-Mangel ausgeglichen werden. Bei einer oralen Gabe von Vitamin C als Nahrungszusatz, Tabletten, Pulver oder Trinklösung bleiben die Plasmaspiegel durch das Resorptionsvermögen des Magen-Darmtrakts begrenzt, auch wenn kleine Mengen Vitamin C bereits von der Mundschleimhaut resorbiert werden. Durch die direkte, intravenöse Gabe werden deutlich höhere Vitamin-C-Plasmaspiegel erreicht.

1.1 Hintergrund

Der Mensch ist eine der wenigen Kreaturen auf dieser Erde, die das von ihr benötigte Vitamin C nicht selbst herstellen kann. Diese Entwicklung begann vor Millionen von Jahren. Damals war die Leber der Primaten noch in der Lage, ein Enzym zu entwickeln, das Zucker zu Vitamin C umwandelt. Bei der weiteren Entwicklung der Affen, Halbaffen, Menschenaffen und Menschen verlor die Leber jedoch diese Fähigkeit.

Auch Menschenaffen, Meerschweinchen, Flughunde, Fledermäuse, Regenbogenforellen, verschiedene Vögel und Insekten sind so genannte Defektmutanten, weil sie Vitamin C nicht selbst aus Glucose (Zucker) synthetisieren können. Wie wir Menschen sind auch sie auf eine Vitamin-C-Zufuhr durch die Nahrung angewiesen. Zum Vergleich: Alle anderen Säugetiere können täglich 100 mg Ascorbinsäure pro Kilo Körpergewicht produzieren - bei Stress sogar mehr.

Fehlt dem menschlichen Körper Vitamin C, kommt es zu einer gestörten Bindegewebssynthese, die Blutgefäße werden brüchig und bluten. Das Zahnfleisch entzündet sich, Zähne fallen aus, Wunden heilen nur noch sehr langsam. Bei Kleinkindern wird das Knochenwachstum gestört. Diese Krankheit nennt sich Skorbut (lat: scorbutus) und ist eine der am häufigsten bekannten Vitamin-Mangelerscheinungen. Wird kein Vitamin C zugeführt, endet Skorbut tödlich.

1.2 Geschichte der Vitamin-C-Hochdosis-Infusionstherapie

Auf die Idee, Vitamin C in Hochdosen zu geben, kam Nobelpreisträger Linus Pauling. Er behandelte sogenannte "austherapierte" Krebspatienten mit hohen Vitamin C Dosen, die er parenteral gab. Dabei stellte er fest, dass diese Patienten eine gute Lebensqualität hatten und länger lebten als vergleichbare Patienten, die kein Vitamin C erhielten.

Eine entsprechende Studie wurde in den frühen 1970-er Jahren an der Vale of Leven Hospital in Loch Lomonside, Schottland von Ewan Cameron, MB, ChB, durchgeführt. Cameron behandelte 100 fortgeschrittene Krebspatienten mit 10.000 Milligramm Gramm Vitamin C pro Tag. Der klinische Verlauf dieser Patienten wurde dann mit dem Krankheitsverlauf von 1.000 Patienten anderer Ärzte aus dem gleichen Krankenhaus verglichen. Das Ergebnis: Die mit Vitamin C behandelten Patienten lebten im Schnitt 300 Tage länger als ihre Vergleichspatienten. Dies wurde 1976 von der National Academy of Sciences mit Pauling als Co-Autor veröffentlicht.

Im Jahr 1979 erzielten zwei japanische Forscher in zwei Studien mit insgesamt 130 Krebspatienten ähnliche Ergebnisse.

Da es sich bei diesen Studien nicht um randomisierte Studien handelte, sondern mehr um Anwendungsbeobachtungen und Erfahrungsberichte, begann 1978 die Mayo Clinic mit einer prospektiven, kontrollierten Doppelblind-Studie, um die Beobachtungen von Pauling und Cameron zu testen. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 10 Gramm Vitamin C pro Tag - allerdings oral als Kapsel. Diese Studie zeigte insgesamt wenig Nutzen einer Vitamin C-Gabe, weshalb die Vitamin-C-Therapie insgesamt in Verruf geriet.

Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass bei einer oralen Gabe von Vitamin C das Resorptionsvermögen des Magen-Darmtrakts die Plasmaspiegel limitiert. Durch die direkte,

intravenöse Gabe werden deutlich höhere Vitamin-C-Plasmaspiegel erreicht. Sie sind für den Effekt der Hochdosis-Infusionstherapie verantwortlich.

1.3 Medizinische Einsatzgebiete

Vitamin-C-Hochdosisingaben haben ein breites Wirkspektrum. Die Infusionen werden von Ärzten, Heilpraktikern und Naturheilkundlern bei folgenden Beschwerden eingesetzt:

1.3.1 Chronische Entzündungen bzw. chronisch entzündliche Erkrankungen Beispiele: Arthritis, Allergien, Arteriosklerose und immer wiederkehrende Infektionen. Sie werden ebenso wie Tumore, die eine chronische Entzündungsreaktion unterhalten, nachweislich mit einem Vitamin-C-Mangel und oxidativem Stress in Verbindung gebracht.

1.3.2 Komorbiditäten chronischer Entzündungen, die mit oxidativem Stress einhergehen Beispiele: Abwehrschwäche, kardiovaskuläre Funktionsstörungen, Infektanfälligkeiten, Wundheilungsstörungen, Osteoporose (Knochenabbau), Depressionen und neurodegenerative Erkrankungen

1.3.3 Rheumatische Erkrankungen Beispiele: Rheumatoide Arthritis (RA) und juvenile Rheumatoide Arthritis

1.3.4 Entzündlich-allergische Atemwegserkrankungen Beispiele: Asthma oder allergische Rhinitis (Pollinosis)

1.3.5 Entzündliche Hauterkrankungen Beispiele: Atopische Dermatitis, Urtikaria (Nesselsucht) und Psoriasis (Schuppenflechte)

1.3.6 Kardiovaskuläre Erkrankungen Beispiele: Bluthochdruck, Arteriosklerose, Thrombose, Durchblutungsstörungen und Herzschwäche

1.3.7 Chronische Infektionserkrankungen (viral und bakteriell) Beispiele: Herpes zoster (Gürtelrose), chronische Hepatitis, Hepatitis C, Rhinosinusitis, Pneumonien, Chlamydien-Pneumonie, Borreliose, HI-Virusinfektionen, Lungentuberkulose, Parodontitis und Trypanosomeninfektionen

1.3.8 Begleittherapie bei Chemo- und Strahlentherapien.

1.4 Bioverfügbarkeit

Wie Studien belegen, sind für die wirkungsvolle Behandlung von Erkrankungen, die mit Entzündungen und oxidativem Stress einhergehen, hohe Vitamin-C-Konzentrationen im Blut erforderlich. Die parenterale Gabe von Vitamin C kann diese fehlende Konzentration schnell wiederherstellen, wohingegen die orale Bioverfügbarkeit von Vitamin C begrenzt ist. Es ist zwar möglich, durch extrem hohe orale Dosierungen die Blutspiegel anzuheben, allerdings liegen die so erzielten Werte noch immer deutlich unter den Vitamin-C-Plasmaspiegeln, die durch eine Infusion erreichbar sind.

Studien zur Bioverfügbarkeit von Vitamin C nach oraler und intravenöser Applikation, die vom National Health Institute (NIH) durchgeführt wurden, belegen, dass hohe Vitamin-C-Blutspiegel nur mittels Infusion möglich sind (Levine, Rumsey et al. 1999). Grund dafür ist die limitierte aktive Resorption im Dünndarm und die renale Clearance-Schwelle bei ca. 0,06 – 0,08 mM. Dies bewirkt, dass der Vitamin-C-Blutspiegel nach oraler Applikation, selbst von 18 Gramm und mehr, auf ca. 0,22 mM begrenzt ist (Levine, Rumsey et al. 1999). Mittels Infusion sind 10 bis 100-fach höhere Blutspiegel möglich.

Dies erklärt den wesentlichen Unterschied im Studiendesign von Cameron/Pauling und der Mayo Clinic, denn Cameron und Pauling infundierten Vitamin C, wohingegen in der Mayo Clinic nur oral supplementiert wurde. Wissenschaftler des NIH forderten deshalb die Rolle von Vitamin C in der Behandlung von Tumoren neu zu evaluieren (Padayatty, Sun et al. 2004).

Die durch die Infusionstherapie erreichten Blutspiegel bleiben für 1,5 bis 2,5 Stunden bestehen, bevor das Vitamin C verstoffwechselt und über die Nieren wieder ausgeschieden wird.

Bei einer Hochdosis-Infusion verbraucht die Wirkstoffaufnahme keine Energie und kann im Akutfall schnell wirken.

1.5 Überdosierung

Für Vitamin C ist die Hypervitaminose, wie sie beispielsweise bei Vitamin A vorkommen kann, sehr

selten, da der Körper einen Überschuss an Ascorbinsäure wieder über die Nieren ausscheidet. Vorsichtsmaßnahmen sind nur bei Menschen zu beachten, die dazu neigen, Nierensteine zu bilden.

