



Dr. Douwes
informiert!

Hochdosierte Vitamin C Therapie bei Krebs

Die hochdosierte Vitamin C Therapie ist etwas ganz anderes als die orale Einnahmen von 1-2 g tägl. Bei einer hochdosierten Vitamintherapie C wird Vitamin C intravenös in einer Dosierung von $>0,5$ g Ascorbinsäure pro kg Körpergewicht appliziert. Im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen werden der hochdosierten Gabe von Vitamin C verschiedene Wirkungen zugeschrieben:

- Zytotoxizität für maligne Zellen, nicht aber für gesundes Gewebe,
- Verbesserung der Lebensqualität von Tumorpatienten,
- Schutz gesunder Zellen vor Chemotherapie-induzierter Zytotoxizität (Zell-vergiftung) und
- Wirkungsverstärkung der Strahlen- und in bestimmten Fällen der Chemotherapie.

Die Applikation von $>0,5$ g Ascorbinsäure pro kg KG ist nebenwirkungsarm möglich, wenn keine Funktionseinschränkung der Niere vorliegt und ein Enzymmangel der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase ausgeschlossen ist. Studien zeigen, dass eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine hochdosierte Vitamin C Therapie erreicht werden kann. Aus pharmakologischer Sicht kann hochdosiertes Vitamin C die Wirkung von Zytostatika auf Tumorzellen sowohl vermindern, als auch synergistisch wirken, d.h. verbessern. Der richtige Einsatz und der richtige Zeitpunkt der Hochdosis Vitamin C Therapie sind daher sehr wichtig.

Vitamin C gehört zu den wasserlöslichen Vitaminen. Der Tagesbedarf eines gesunden Erwachsenen wird von der Gesellschaft für Ernährung mit 100 mg angegeben. Das ist nach heutiger Sicht viel zu niedrig. Vitamin C wird auch als L-Ascorbinsäure oder Natrium-L-Ascorbat bezeichnet.

Wir empfehlen die Vitamin C Hochdosistherapie bei Tumorpatienten drei- bis viermal pro Woche 0,5–2 g Vitamin C i.v. pro kg Körpergewicht [1, 2]. Wir beginnen die Behandlung meist mit einer geringeren Dosis und, sofern keine unerwünschten Ereignisse zu beobachten sind, wir steigern die Dosis allmählich auf die endgültige Höhe. [1, 3]. Die Ascorbinsäure-Plasmakonzentration sollte über 10 mmol/l erreichen [1]. Vitamin C Infusionen werden bei uns sowohl zur Tumorbehandlung als auch in der Supportivtherapie angeboten.

Wirkmechanismen

In niedriger, physiologischer Konzentration (0,1 mmol/l) ist Vitamin C ein Antioxidans, das reaktive Sauerstoffverbindungen inaktiviert (4). In hohen, pharmakologischen Konzentrationen (bis zu 20 mmol/l) kann es aber auch pro-oxidative Wirkungen entfalten, durch die z.B. Peroxide entstehen, die zytotoxisch wirken [5,6]. Die in Zellkulturen erreichten positiven Ergebnisse wurden auch in Studien an Ratten und Mäusen bestätigt, wo nach der intravenösen Gabe von hochdosiertem Vitamin C in der extrazellulären Flüssigkeit, nicht aber im Blut, weitgehend die gleichen tumorzelltötenden Konzentrationen von Wasserstoffperoxid festgestellt wurden. Die orale Gabe führte nicht zur Bildung von Wasserstoffperoxid [7,8,9], der in die Tumorzellen diffundiert und dort seine toxische Wirkung über einen ATP-Mangel entfaltet. ATP Mangel führt zum Zelltod. Darüber hinaus schädigt hoch dosiertes Vitamin C die Zellmembranen sowie die DNA und beeinträchtigt den Glukosestoffwechsel der Krebszellen. In normalen Zellen wird Wasserstoffperoxid rasch durch antioxidative Enzyme wie Katalase, Glutathionperoxidase und Superoxiddismutase abgebaut bzw. neutralisiert, während diese Enzyme bei den meisten menschlichen