2 Die Vitamin-C-Hochdosistherapie in der Onkologie

Seit 10 Jahren wird nicht nur das chemotherapeutische Potential von Vitamin C untersucht, sondern auch die Effekte auf die Lebensqualität, denn Studien zur Versorgungslage bei Tumorpatienten zeigen, dass diese Patientengruppe sehr häufig unter Vitamin-C-Mangelzuständen leidet (Chevion, Or et al. 1999; Abou-Seif, Rabia et al. 2000; Al-Gayyar, Eissa et al. 2007; Neyestani, Fereydouni et al. 2007; Surapaneni and Ramana 2007; Esme, Cemek et al. 2008; Mahdavi, Faramarzi et al. 2009; Sakhi, Russnes et al. 2009; Tsai, Lin et al. 2009).

Besonders gravierend sind die Defizite bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren (Marcus, Petrylak et al. 1991; Mahdavi, Faramarzi et al. 2009; Shah, Patel et al. 2009). Zudem korrelieren niedrige Vitamin-C-Plasmaspiegel bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren mit einer schlechteren Lebensqualität und Überlebensprognose (Mayland, Bennett et al. 2005).

Ein Vitamin-C-Mangel sowie andere Marker für oxidativen Stress korrelieren auch mit der Tumorprogression: Je niedriger die Vitamin-C-Spiegel, desto höher die Tumormarker (PSA) bei Prostatakarzinom-Patienten (Akinloye, Adaramoye et al. 2009) oder das Grading bei Blasenkarzinom-Patienten (Yalcin, Karatas et al. 2004). Eine aktuelle Metanalyse untersuchte die Effekte einer post-Diagnose beginnenden Vitamin-C-Einnahme auf die Überlebenszeit bei Brustkrebspatientinnen und fand eine signifikante Assoziation mit der Gesamt- und Brustkrebsmortalität (Harris, Orsini et al. 2014).

Die Bandbreite an publizierten klinischen Studien und retropektiven Datenerhebungen machen deutlich, dass die Vitamin-C-Hochdosis-Infusionstherapie bei Krebspatienten vornehmlich mit zwei therapeutischen Zielen verwendet wird: zur Verbesserung der Lebensqualität und als Substanz mit chemotherapeutischem Potential. Grund hierfür ist die differenzierte Wirkung von Vitamin C in hohen Dosen auf gesundes und tumoröses Gewebe: antioxidativ auf gesunde, pro-oxidativ auf maligne Zellen.

2.1 Verbesserung der Lebensqualität

Vitamin C ist eines der wichtigsten physiologischen Antioxidantien im Blut und Gewebe und wichtiger enzymatischer Ko-Faktor (Kollagen-, Carnithin-, Neuropeptid- und Neurotransmittersynthese) mit besonderer Relevanz für die Wundheilung und die Immun- und Nervenfunktion.

Ein Vitamin-C-Mangel ist gleichbedeutend mit einer pro-oxidativen und damit auch pro-entzündlichen Stoffwechselsituation. Viele Beschwerden bei Tumorpatienten sind, unabhängig von der Tumorentität, auf oxidativen Stress und Entzündungen zurückzuführen. Entzündungsmarker sind mittlerweile sogar zu wichtigen Prognosefaktoren geworden.

Eine randomisierte Phase-I/IIa-Studie sowie drei Beobachtungsstudien bzw. klinische Studien belegen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bzw. eine Reduktion von tumor- und therapieinduzierten Beschwerden nach hochdosierten Vitamin-C-Infusionen, evaluiert mittels EORTC-QLQ 30, ECOG, Karnofsky, CTCAEv3 u.a. (Yeom, Jung et al. 2007; Vollbracht, Schneider et al. 2011; Takahashi, Mizuno et al. 2012; Ma, Chapman et al. 2014). Insbesondere Gewebe, die empfindlich auf oxidativen Stress reagieren, wie die Schleimhäute Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust) und das Nervengewebe (Fatigue, Depressionen, Schlafstörungen) profitieren von der hochdosierten Infusion mit dem physiologischen Antioxidans Vitamin C (Yeom, Jung et al. 2007; Vollbracht, Schneider et al. 2011; Takahashi, Mizuno et al. 2012).

Verantwortlich für die positiven Effekte der Vitamin-C-Hochdosis-Infusionstherapie auf die Lebensqualität sind vor allem zwei Aspekte. So behebt die Infusionstherapie schnell Vitamin-C-Mangelzustände und stellt Vitamin C als Ko-Faktor wichtiger enzymatischer Reaktionen zur Verfügung. Zudem wirken Vitamin-C-Infusionen wirken anti-oxidativ und anti-entzündlich (Du, Yuan et al. 2003; Ichim, Minev et al. 2011; Mikirova, Casciari et al. 2012; Mikirova, Rogers et al. 2012; Mikirova, Casciari et al. 2013).

2.2 Chemotherapeutisches Potential

Vitamin C zeigt in präklinischen Modellen eine dosisabhängige, selektiv tumor-zytotoxische Wirkung, wobei die Chemosensitivität der verwendeten Tumoren gegenüber Vitamin C unterschiedlich ausgeprägt ist. Der EC50-Wert liegt meist unterhalb von 10mM (Chen, Espey et al. 2005; Verrax and Calderon 2009), häufig sogar < 3 mM (Espey, Chen et al. 2011; Ma, Chapman et

al. 2014). Bei einer Untersuchung von 43 Tumoren und 5 normalen Zelllinien, die für 2 Stunden Vitamin-C-Konzentrationen bis 20 mM ausgesetzt wurden, lag der EC50 von 75 % der Tumorzellen unterhalb von 10mM, wogegen keine Zytotoxizität gegenüber normalen Zellen beobachtet wurde (Chen, Espey et al. 2008). Entscheidend ist die selektive Wirkung, denn Vitamin C wirkte in mehreren Studien nicht toxisch auf nicht-tumoröse Zelllinien (Chen, Espey et al. 2005; Chen, Espey et al. 2007; Chen, Espey et al. 2008; Ma, Chapman et al. 2014).

Die selektive tumor-zytotoxische Wirkung wird durch tierexperimentelle Xenograft-Modelle mit parenteralen (meist intraperitonealen) Vitamin-C-Gaben von 100 mg (Belin, Kaya et al. 2009), 500 mg (Casciari, Riordan et al. 2005), 1000 mg (Belin, Kaya et al. 2009; Verrax and Calderon 2009) und 4000 mg/kg Körpergewicht (Chen, Espey et al. 2008; Du, Martin et al. 2010; Pollard, Levine et al. 2010; Chen, Stone et al. 2011; Espey, Chen et al. 2011; Ma, Chapman et al. 2014) bestätigt.

Wichtig in diesem Zusammenhang sind weitere präklinische Beobachtungen:

- Vitamin C zeigt in Kombination mit unterschiedlichen Zytostatika synergistische oder additive Effekte (Kurbacher, Wagner et al. 1996; Fromberg, Gutsch et al. 2011). Diese Effekte werden unabhängig vom Phänotyp des Tumors und Resistenzen beobachtet (Espey, Chen et al. 2011).
- Vitamin C reduziert die Anzahl an Metastasen und senkt die bei Tumoren erhöhte Expression von Angiogenese- und Metastasierungs-relevanten Faktoren wie endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) und Matrixmetalloproteinase-2 (MMP2) (Chen, Espey et al. 2008; Belin, Kaya et al. 2009; Pollard, Levine et al. 2010; Cha, Roomi et al. 2011; Cha, Roomi et al. 2013).

Aktuell liegen drei Phase-I/IIa-Studien vor, die in Zusammenarbeit mit dem National Institute of Health (NIH) in Bethesda (USA) die Effekte hochdosierter Vitamin-C-Infusionen adjuvant zur Standardtherapie bei fortgeschrittenen Tumoren untersucht haben (Monti, Mitchell et al. 2012; Welsh, Wagner et al. 2013; Ma, Chapman et al. 2014). Obwohl die primären Studienparameter Verfügbarkeit und Sicherheit hochdosierter Vitamin-C-Infusionen in Kombination mit Standardzytostatika waren, wurde in den Studien zusätzlich auch die Ansprechrate durch validierte Verfahren wie CT-ermittelter Tumorgroße und RECIST-Kriterien bestimmt und die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) sowie die Gesamtüberlebenszeit (OS) ermittelt.

Sowohl PFS als auch OS waren in der Studie bei Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem Pankreaskarzinom Stadium IV im Vergleich zu Studien mit alleiniger Standardtherapie deutlich verbessert. In der randomisierten Phase-I/IIa-Studie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls deutlich verbesserte PFS- und OS-Zeiten. Obwohl diese Studien in Bezug auf die Größe des Patientenkollektivs zu klein aufgestellt waren, um statistische Aussagen in Bezug auf PFS und OS treffen zu können, liefern sie in Kombination mit vorangegangenen präklinischen, kontrollierten Studien klare Belege für eine synergistische Wirkung adjuvanter hochdosierter Vitamin-C-Infusionen.

2.3 Studien

Eine prospektive Studie bei 39 Krebspatienten im Endstadium ohne weitere Chemotherapie beobachtete die Veränderung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) durch Vitamin-C-Infusionen (2-mal tgl. 10 g für eine Woche). Nach einwöchiger Therapie verbesserte sich der Gesundheits-Score signifikant von 36±18 auf 55±16 (p=0.001). Auf der funktionalen Skala berichteten die Patienten von signifikanten Verbesserungen in Bezug auf physische, emotionale und kognitive Funktionen (p<0.05). Symptomatisch gaben die Patienten einen geringeren Score für Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerz und Appetitverlust an (p<0.005), (Yeom, Jung et al. 2007).

Eine retrospektive, multizentrische, epidemiologische Kohortenstudie untersuchte die Effekte von Vitamin-C-Infusionen auf das Auftreten und die Schwere von tumor- und therapiebedingten Beschwerden bei Brustkrebspatientinnen (UICC-Stadien IIa bis IIIb). Von den 125 dokumentierten Patientinnen erhielten 53 Patientinnen zusätzlich zur konventionellen Standardtherapie 7,5 g Vitamin C intravenös für mindestens vier Wochen. Die Gesamtauswertung über alle Symptome zeigte, dass die Beschwerden während der Standardtherapie um 37 % und während der Nachsorge um 53 % reduziert waren. Signifikante Verbesserungen konnten insbesondere bei Übelkeit, Appetitverlust, Müdigkeit/Fatigue, Depressionen, Schlafstörungen, Schwindel und Blutungsneigung dokumentiert werden. Die komplementäre Behandlung von Brustkrebspatientinnen mit hochdosierten Vitamin-C-Infusionen war gut verträglich und führte zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, die auch mittels ECOG-Leistungsstatus und Karnofsky-Index erfasst wurde (Vollbracht, Schneider et al. 2011).

Eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie untersuchte in Japan bei 60 Patienten mit größtenteils metastasierten soliden Karzinomen die Effekte einer 4-wöchigen Vitamin-C-Hochdosis-Infusionstherapie mittels EORTC QLQ C30. Die Patienten erhielten zweimal

wöchentlich in ansteigenden Dosierungen (15-100g) Vitamin C, um Blutspiegel von 350-400mg/l zu erzielen. Die mediane Vitamin-C-Dosis nach 4 Wochen lag bei 50g. Der Gesundheitsscore verbesserte sich signifikant von 44.6 +/- 27.8 auf 53.2 +/- 26.5 ($p < 0.05$) nach 2 Wochen und auf 61.4 +/- 24.3 ($p < 0.01$) nach 4 Wochen. In der Symptomenskala verbesserten sich insbesondere die am häufigsten vorkommenden Beschwerden: Fatigue und Schlafstörungen. Der Fatigue-Score sank nach 2 Wochen signifikant von 42.4 +/- 28.7 auf 31.8 +/- 25.3 ($p < 0.01$) und nach 4 weiteren Wochen auf 28.4 +/- 25.7 ($p < 0.01$). Auch Schlafstörungen, Schmerzen und Obstipation besserten sich signifikant ($p < 0.05$) (Takahashi, Mizuno et al. 2012)

Eine randomisierte Phase-I/IIa-Studie bei 27 Patientinnen mit diagnostiziertem Ovarialkarzinom Stadium III oder IV untersuchte sowohl die Sicherheit und Vergleichbarkeit der Kombination von Zytostatika (Carboplatin und Paclitaxel) mit Vitamin-C-Infusionen als auch die Effekte auf die Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen (CTCAEv3). Zusätzlich wurden die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) sowie die Gesamtüberlebenszeit (OS) ermittelt. Jeweils die Hälfte der Patientinnen erhielt entweder nur die Standardtherapie mit Carboplatin und Paclitaxel für ein halbes Jahr oder adjuvant zusätzlich 2-mal wöchentlich hochdosierte Vitamin-C-Infusionen von 75 oder 100 g (ansteigende Dosierungen, beginnend bei 15 g, um Plasmaspiegel von > 20 mM zu erzielen) für ein Jahr. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch Vitamin C. Nebenwirkungen mit Toxizitätsgrad 1 oder 2 traten in der Vitamin-C-Gruppe deutlich seltener auf. Die durchschnittliche progressionsfreie Zeit war in der Vitamin-C-Gruppe um 8,75 Monate verlängert. Die Gesamtüberlebenszeit zeigte tendenziell eine Verlängerung in der Vitamin-C-Gruppe. Für statistische Aussagen zur progressionsfreien und gesamten Überlebenszeit war das Patientenkollektiv allerdings zu klein (Ma, Chapman et al. 2014).

Eine Phase-I-Studie untersuchte bei 14 Patienten mit metastasiertem Pankreas-Karzinom Stadium IV die Effekte einer 8-wöchigen Therapie mit Gemcitabin, Erlotinib und Vitamin-C-Infusionen (3-mal wöchentlich 50, 75 oder 100 g). Zwei Patienten brachen die Studie ab, weil es zu aufwendig war, die Klinik zu erreichen, drei Patienten starben aufgrund der schnellen Tumorprogression. Die Vergleichbarkeit der Vitamin-C-Infusionen war gut. Acht der neun vollständig behandelten Patienten zeigten eine Reduktion der Tumorgroße im CT, ein Patient zeigte keine Veränderung. Nach RECIST1.0-Kriterien zeigten sieben Patienten eine stabile Erkrankung und fünf Patienten einen progressiven Verlauf. Die Autoren weisen darauf hin, dass die positiven Effekte von Vitamin C auf die Tumorreduktion, im Vergleich zu Studien mit alleiniger Chemotherapie, unterbewertet werden, da nach RECIST-Kriterien auch ein Tumorwachstum bis zu 19% noch als stabile Erkrankung bewertet wird (Monti, Mitchell et al. 2012).

Eine weitere Phase-I-Studie bei elf Patienten mit metastasiertem oder rezidiviertem inoperablem Pankreaskarzinom Stadium IV untersuchte ebenfalls die Kombination von Gemcitabin und Vitamin-C-Infusionen in ansteigenden Dosierungen von 15-125 g Vitamin C zweimal wöchentlich, um Vitamin-C-Plasmaspiegel von > 20 mM zu erzielen. Im Gegensatz zur ersten Studie wurde die Therapie bis zur Progression fortgesetzt. Zwei der elf Patienten konnten den ersten 4-Wochen-Zyklus aufgrund der schnellen Progression und der Notwendigkeit einer Palliativbehandlung nicht fortsetzen. Die Daten von neun Patienten wurden ausgewertet. Es traten keine Vitamin-C-bedingten dosislimitierenden oder schwerwiegenden Nebenwirkungen (SAE) auf. Sechs der neun Patienten konnten ihren Performance-Status halten bzw. verbessern. Der Gewichtsverlust innerhalb von sechs Monaten lag bei 5,3 +/- 1,6 kg. Marker für oxidativen Stress (F2-Isoprostane) nahmen nach der Infusion im Blut ab. Die progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 26 Wochen (Vergleichsstudien ohne Vitamin C geben nur 9 Wochen an) und die mittlere Überlebenszeit bei 13 Monaten (OS in Vergleichsstudien ohne Vitamin C liegt bei nur 6 Monaten) (Welsh, Wagner et al. 2013).

An der Universität Marburg wurde eine in-Vitro-Studie mit PASCOBIN durchgeführt, die zeigt, dass Vitamin C die Wirkung der verschiedenen Zytostatika/Chemotherapeutika unterstützt (Froemberg et al 2010). Dies konnte auch schon in anderen einzelnen Studien für diverse Zytostatika/Chemotherapeutika gezeigt werden.

2.4 LiteraturverzeichnisÜbersicht

Online documents at: www.cancer.org

Abdel-Latif MM, Raouf AA, Sabra K, Kelleher D, Reynolds JV. Vitamin C enhances

chemosensitization of esophageal cancer cells in vitro. *Journal of chemotherapy*. 2005;17(5):539-49. Epub 2005/12/06.

Abou-Seif, M. A., A. Rabia, et al. (2000). "Antioxidant status, erythrocyte membrane lipid peroxidation and osmotic fragility in malignant lymphoma patients."

Abrahamian, V., et. al.: "Ascorbic acid requirements in hospital patients", *JPEN*, 7, 5, 465-8, 1983

Akinloye, O., O. Adaramoye, et al. (2009). "Changes in antioxidant status and lipid peroxidation in Nigerian patients with prostate carcinoma." *Pol Arch Med Wewn* 119(9): 526-532.

Al-Gayyar, M. M., L. A. Eissa, et al. (2007). "Measurements of oxidative stress status and antioxidant activity in chronic leukaemia patients." *J Pharm Pharmacol* 59(3): 409-417.