Krebsformen nur in geringen oder nicht ausreichender Konzentrationen vorliegen [9] d.h., sie können Peroxid nicht genügend abbauen, wodurch die schädigende Wirkung erhalten bleibt. Die gute klinische Wirkung konnte auch experimentell immer wieder bestätigt werden. So führte die tägliche intravenöse Gabe von hochdosiertem Vitamin C bei tumortragenden Mäusen zu einer signifikanten Verringerung des Tumolvolumens um 41–53 % [5]. In anderen Mausmodellen für humane Tumoren und in humanen Karzinomzelllinien wurde ebenfalls eine Hemmung des Tumorwachstums festgestellt [10,11,12]. Wir haben mehrere eindrucksvolle Fallberichte fortgeschrittener Tumoren, die wir mit hochdosiertem intravenösem Vitamin C behandelt haben und die wir auf Fachkongressen vorgestellt haben. Auch wurden positive Fallberichte an anderer Stelle publiziert [13-18]. Die Vitamin-C-Infusionen wurden entweder als alleinige Therapie oder in Kombination mit einer konventionellen Therapie eingesetzt. In mehreren unserer Fälle konnten wir sowohl eine Rückbildung des Tumors und/oder sogar komplette Remission beobachten. Sehr wesentlich aber ist, dass es fast immer zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität führte.

Klinische Studien

In einer Phase-I-Studie zur Dosisfindung und Pharmakokinetik mit 24 Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen oder hämatologischen Malignomen, die auf die Standardtherapie nicht mehr ansprachen, erwies sich hochdosiertes intravenöses Vitamin C als sicher und frei von wesentlicher Toxizität. Die Patienten, die mindestens 0,6 g Vitamin C pro kg Körpergewicht erhielten, konnten ihre körperliche Lebensqualität während der gesamten Studie beibehalten. [1].

In einer randomisierten, kontrollierten Phase I/IIa-Studie von Ma et al. wurden 27 Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom im Stadium III/IV zur konventionellen Paclitaxel/Carboplatin-Therapie entweder alleine (Kontrollgruppe) oder in Kombination mit Vitamin C i.v. (Behandlungsgruppe) randomisiert [19]. Es zeigte sich, dass die zusätzliche intravenöse Gabe von hochdosiertem Vitamin C die mit der Chemotherapie zusammenhängenden Toxizität reduzierte.

Die Kombination von intravenösem Vitamin C mit einer Gemcitabin/Erlotinib-Standardtherapie wurde in einer offenen Phase-I-Studie mit Dosisescalation bei 14 Patienten mit metastasierendem Pankreaskarzinom untersucht [20]. Neun Patienten schlossen die Studie ab, von welchen 7 Progressionsfreiheit erreichten.

In einer klinischen Phase-I-Studie mit neun Patienten mit bioptisch gesichertem Pankreaskarzinom im Stadium IV wurde die gleichzeitige Gabe von hochdosiertem intravenösem Vitamin C und Gemcitabin gut vertragen, wobei sich auch hier eine Wirkungsverbesserung durch den Zusatz von Vitamin C abzeichnete [21].

Vollbracht et al. untersuchten im Rahmen einer epidemiologischen retrospektiven Kohortenstudie die intravenöse Gabe von Vitamin C im ersten postoperativen Jahr bei Frauen mit Mammakarzinom und stellten fest, dass Vitamin C zu einer signifikanten Reduzierung der Beschwerden infolge der Krankheit selbst sowie der Chemo- bzw. Strahlentherapie führte. Vitamin C wurde gut vertragen und hatte keine Auswirkungen auf den Tumorstatus nach 6 oder 12 Monaten [24].

In einer anderen Studie mit hochdosiertem intravenösem Vitamin C kam es bei 39 terminalen Tumorpatienten bei verschiedenen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu einer Verbesserung: so fanden sich signifikant höhere Scores für körperliche, emotionale, kognitive und Rollenfunktion sowie signifikant niedrigere Scores für Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen und Appetitverlust [23]. Das deckt sich mit den Erfahrungen, die wir bei unseren Patienten immer wieder sammeln können, und die die hochdosierte Vitamin C Infusionsbehandlung zu einer wertvollen Therapie in der komplementären Onkologie machen.

Die Analyse der Daten von 45 Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten, die mit hochdosiertem intravenösem Vitamin C von Mikirova et al. behandelt wurden, zeigte Auswirkungen dieser Therapie auf die CRP- und pro-inflammatorischen Zytokinspiegel, was wiederum die Hypothese stützt, dass hochdosiertes intravenöses Vitamin C bei Tumorpatienten das Entzündungsgeschehen reduzieren kann [22].