Anderson, R., 1981: „Ascorbic Acid and immune functions: Mechanism of immunostimulation in Vitamin C“. ed. By Counsell, J.N. and Hornig, d.H. 249 – 272, New Jersey, Applied Science Publishers, Block, G.

Anthony, H.M. et. al, "Vitamin C status of lung cancer patients", *Brit J. Ca*, 46, 354-9, 1982

Auer BL, Auer D, Rodgers AL. Relative hyperoxaluria, crystalluria and haematuria after megadose ingestion of vitamin C. *European journal of clinical investigation*. 1998;28(9):695-700. Epub 1998/10/10.

Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, et al. Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. *Annals of internal medicine*. 1998;129(11):932-9. Epub 1998/12/29.

Belin, S., F. Kaya, et al. (2009). "Antiproliferative effect of ascorbic acid is associated with the inhibition of genes necessary to cell cycle progression." *PLoS One* 4(2): e4409.

Bright-See, E. et. al.: "Modulation and Meditation of Cancer by Vitamins", Seite 95, Karger, Basel, 1983

Canavese C, Petrarulo M, Massarenti P, Berutti S, Fenoglio R, Pauletto D, et al. Long-term, low-dose, intravenous vitamin C leads to plasma calcium oxalate supersaturation in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(3):540-9. Epub 2005/03/09.

Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proceeding of the National Academy of Sciences* 73:3685-3689, 1976.

Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proceeding of the National Academy of Sciences* 75:4538-4542, 1978.

Campbell GD, Jr., Steinberg MH, Bower JD. Letter: Ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency. *Annals of internal medicine*. 1975;82(6):810. Epub 1975/06/11.

Casciari JJ, Riordan NH, Schmidt TL, Meng XL, Jackson JA, Riordan HD. Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid, and other antioxidants in hollow fibre in vitro tumours. *British journal of cancer*. 2001;84(11):1544-50. Epub 2001/06/01.

Casciari, J. J., H. D. Riordan, et al. (2005). "Effects of high dose ascorbate administration on L-10 tumor growth in guinea pigs." *P R Health Sci J* 24(2): 145-150.

Cha, J., M. W. Roomi, et al. (2011). "Ascorbate depletion increases growth and metastasis of melanoma cells in vitamin C deficient mice." *Exp Oncol* 33(4): 226-230.

Cha, J., M. W. Roomi, et al. (2013). "Ascorbate supplementation inhibits growth and metastasis of B16FO melanoma and 4T1 breast cancer cells in vitamin C-deficient mice." *Int J Oncol* 42(1): 55-64.

Chen, Q., M. G. Espey, et al. (2005). "Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: Action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(38):13604-9. Epub 2005/09/15.

Chen Q, Espey MG, Sun AY, Lee JH, Krishna MC, Shacter E, et al. Ascorbate in pharmacologic

concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2007;104(21):8749-54. Epub 2007/05/16.

Chen, Q., M. G. Espey, et al. (2007). "Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo." Proc Natl Acad Sci U S A.

Chen, Q., M. G. Espey, et al. (2008). "Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008;105(32):11105-9. Epub 2008/08/06.

Chen P, Yu J, Chalmers B, Drisko J, Yang J, Li B, et al. Pharmacological ascorbate induces cytotoxicity in prostate cancer cells through ATP depletion and induction of autophagy. Anti-cancer drugs. 2012;23(4):437-44. Epub 2011/12/30.

Chen P, Stone J, Sullivan G, Drisko JA, Chen Q. Anti-cancer effect of pharmacologic ascorbate and its interaction with supplementary parenteral glutathione in preclinical cancer models. Free radical biology & medicine. 2011;51(3):681-7. Epub 2011/06/16.

Chen P, Chalmers B, Drisko J, Chen Q. Pharmacologic Ascorbate Synergizes with Gemcitabine in Pre-Clinical Models of Pancreatic Cancer 8th Annual Conference of the Society for Integrative Oncology; November 9-12, 2011; Cleveland, Ohio 2011.

Cheraskin, E.: "Scurvy in cancer patients?" J. Altern. Med. 18-23, Feb. 1986

Chevion, S., R. Or, et al. (1999). "The antioxidant status of patients subjected to total body irradiation." Biochem Mol Biol Int 47(6): 1019-1027.

Clementson, C.A.: „Histamine and ascorbic acid in human blood“. J. Nutr. 110(4): 662-68, 1980

Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of the intake of vitamins C and B6, and the risk of kidney stones in men. The Journal of urology. 1996;155(6):1847-51. Epub 1996/06/01.

Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 1999;10(4):840-5. Epub 1999/04/15.

Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ. The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. Journal of the American College of Nutrition. 2003;22(2):118-23. Epub 2003/04/04.

Drisko J. Intravenous Vitamin C and Other IV Therapies in Cancer Care. Confronting Cancer as a Chronic Disease: Primary Care Takes a 360-degree May 20-23, 2010; San Diego, California 2010.

Du J, Martin SM, Levine M, Wagner BA, Buettner GR, Wang SH, et al. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2010;16(2):509-20. Epub 2010/01/14.

Du, W. D., Z. R. Yuan, et al. (2003). "Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms." World J Gastroenterol 9(11): 2565-2569.

Duconge J, Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ, Jackson JA, Warnock W, Riordan NH. Pharmacokinetics of vitamin C: insights into the oral and intravenous administration of ascorbate. Puerto Rico health sciences journal. 2008;27(1):7-19. Epub 2008/05/03.

Englard, S., Steifter, S.: „The biochemical functions of Ascorbic Acid“. Ann. Rev. Nutr. 1986, 365-406

Esme, H., M. Cemek, et al. (2008). "High levels of oxidative stress in patients with advanced lung cancer." Respirology 13(1): 112-116.

Espey, M. G., P. Chen, et al. (2011). "Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer." Free Radic Biol Med 50(11): 1610-1619.

Fromberg A, Gutsch D, Schulze D, Vollbracht C, Weiss G, Czubyko F, et al. Ascorbate exerts anti-proliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells towards cytostatic drugs. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2011;67(5):1157-66. Epub 2010/08/10.

- Fujimoto, J., Mori, T., Takai, S.: Amelioration of pulmonary toxicity of bleomycin by free scavengers. *Gan To Kagaku Ryoko* 1990;17:946-949
- Harris, H. R., N. Orsini, et al. (2014). "Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis." *Eur J Cancer* 50(7): 1223-1231.
- Heaney ML, Gardner JR, Karasavvas N, Golde DW, Scheinberg DA, Smith EA, et al. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer research*. 2008;68(19):8031-8. Epub 2008/10/03.
- Hoffer, A., Pauling, L.: "Hardin Jones biostatistical analysis of mortality data of cancer patients", *J. Orthomolecular Med*, 5:3:143-154, 1990
- Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, Melnychuk D, Padayatty SJ, Rosadiuk K, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(11):1969-74. Epub 2008/06/12.
- Ichim, T. E., B. Miney, et al. (2011). "Intravenous ascorbic acid to prevent and treat cancer-associated sepsis?" *J Transl Med* 9: 25.
- Jaakkola, K. et. al: "Treatment with antioxidant and other nutrients in combination with chemotherapie and irradiation in patients with small-cell lung cancer", *Anticancer Research* 12, Seite 599 ff 1992
- Klenner, F.R.: Observation on the dose and administration of ascorbic acid when employed beyond the range of a vitamin in human pathophysiology. *J Applied Nutr*. 1971;23:61-88
- Kurbacher CM, Wagner U, Köster B, Andreotti PE, Krebs D, Bruckner HW. Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer letters*. 1996;103(2):183-9. Epub 1996/06/05.
- Labriola, D., Livingston, R.: „Possible interactions between dietary antioxidants and chemotherapy“. *Oncology*. 1999;13:1003–1012.
- Lawton JM, Conway LT, Crosson JT, Smith CL, Abraham PA. Acute oxalate nephropathy after massive ascorbic acid administration. *Archives of internal medicine*. 1985;145(5):950-1. Epub 1985/05/01.
- Lamm, D.L., et al: "Megadose vitamin in bladder cancer: a double blind klinikal trial". *J. Urol* 151:21-26, 1994
- Lee YJ, Shacter E. Oxidative stress inhibits apoptosis in human lymphoma cells. *The Journal of biological chemistry*. 1999;274(28):19792-8. Epub 1999/07/03.
- Lesperance ML, Olivotto IA et al.: Frauen mit Brustkrebs, die Vitamin C, Selen, Co-Enzym Q10 und Zink bekommen haben, hatten höhere Überlebensraten. *Breast Cancer Res Treat*. 2002; 76: 137-143
- Levine, M., S. C. Rumsey, et al. (1999). "Criteria and recommendations for vitamin C intake." *Jama* 281(15): 1415-1423.
- Levine M, Espey MG, Chen Q. Losing and finding a way at C: new promise for pharmacologic ascorbate in cancer treatment. *Free radical biology & medicine*. 2009;47(1):27-9. Epub 2009/04/14.
- Lieberman, S.: Intravenous Vitamin C Therapy. *Alternative & Complementary Therapies* April 2005; 52-62
- Ma Y, Drisko J, Polireddy K, Chen Q. Synergistic Effects of Ascorbate with Carboplatin against Human Ovarian Cancer In Vitro and In Vivo 8th Annual Conference of the Society for Integrative Oncology; November 9-12, 2011; Cleveland, Ohio 2011.
- Ma, Y., J. Chapman, et al. (2014). "High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy." *Sci Transl Med* 6(222): 222ra218.
- Macready, N.: „Vitamins associated with lower colon-cancer risk“. *Lancet*. 1997;350:1452.
- Mahdavi, R., E. Faramarzi, et al. (2009). "Evaluation of oxidative stress, antioxidant status and serum vitamin C levels in cancer patients." *Biol Trace Elem Res* 130(1): 1-6.
- Marcus, S. L., D. P. Petrylak, et al. (1991). "Hypovitaminosis C in patients treated with high-dose interleukin 2 and lymphokine-activated killer cells." *Am J Clin Nutr* 54(6 Suppl): 1292S-1297S.

- Mashour S, Turner JF, Jr., Merrell R. Acute renal failure, oxalosis, and vitamin C supplementation: a case report and review of the literature. *Chest*. 2000;118(2):561-3. Epub 2000/08/11.
- Mayland, C. R., M. I. Bennett, et al. (2005). "Vitamin C deficiency in cancer patients." *Palliat Med* 19(1): 17-20.
- McAllister CJ, Scowden EB, Dewberry FL, Richman A. Renal failure secondary to massive infusion of vitamin C. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1984;252(13):1684. Epub 1984/10/05.
- Mikirova, N., J. Casciari, et al. (2013). "Clinical experience with intravenous administration of ascorbic acid: achievable levels in blood for different states of inflammation and disease in cancer patients." *J Transl Med* 11(1): 191.
- Mikirova, N., J. Casciari, et al. (2012). "Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients." *J Transl Med* 10: 189.
- Mikirova, N., A. Rogers, et al. (2012). "Effect of high dose intravenous ascorbic acid on the level of inflammation in patients with rheumatoid arthritis." *Modern Research in Inflammation* 1(2): 26-32.
- Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, Littman S, Zabrecky G, Yeo CJ, et al. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PloS one*. 2012;7(1):e29794. Epub 2012/01/25.
- Murata A, Morishige F, Yamaguchi H. Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. Supplement 23:101-113, 1982.
- Neyestani, T. R., Z. Fereydouni, et al. (2007). "Vitamin C status in Iranian children with acute lymphoblastic leukemia: evidence for increased utilization." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45(1): 141-144.
- Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American College of Nutrition*. 2003;22(1):18-35. Epub 2003/02/06.
- Padayatty, S. J., H. Sun, et al. (2004). "Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use." *Ann Intern Med* 140(7): 533-537.
- Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Annals of internal medicine*. 2004;140(7):533-7. Epub 2004/04/08.
- Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, Hoffer LJ, Levine M. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2006;174(7):937-42. Epub 2006/03/29.
- Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q, Espey MG, Drisko J, Levine M. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PloS one*. 2010;5(7):e11414. Epub 2010/07/16.
- Park, C.H., Amare, M., Savin, M.A., Hoogstraten, B.: Growth suppression of human leukemic cells in vitro by ascorbic acid. *Cancer Res* 1980;40:1062-1065
- Pathak, A.K., Bhutani, M., Gulera, R., et al.: Chemotherapy alone versus chemotherapy plus high dose multiple antioxidants in patients with advanced non small cell lung cancer. *J Amer Coll Nutr* 2005;24:16-21
- Pollard, H. B., M. A. Levine, et al. (2010). "Pharmacological ascorbic acid suppresses syngeneic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer." *In Vivo* 24(3): 249-255.
- Qi Chen et al. „PNAS“ (2005) Vol. 02, 3 :13604-13609
- Prased, K.N.: Multiple dietary antioxidants enhance the efficacy of standard and experimental cancer therapies and decrease their toxicity. *Integrative Cancer Ther*.2004; 3:310-322
- Rees DC, Kelsey H, Richards JD. Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bmj*. 1993;306(6881):841-2. Epub 1993/03/27.
- Riordan HD, Jackson JA, Riordan NH, Schultz M. High-dose intravenous vitamin C in the

treatment of a patient with renal cell carcinoma of the kidney. *Journal of Orthomolecular Medicine*. 1998;13:72-3.

Riordan NH, Riordan HD, Casciari JP: Clinical and experimental experiences with intravenous vitamin C. *J Orthomol Med* 2000; 5: 201 -213.

Riordan, H.D., Huminghake, R.B., Riordan, N.H. et al.: Intravenous ascorbic. Protocol for its application and use. *Puerto Rico Health Sci J* 2003;22:287-290

Riordan HD, Casciari JJ, Gonzalez MJ, Riordan NH, Miranda-Massari JR, Taylor P, et al. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *Puerto Rico health sciences journal*. 2005;24(4):269-76. Epub 2006/03/31.

Robitaille L, Mamer OA, Miller WH, Jr., Levine M, Assouline S, Melnychuk D, et al. Oxalic acid excretion after intravenous ascorbic acid administration. *Metabolism: clinical and experimental*. 2009;58(2):263-9. Epub 2009/01/22.

Sakhi, A. K., K. M. Russnes, et al. (2009). "Pre-radiotherapy plasma carotenoids and markers of oxidative stress are associated with survival in head and neck squamous cell carcinoma patients: a prospective study." *BMC Cancer* 9: 458.

Shah, F. D., J. B. Patel, et al. (2009). "Evaluation of plasma non-enzymatic antioxidants in breast cancer etiology." *Asian Pac J Cancer Prev* 10(1): 91-96.

Shahrbanoo K, Taziki O. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with anemia and hyperferritinemia. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2008;19(6):933-6. Epub 2008/11/01.

Sethi, V.S. et. al.: "In Modulation and Mediation of Cancer by Vitamins", Seite 270, Karger, Basel, 1983

Shinozaki et al (2011) "Ascorbic Acid Enhances Radiation-induced Apoptosis in an HL60 Human Leukemia Cell Line" *J. Radiat. Res.*, 52, 229–237

Sullivan G, Chen Q, Chen P, Chapman J, Levine M, Drisko J. Prospective Randomized Phase I/IIa Pilot Trial to Assess Safety and Benefit Administering High-Dose Intravenous Ascorbate in Combination with Chemotherapy in Newly Diagnosed Advanced Stage III or Stage IV Ovarian Cancer. 8th Annual Conference of the Society for Integrative Oncology; November 9-12, 2011; Cleveland, Ohio 2011.

Surapaneni, K. M. and V. Ramana (2007). "Erythrocyte ascorbic acid and plasma vitamin E status in patients with carcinoma of prostate." *Indian J Physiol Pharmacol* 51(2): 199-202.

Takahashi, H., H. Mizuno, et al. (2012). "High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients." *Personalized Medicine Universe* 1: 49-53.

Tsai, S. M., S. K. Lin, et al. (2009). "Evaluation of redox statuses in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma." *Ann Clin Biochem* 46(Pt 5): 394-400.

Verrax, J. and P. B. Calderon (2009). "Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects." *Free Radic Biol Med* 47(1): 32-40. Epub 2009/03/04.

Vollbracht, C., B. Schneider, et al. (2011). "Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany." *In vivo*. 2011;25(6):983-90. Epub 2011/10/25.

Welsh, J. L., B. A. Wagner, et al. (2013). "Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial." *Cancer Chemother Pharmacol* 71(3): 765-775.

Weijl, N.I., Cleton, F.J., Osanto, S.: „Free radicals and antioxidants in chemotherapy-induced toxicity“. *Cancer Treat Rev*. 1997;23:209–240.

Yalcin, O., F. Karatas, et al. (2004). "The levels of glutathione peroxidase, vitamin A, E, C and lipid peroxidation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder." *BJU Int* 93(6): 863-866.

Yeom, C. H., G. C. Jung, et al. (2007). "Changes of Terminal Cancer Patients' Health-related Quality of Life after High Dose Vitamin C Administration." *Journal of Korean medical science*.

2007;22(1):7-11. Epub 2007/02/14.

Yeom et al 2006, "High dose concentration administration of ascorbic acid inhibits tumor growth in BALB/C mice implanted with sarcoma 180 cancer cells via the restriction of angiogenesis" Journal of Translational Medicine 2009, 7:70

3. Bewertung der DGO

Schwere Nebenwirkungen und potentielle Langzeitschäden an gesunden Geweben und Organen durch die konventionelle Krebstherapie (Operation, Strahlen- und Chemotherapie) bleiben ein unübersehbares Problem, das häufig die Therapie limitiert oder sie wegen Unverträglichkeit gar unmöglich macht.

Die Frage, ob man Antioxidantien während der Strahlen- und Chemotherapie einsetzen sollte, wird nach wie vor diskutiert. Seit mehr als 30 Jahren zeigen Forschungen an Tier und Mensch, dass Antioxidantien die Nebenwirkungen aggressiver Tumortherapien reduzieren und den Killing-Effekt der jeweiligen Therapie erhalten können. Synthetische Antioxidantien wie Amifostin sind zur Reduktion von Nebenwirkungen als Begleittherapie zugelassen.

Es gibt eine Reihe von Studien, die zeigen, dass Antioxidantien die Krebs hemmende Wirkung von Zytostatika verstärken, was darauf hinweist, dass es nicht nur der anti-oxidative Effekt ist, der für den erhöhten therapeutischen Effekt verantwortlich ist (2-9) Jedoch werden von anderer Seite immer wieder ernsthafte Bedenken gegen eine niedrig dosierte anti-oxidative Therapie in Kombination mit Chemo- und Strahlentherapie erhoben (2, 8).

PRASAD et al. zeigten in ihren in vitro und in vivo Versuchen, dass ähnlich wie normale Zellen auch Tumorzellen eine bestimmte Menge an Mikromolekülen benötigen, um richtig zu gedeihen und wachsen können. Niedrige Dosen von anti-oxidativen Supplementen, wie sie von manchen Fachgesellschaften empfohlen werden, können das Krebswachstum fördern, wie dies z.B. für Beta-Carotin gezeigt werden konnte, während höhere Dosen (etwa die 10-fache Dosis der üblichen Empfehlungen) einen Tumor-Killing-Effekt in Synergie mit der Chemo- und Strahlentherapie entfalten.

PRASAD et al. konnten weiterhin zeigen, dass in dieser Konstellation auch die Nebenwirkungsraten herabgesetzt werden. Als Rationale dafür wird angenommen, dass normale Zellen über eine intakte Membran verfügen und die Menge an Antioxidantien, die in die Zelle geht, eng kontrollieren. Dies erklärt auch teilweise, warum hoch dosierte Antioxidantien gesunden Zellen nicht schaden und sie vielmehr vor den aggressiven und zerstörenden Angriffen von Chemotherapie und Strahlentherapie schützen (2).

Krebszellen dagegen haben lecke Membranen, die es erlauben, dass große Mengen an Antioxidantien in die Krebszelle eingeschleust werden können, die dann für die Krebszellen letal sind (7, 10, 11). Krebszellen reagieren auf die von hohen Dosen Vitamin C gebildeten Prooxidationsprodukte wie Wasserstoffperoxid besonders empfindlich, weil ihnen die Enzyme Katalase und Superoxiddismutase fehlen. Vitamin C akkumuliert aus diesem Grunde auch in viel höherer Konzentration im Tumorgewebe als im umgebenden gesunden Gewebe (7, 10, 11).

Vitamin C ist am bekanntesten als Antioxidans. Es regeneriert Vitamin E und A und schützt sie vor Oxidation. Es verhindert und blockiert die von freien Radikalen hervorgerufenen Schäden, die für vorzeitiges Altern und ein breites Spektrum degenerativer Erkrankungen einschließlich einiger Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen verantwortlich sind.

Experimentell schützt Vitamin C die Haut sowohl topisch oder oral appliziert vor den Schäden freier Radikale durch Sonnenbrand. Vitamin C spielt eine wichtige Rolle im Immunsystem, es stimuliert die Produktion von Lymphozyten, erhöht die Motilität von Phagozyten und wird vom Thymus zur Produktion seiner Immun-Komplexe benötigt. Die Nebenniere benötigt Vitamin C, um ihre Nebennieren-Hormone zu produzieren. Es fördert die Kollagen- und Hyaluronsäurebildung und spielt eine Rolle bei der Carnitinsynthese. Es fördert die Detoxifikation zahlreicher Xenobiotika durch die Leber und blockiert die Bildung von Nitrosamin aus Natriumnitrit und hat damit eine antikanzerogene Wirkung.

Die von der DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung) empfohlene Dosis Vitamin C liegt bei 60 mg. Diese Menge hat keinen gesundheitlichen Wert, sondern hilft nur, Skorbut zu verhindern. In Studien jedoch, welche die vielfältigen präventiven und therapeutischen Wirkungen von Vitamin C belegen, wurden die zehn bis hundertfachen Dosen ohne größere Nebenwirkungen benutzt. Diarrhöen sind die häufigste Nebenwirkung bei oraler Applikation in Grammengen. Um dies zu

vermeiden, sollte man Vitamin C oral nur bis zur Darmtoleranz geben. Dabei geht man am besten so vor, dass Vitamin C in steigender Dosierung bis zum Auftreten von Durchfällen oder losen Stühlen gegeben wird, ehe man es bis zur gerade noch tolerablen Dosis reduziert.

3.1 Die Pharmakokinetik von Vitamin C

Es wird behauptet, dass Vitamin C oral eingenommen zu gleichen Spiegeln und Effekten führt wie die intravenöse Applikation. In einer Studie an 17 Personen, wobei ein aufbauendes und abbauendes Design angewendet wurde, konnte das Gegenteil bewiesen werden (13). Die Teilnehmer wurden über 3 - 6 Monate mit einer Vitamin C verarmten Diät behandelt, bis der Plasmaspiegel auf 8 micromol/l abgefallen war, ohne dass die Teilnehmer Zeichen von Skorbut zeigten. Die Vitamin-C-Konzentration wurde entweder nach oraler oder intravenöser (i.v.) Applikation gemessen. Die i.v. verabreichten Dosen lagen zwischen 0.015-1.25 g, die Plasmakonzentration wurde für eine Menge zwischen 1,0 und 100 g gemessen.

Die Plasmakonzentrationen waren signifikant höher ($p < 001$) bei der i.v. Applikation und stiegen mit steigender Dosierung. Vitamin C oral gegeben in einer Dosierung von 1250 mg erzeugte einen Vitamin C Plasmaspiegel von 134.8 - 201.2 micromol/l. Für die maximal tolerierte Oraldosis von 3.0 g Vitamin C alle 4 Stunden betrug die Plasmakonzentration 220 micromol/l im Vergleich zu 13.400 Micromol/l bei einer 50 g i.v.-Dosis. Die Vitamin-C Konzentration im Urin war bei der i.v. Applikation 140-fach höher als bei der maximalen oralen Dosis. Die orale Applikation erzeugt Plasmaspiegel, die eng kontrolliert sind und von einer bestimmten Menge an nicht mehr gesteigert werden können. Nur die i.v.-Applikation erzeugt Plasmaspiegel, die hoch genug sind, um einen Antitumor-Effekt zu erzielen.

3.2 Der zytotoxische Effekt von Vitamin C

Klinische Studien haben gezeigt, dass Vitamin C in höherer Dosierung zur Bildung von zytotoxisch wirksamen Mengen an Wasserstoffperoxid in Tumorzellen führt. Tumorzellen haben poröse Zellmembranen, die es erlauben, dass höhere Mengen an Vitamin C in sie eindringen können. Tumorzellen sind generell verarmt an Katalase und Superoxid-Dismutase. Dieser Mangel macht sie daher anfälliger gegen den letalen Effekt des Wasserstoffperoxids (11). Vitamin C verstärkt die Wirkung von Doxorubicin, Cisplatin, und Paclitaxel in Brustkrebszell-Kulturen. Vitamin C erhöht die Medikamentenkonzentration und macht die Resistenz gegen Vincristin bei Nichtkleinzelligem Lungenkarzinom reversibel. Eine Vorbehandlung mit Antioxidantien wie Vitamin C, Beta-Carotin, α -Tocopherolsuccinat und Retinolsäure erhöhten den hemmenden Effekt von Cisplatin, Dacarbazin, Tamoxifen und viele andere Zytostatika auf menschliche Melanome und Parotiskarzinom-Zellen (8).

Tierversuche belegen, dass Vitamin C die Überlebenszeit sowie das Krebswachstum hemmen. Studien in denen hochdosiertes Vitamin C zusammen mit anderen Antioxidantien und gemeinsam mit Zytostatika verabreicht wurden, zeigten nicht nur höhere Ansprechraten, sondern auch Ansprechdauer und Lebensqualität wurden deutlich verbessert (2, 7, 11, 13). Qi et al. konnten in ihren Untersuchungen ebenfalls die spezifische zytotoxische Wirkung der Ascorbinsäure unterstreichen (15).

3.3 Intravenös appliziertes Vitamin C als Zytostatikum

Riordan war ein Pionier der i.v. Vitamin-C-Therapie bei Krebs. Er hat sich als Kliniker, Forscher und Autor einen Namen gemacht (10, 11, 13). Er fand, dass Vitamin C dann am besten bei Tumorpatienten wirkt, wenn ein gleichmäßig hoher Vitamin-C-Spiegel aufrechterhalten werden konnte. Für diese Studien erhielten die Patienten zweimal wöchentlich 15 g Vitamin C intravenös. Hierunter besserte sich die Lebensqualität der Patienten, Schmerzen wurden gelindert und in vielen Fällen wurde die Überlebenszeit verlängert und zwar weit über die reale Prognose hinaus.

In späteren Studien verwendeten Riordan et al. 30 g zweimal wöchentlich und fanden bei einem Patienten mit Nierenzellkarzinom, dass Lungen- und Lebermetastasen innerhalb von Wochen verschwanden. Knochenmetastasen verschwanden bei der i.v.- Applikation von 100 g ein- bis zweimal wöchentlich. Die damit erreichten Serumkonzentrationen sind zytotoxisch, wie auch in-vitro Studien belegen konnten (15). Plasmakonzentrationen von 400 mg/ml töten Tumorzellen effektiv. Diese Konzentrationen können nur durch i.v.- Applikation erreicht werden (10, 11).

3.4 Weitere klinische Erfahrungen

Das Ovarialkarzinom ist eines der gefährlichsten gynäkologischen Malignome und verantwortlich

für mehr Todesfälle als Cervix- und Endometrium-Karzinome zusammen. Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom haben nur eine geringe Chance, 5 Jahre zu überleben - trotz einer Reihe neuerer Zytostatika. DRISKO et al. publizierten eine Fallstudie mit intravenösem hoch dosiertem Vitamin C bei zwei Patientinnen mit weit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (14). Diese Studie wurde von der Amerikanischen Cancer Research Foundation unterstützt. Wegen der guten, positiven Therapieergebnisse wurde jetzt eine kontrollierte randomisierte Studie im Medical Center der University of Kansas begonnen. In dieser Studie soll die Sicherheit der hoch dosierten intravenösen Vitamin-C-Therapie untersucht werden. Gleichzeitig soll geklärt werden, wie sich die hoch dosierte i.v. Vitamin-C-Therapie mit einer Chemotherapie kombinieren lässt, z.B. bei frisch diagnostizierten Patientinnen, die Chemotherapie erhalten.

Die zwei Patientinnen von DRISKO erhielten neben der i.v. Vitamin-C-Therapie natürliches Vitamin E und Beta-Carotin. Die erste Patientin hatte ein Ovarialkarzinom im Stadium IIIC, histologisch handelte es sich um ein seröses papilläres Karzinom. Nach der Operation erhielt sie eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel über sechs Monate. Nach Abschluss der Therapie war der CA 12-5 Tumormarker auf < 35 IU/ml abgefallen und die Computertomographie war negativ. Von Beginn der Chemotherapie an erhielten die Patienten regelmäßig 1200 mg Vitamin E täglich, 300 mg Coenzym Q10, 900 mg Vitamin C, 25000 IU Beta Carotin und 100 IU Vitamin A. Die Patientin erhielt außerdem 60 g Vitamin C zweimal wöchentlich i.v. Die Therapie wurde auch nach Beendigung der Chemotherapie fortgesetzt. Mehr als drei Jahre nach der Diagnose ist die Patientin immer noch tumorfrei, verifiziert durch bildgebende Verfahren und Tumormarkerverlauf.

Auch die zweite Patientin hatte ein seröses papilläres und seromucöses Ovarial-Ca. im Stadium IIIC. Sie erhielt wegen Komorbidität zunächst keine Chemotherapie, zeigte aber 3 Monate nach der Operation einen deutlichen Progress. Sie erhielt dann eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel. Gleichzeitig begann sie mit einer i.v. Vitamin-C-Therapie zweimal wöchentlich 60 g. Nach 6 Zyklen Chemotherapie war zwar der CA 12-5 Wert im Normbereich, aber im kleinen Becken hatte sie noch Residuen des Ovarial-Ca. Sie verweigerte eine Konsolidierungs-Behandlung und setzte stattdessen die Therapie mit Vitamin C zweimal wöchentlich fort. Die Dosen wurden so gewählt, dass sie prä- und posttherapeutisch Vitamin-C-Spiegel von 200 mg/dl hatte. Nach 36 Monaten war die Patientin unter der hochdosierten Vitamin-C-Therapie immer noch beschwerdefrei, der CA 12-5 betrug 5. Diese Fallberichte wurden 2003 publiziert, die Patienten leben immer noch. DRISKO et al sehen erhebliche Vorteile in der gleichzeitigen Verwendung von Chemotherapie und Antioxidantien bzw. intravenösem Vitamin C.

3.5 Durchführung der hoch dosierten intravenösen Vitamin-C-Therapie

Die hochdosierte Vitamin-C-Therapie setzt eine gute Untersuchung voraus. Neben Blutbild, Leber- und Nierenwerten sollte man die Glukose-6 Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) bestimmen (10). Es wurde berichtet, dass hochdosiertes Vitamin C bei Niereninsuffizienz, Dialyse, Hämochromatose und Oxalatsteinen kontraindiziert ist. Zwei Studien zeigen, dass die gleichzeitige Einnahme von 300 mg Magnesiumoxid und 10 mg Vitamin B6 der Oxalatsteinbildung vorbeugen kann und deshalb prophylaktisch gegeben werden sollte. Die G6PD- Messung ist wichtig, da bei Patienten mit G6PD-Mangel Hämolyse als Folge der erhöhten Wasserstoffperoxidbildung auftreten können. Da Vitamin C und Glukose Ähnlichkeiten in der Struktur aufweisen, konkurrieren sie um den Eintritt in die Tumorzelle.

3.5.1 Übersicht

Vitamin C bis zu einer Dosis von 25 g werden am besten in Ringer-Laktat toleriert. Höhere Dosen können entweder in Ringer-Laktat oder Aqua dest. gegeben werden. Eine i.v.- Lösung von weniger als 1200 ml wird von den meisten Patienten gut vertragen. Die Menge des Flüssigkeitsträgers ist entscheidend. Ist sie zu gering oder wird sie zu schnell gegeben, dann kann es zu Venenreizungen oder gar Entzündungen kommen.

Vitamin C-Lösungsverhältnisse: 10-15 g geben in 250 ml

30 g geben in 500 ml 50 g geben in 750 ml 75 g und mehr geben in 1000 ml

Ringer-Laktat kann auch durch Aqua dest. ersetzt werden. Bevor man Vitamin C in den Flüssigkeitsträger gibt, sollte die Menge Flüssigkeit entfernt werden, in der das Vitamin C gegeben ist. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte danach ausgerichtet werden, wie sie der Patient verträgt. Mit Mengen von 30-50 g und mehr ist es möglich, einen Plasmaspiegel von 400 mg/ml oder höher zu erreichen. Das Ziel ist, möglichst langfristig einen hohen Vitamin-C-Spiegel zu erreichen (10).

Krankere Patienten benötigen häufig höhere Dosen als 50 -60g, um diese Serumkonzentration zu erreichen. Vitamin-C-Infusionen werden zu Beginn 2-3 Mal wöchentlich verabreicht und dies mindestens für ein Jahr, dann einmal wöchentlich und nach Ablauf von 2 Jahren einmal monatlich.

Die Empfehlung, vor der Verabreichung von Vitamin-C-Hochdosis-Infusionen einen zeitlichen Abstand zu den verabreichten Zytostatika/Chemotherapeutika zu wahren, beruht einerseits auf theoretischen Erwägungen (möglicher Einfluss auf die Verstoffwechslung) und ist andererseits aufgrund fehlender klinischer Studien notwendig. Der Sicherheitsabstand sollte mindestens 2 Tage betragen (bei Zytostatika/Chemotherapeutika mit längeren Halbwertszeiten entsprechend 3-4 Halbwertszeiten).

3.5.2 Serie von Hochdosis-Infusionen mit einer loko-regionalen Hyperthermie

mit 7,5 g - 50 g Vitamin C, 5 ml Procain 2%, 2 mmol Mg in NaCl 2 x wöchentlich während einer loko-regionalen Hyperthermie

Nach Kontrolle des (LDH) bzw. Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6DH)-Wertes und sollte auch anamnestisch kein Asthma vorliegen (cave: Bronchokonstriktion durch Vitamin C!) bekommt der Patient eine Vertauslichkeitspumfung mit 7,5g Vitamin C in 250 ml NaCl. Sollte die Vitamin C-Menge auch gastrointestinal vertauslich sein, kann diese Infusionsmenge gesteigert werden auf 15 g, 25 g und 50 g:

250 ml NaCl mit 7,5 g Vitamin C + 5 ml Procain 5%, 2 mmol Mg 250 ml NaCl mit 15 g Vitamin C + 5 ml Procain 5%, 2 mmol Mg 250 ml NaCl mit 25 g Vitamin C + 2 Amp. 5 ml Procain 5%, 2 mmol Mg 250 ml NaCl mit 50 g Vitamin C + 2 Amp. 5 ml Procain 5%., 2 mmol Mg

Die Procainampulle(n) wirken dabei einerseits lokal anästhetisch an der Einstichstelle und haben andererseits den procaineigenen Effekt der Gefäßdilatation. Magnesium wirkt dem konstriktorischem Effekt am Gefäß entgegen.

Die Vitamin C-Hochdosis-Infusion wird parallel 2x wöchentlich zur loko-regionalen Hyperthermie verabreicht. Soll - analog zum Riordan-Protokoll - ein Serumspiegel gehalten werden, muss die individualisierte Vitamin C-Dosis im Serumspiegel gemessen und daran orientiert korrigiert bzw. dosiert werden.

Die Wirkung kann mit einer Vor-Infusion mit Alphaliponsäure verstärkt werden.

3.6 Diskussion

Krebs-Patienten bekommen generell als Standardtherapie meist die Chemotherapie angeboten und verabreicht, trotz der bekannt geringen Erfolgsraten. Die Diskussion über die daraus resultierenden Überlebenszeiten bzw. die Prognose ist sehr schwer und deprimierend für die Patienten. Auf Fragen, was sie darüber hinaus noch tun können, werden die Patienten dann sogar meist entmutigt, zusätzlich zur Radio- und Chemotherapie hochdosiert Antioxidantien einzusetzen. Dies geschieht, obwohl es offensichtlich und wissenschaftlich belegt ist, dass Antioxidantien bei den meisten onkologischen Therapien synergistisch wirken. Sie können die Nebenwirkungen einer onkologischen Therapie nicht nur mildern, sondern zum Teil ganz auch verhindern. Die Ansprechraten werden erhöht und die Ansprechdauer verlängert, insbesondere dann, wenn nach einer abgeschlossenen Primärtherapie die hochdosierte intravenöse Vitamin-C-Therapie über lange Zeiträume fortgesetzt wird.

Aus Kompromissgründen und weil sie sich mit der orthomolekularen Therapie nicht ausreichend auseinandergesetzt haben, empfehlen Ärzte dann häufig nur niedrige Dosen von Antioxidantien, was aber bedenklich ist. Niedrig dosierte Antioxidantien können auch zum Schutz der Krebszellen beitragen. Patienten bekommen Antioxidantien aus der Nahrung, nehmen aber gleichzeitig Antioxidantien wie Polyphenole, Lignane, sekundäre Pflanzenstoffe etc. und nicht nur Vitamin C ein. Unter den eingenommenen Antioxidantien gibt es einen Synergismus, z.B. hat Quercetin (ein Isoflavon) eine vielfach höhere anti-oxidative Potenz als Vitamin C. Die typische deutsche Kost enthält aber nur geringe Mengen an Antioxidantien und kann deshalb Krebs fördern. Wenn man jetzt nur geringe Mengen an Antioxidantien erlaubt und nicht eine grundsätzliche Änderung der Ernährung vornimmt, ist das sehr bedenklich.

3.7 Zusammenfassung

Es wird nicht mehr bezweifelt, dass Vitamin C in hochdosierter Form Tumorzellen abbaut. Mit einer heißen Zitrone beziehungsweise den von der DGE empfohlenen Vitamin-C-Dosen kann man

dies allerdings nicht erreichen. Vitamin C muss direkt ins Blut geben werden. Aufgrund der guten Datenlage kann Vitamin C bereits jetzt adjuvant zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden.

Auch im Kampf gegen Infektionskrankheiten kann Vitamin C eine wichtige Rolle spielen (16). Bereits vor 30 Jahren ließen erste Untersuchungen vermuten, dass sich höhere Dosen Vitamin C positiv auf die Krebsbehandlung auswirken. Spätere Studien konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht beweisen. Jetzt stellten Qi Chen et al. (15) fest, dass die Art der Verabreichung für die unterschiedlichen Resultate verantwortlich ist: In der ersten Studie hatte man das Vitamin C intravenös verwendet, so dass es hochkonzentriert im Blut vorlag. In den folgenden Untersuchungen wurde es oral verabreicht. Wie ausgeführt, erreicht man aber nur durch die i.v. Gabe ausreichende Serumspiegel und damit den zytotoxischen Effekt auf Krebszellen. Gesunde Zellen bleiben unberührt.

Der therapeutische Aspekt von hochdosiertem Vitamin C in der Onkologie basiert auf zwei Ansätzen: Einerseits konnte nachgewiesen werden, dass Vitamin C in der Nähe von Tumorzellen prooxidativ wirkt (Chen et al 2008 und Du et al 2010) – vermutlich sind hierfür Metalloproteine der Tumorzellen verantwortlich – und außerdem verbessert Vitamin C die Durchblutung, die durch den oxidativen Stress der Tumorpatienten verschlechtert ist und unterstützt somit den Transport der Paracrine hin zum Tumorgewebe. Andererseits wird das ‚gesunde‘ Gewebe vor oxidativem Stress geschützt.

Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten eine Chemotherapie durch Reduzierung der Nebenwirkung besser vertragen, wenn sie begleitend hochdosiertes Vitamin C erhielten was letztendlich auch zu einem besseren Therapieerfolg führt.

Die Fallstudien, die hier demonstriert wurden, zeigen, dass die hochdosierte intravenöse Vitamin-C-Applikation ein sicheres und effektives chemotherapeutisches Agens ist: sozusagen ein biologisches Zytostatikum.

Es wird geschätzt, dass 80 Prozent aller Tumorpatienten sich neben der Chemotherapie mit komplementären Therapien versorgen: Verabreicht man eine Chemotherapie und/oder Bestrahlung gemeinsam mit Vitamin C integrativ, kann das beide Lager, das konventionelle sowie das alternative, zusammenbringen. Daraus entsteht eine Win-Win-Situation für alle Beteiligten.

Vitamin C ist ein fast ideales Antikrebsmittel, das Krebszellen vernichtet, gesunde Zellen schützt und dabei das Immunsystem positiv unterstützt. Qi et al. wiederholten die Ursprungstudie mit zehn Krebszelllinien und vier Kulturen gesunder Körperzellen. Das Ergebnis war eindeutig: Das Vitamin C töte gezielt die Krebszellen ab, während die gesunden Zellen nicht geschädigt wurden. Damit die Krebszellen absterben, sind jedoch hohe Konzentrationen von Vitamin C im Körper nötig. Sie können beim Menschen nur durch eine i.v. Infusion erreicht werden.

3.8 Literatur zu den Ausführungen der DGO

1. 2.

3.

4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18.

19.

20. 21. 22.

23. 24.

Online documents at: www.cancer.org

Prasad, K.N.: Multiple dietary antioxidants enhance the efficacy of standard and experimental cancer therapies and decrease their toxicity. *Integrative Cancer Ther.* 2004; 3:310-322

Klenner, F.R.: Observation on the dose and administration of ascorbic acid when employed beyond the range of a vitamin in human pathophysiology. *J Applied Nutr.* 1971;23:61-88

Fujimoto, J., Mori, T., Takai, S.: Amelioration of pulmonary toxicity of bleomycin by free scavengers. *Gan To Kagaku Ryoko* 1990;17:946-949 Park, C.H., Amare, M., Savin, M.A., Hoogstraten, B.: Growth suppression of human leukemic cells in vitro by ascorbic acid. *Cancer Res* 1980;40:1062-1065

Kurbacher, C.M., Wagner, U., Köster, B. et al.: Ascorbic acid improves the antineoplastic activity of

doxorubicin, cisplatin and paclitaxel in human breast cancer cells in vitro. *Cancer Lett* 1996;100:183-189 Lieberman, S.: Intravenous Vitamin C Therapy. *Alternative & Complementary Therapies* April 2005; 52-62

Pathak, A.K., Bhutani, M., Gulera, R., et al.: Chemotherapy alone versus chemotherapy plus high dose multiple antioxidants in patients with advanced non small cell lung cancer. *J Amer Coll Nutr* 2005;24:16-21 Weijl, N.I., Cleton, F.J., Osanto, S.: Free radicals and antioxidants in chemotherapy induced toxicity. *Cancer Treat Rev* 1997;23:209-240

Riordan, H.D., Huminghake, R.B., Riordan, N.H. et al.: Intravenous ascorbic. Protocol for its application and use. *Puerto Rico Health Sci J* 2003;22:287-290 Casciari, J.J., Riordan, N.H., Schmidt, T.L. et al.: Cytotoxicity of ascorbic acid lipoic acid and other antioxidants in hollow fibre in vitro tumours. *Br J Cancer* 2001;84:1544-1550 Lieberman, S., Broning, N.: *The Real Vitamin & Mineral Book*, 3rd ed. New

York: Avery Penguin Putnam, 2003:151-162 Padatty, S.J., Sun H., Wang, Y. et al.: Vitamin pharmacokinetics. Implications for oral and intravenous use. *Ann Int Med* 2004;140:553-537

Drisco, J.A., Chapman, J., Hunter, V.J.: Use of antioxidants with firstline chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *J Am Coll Nutr* 2003;22:118-123 Qi Chen, Espey M.G., Krishna, M.C., Mitchell, J.B. et al.: Pharmacologic ascorbic acid

concentrations selectively kill cancer cells: Action as a prodrug to deliver hydrogen peroxide

to tissues. *Pnas.org* 2005;Vol 102 no 38:13604-13609 25. Qi Chen et al. „PNAS“ (2005) Vol. 02, 3 : 13604-13609