Zusammenfassung:

- Hoch dosiertes intravenöses Vitamin C ist eine wertvolle Therapiemöglichkeit in der komplexeren Onkologie und ist ausgezeichnet durch:
- Zytotoxizität für maligne Zellen, nicht aber für gesundes Gewebe,
- Verbesserung der Lebensqualität von Tumorpatienten,
- Schutz gesunder Zellen vor Chemotherapie-induzierter Zytotoxizität (Zellvergiftung) und
- Wirkungsverstärkung der Strahlen- und in bestimmten Fällen der Chemotherapie

Literatur:

- Hoffer LJ, Levine M, Assouline S et al.: Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann. Oncol* 19:1969-1974, 2008. DOI:10.1093/annonc/mdn377
- Stephenson CM, Levin RD, Spector T, Lis CG: Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 72:139-146, 2013. DOI:10.1007/s00280-013-2179-9
- Riordan HD, Hunninghake RB, Riordan NH et al.: Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. *P R Health Sci J* 22:287-290, 2003. PMID:14619456
- Carr A, Frei B: Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB J* 13:1007-1024, 1999. PMID:10336883
- Chen Q, Espey MG, Krishna MC et al.: Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:13604-13609, 2005. PMID:16157892
- Frei B, Lawson S: Vitamin C and cancer revisited. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:11037-11038, 2008. DOI:10.1073/pnas.0806433105
- Chen Q, Espey MG, Sun AY et al.: Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:8749-8754, 2007. PMID:17502596
- Chen Q, Espey MG, Sun AY et al.: Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:11105-11109, 2008. DOI:10.1073/pnas.0804226105
- Oberley TD, Oberley LW: Antioxidant enzyme levels in cancer. *Histol. Histopathol* 12:525-535, 1997. PMID:9151141
- Du J, Cullen JJ, Buettner GR: Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 1826:443-457, 2012. DOI:10.1016/j.bbcan.2012.06.003
- Verrax J, Calderon PB: Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. *Free Radic Biol Med* 47:32-40, 2009. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2009.02.016
- Pollard HB, Levine MA, Eidelman O, Pollard M: Pharmacological ascorbic acid suppresses syngeneic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer. *In Vivo* 24:249-255, 2010. PMID:20554995
- Cameron E, Campbell A: The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem. Biol. Interact* 9:285-315, 1974. PMID:4430016
- Riordan H, Jackson J, Schultz M. Case Study: High Dose intravenous Vitamin C in the Treatment of a Patient with Adrenocarcinoma of the Kidney. *J Orthomol Med* 5:5-7, 1990. <http://www.orthomolecular.org/library/jom/1990/pdf/1990-v05n01-p005.pdf>
- Jackson JA, Riordan HD, Hunninghake RE, Riordan N. High dose intravenous vitamin C and long time survival of a patient with cancer of head of the pancreas. *J Orthomol Med* 10:87-88, 1995. <http://www.orthomolecular.org/library/jom/1995/pdf/1995-v10n02-p087.pdf>
- Riordan N, Jackson J, Riordan HD. Intravenous vitamin C in a terminal cancer patient. *J Orthomol Med* 11:80-82, 1996. <http://www.orthomolecular.org/library/jom/1996/pdf/1996-v11n02-p080.pdf>

- 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. *J Orthomol Med* 13:72-73, 1998. <http://www.orthomolecular.org/library/jom/1998/pdf/1998-v13n02-p072.pdf>
- Riordan NH, Riordan HD, Casciari, JJ. Clinical and experimental experiences with intravenous vitamin C. *J Orthomol Med* 15:201-213, 2000. <http://www.orthomolecular.org/library/jom/2000/pdf/2000-v15n04-p201.pdf>
- Ma Y, Chapman J, Levine M et al.: High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 6:222ra18, 2014. DOI:10.1126/scitranslmed.3007154
- Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ et al.: Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One* 7:e29794, 2012. DOI:10.1371/journal.pone.0029794
- Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ et al.: 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* 71:765-775, 2013. DOI:10.1007/s00280-013-2070-8
- Mikirova N, Casciari J, Rogers A, Taylor P: Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med* 10:189, 2012. DOI:10.1186/1479-5876-10-189
- Yeom CH, Jung GC, Song KJ: Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci* 22:7-11, 2007. PMID:17297243
- Vollbracht C, Schneider B, Leendert V et al.: 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* 25:983-990, 2011. PMID:22021693
- Cabanillas F. Vitamin C and cancer: what can we conclude - 1,609 patients and 33 years later? *P R Health Sci. J* 29:215-217, 2010. PMID:20799507
- Szent-Györgyi, A: Observations on the function of peroxidase systems and the chemistry of the adrenal cortex: description of a new carbohydrate derivative. *Biochem. J* 22:1387-1409, 1928. PMID:16744155
- Cameron E, Pauling L, Leibovitz B: Ascorbic acid and cancer: a review. *Cancer Research* 39:663-681, 1979. PMID:371790
- Cameron E, Pauling L: Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 73:3685-3689, 1976. PMID:1068480
- Cameron E, Pauling L: Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 75:4538-4542, 1978. PMID:27993
- Wittes RE: Vitamin C and cancer. *New Engl J Med* 312:178-179, 1985. PMID:3965937
- Golde DW: Vitamin C in cancer. *Integr Cancer Ther* 2:158-159, 2003. PMID:15035904
- Levine M, Espey MG, Chen Q: Losing and finding a way at C: new promise for pharmacologic ascorbate in cancer treatment. *Free Rad Biol Med* 47:27-29, 2009. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.001
- Padayatty SJ, Sun H, Wang Y et al.: Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 140:533-537, 2004. PMID:15068981
- Duconge J, Miranda-Massari JR, González MJ et al.: Vitamin C pharmacokinetics after continuous infusion in a patient with prostate cancer. *Ann Pharmacother* 41:1082-1083, 2007. PMID:17519294
- Padayatty SJ, Levine M: Reevaluation of ascorbate in cancer treatment: emerging evidence, open minds and serendipity. *J Am Coll Nutr* 19:423-425, 2000. PMID:10963459
- Chen P, Yu J, Chalmers B et al.: Pharmacological ascorbate induces cytotoxicity in prostate cancer cells through ATP depletion and induction of autophagy. *Anticancer Drugs* 23:437-444, 2012. DOI:10.1097/CAD.0b013e32834fd01f
- Mamede AC, Pires AS, Abrantes AM et al.: Cytotoxicity of ascorbic acid in a human colorectal adenocarcinoma cell line (WiDr): in vitro and in vivo studies. *Nutr Cancer* 64:1049-1057, 2012. DOI:10.1080/01635581.2012.713539

- Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q et al.: Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One* 5:e11414, 2010. DOI:10.1371/journal.pone.0011414
- Wilson MK, Baguley BC, Wall C et al.: Review of high-dose intravenous vitamin C as an anticancer agent. *Asia Pac J Clin Oncol* 10:22-37, 2014. DOI:10.1111/ajco.12173
- Riordan HD, Casciari JJ, González MJ et al.: A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *P R Health Sci J* 24:269-276, 2005. PMID:16570523
- Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ: The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *J Am Coll Nutr* 22:118-123, 2002. PMID:12672707
- Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM et al.: Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ* 174:937-942, 2006. PMID:16657755
- Cameron E, Campbell A. Innovation vs. quality control: an 'unpublishable' clinical trial of supplemental ascorbate in incurable cancer. *Med Hypotheses* 36:185-189, 1991. PMID:1787807
- Espey MG, Chen P, Chalmers B et al.: Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer. *Free Radic Biol Med* 50:1610-1619, 2011. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.007
- Verrax J, Calderon PB: The controversial place of vitamin C in cancer treatment. *Biochem Pharmacol* 76:1644-1652, 2008. DOI:10.1016/j.bcp.2008.09.024
- Lamson DW, Brignall MS: Antioxidants and cancer therapy II: quick reference guide. *Altern Med Rev* 5:152-163, 2000. PMID:10767670
- Frömberg A, Gutsch D, Schulze D et al.: Ascorbate exerts anti-proliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells towards cytostatic drugs. *Cancer Chemother Pharmacol* 67:1157-1166, 2011. DOI:10.1007/s00280-010-1418-6
- Shinozaki K, Hosokawa Y, Hazawa M et al.: Ascorbic acid enhances radiation-induced apoptosis in an HL60 human leukemia cell line. *J Radiat Res* 52:229-237, 2011. PMID:21343676
- Herst PM, Broadley KW, Harper JL, McConnell MJ: Pharmacological concentrations of ascorbate radiosensitize glioblastoma multiforme primary cells by increasing oxidative DNA damage and inhibiting G2/M arrest. *Free Radic. Biol. Med* 52:1486-1493, 2012. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.021
- Park JH, Davis KR, Lee G et al.: Ascorbic acid alleviates toxicity of paclitaxel without interfering with the anticancer efficacy in mice. *Nutr Res* 32:873-883, 2012. DOI:10.1016/j.nutres.2012.09.011
- Vuyyuri SB, Rinkinen J, Worden E et al.: Ascorbic acid and a cytostatic inhibitor of glycolysis synergistically induce apoptosis in non-small cell lung cancer cells. *PLoS One* 8:e67081, 2013. DOI:10.1371/journal.pone.0067081
- Wei Y, Song J, Chen Q, Xing D: Enhancement of photodynamic antitumour effect with pro-oxidant ascorbate. *Lasers Surg Med* 44:69-75, 2012. DOI:10.1002/lsm.21157



Dr. med. Friedrich R. Douwes
 Facharzt für Innere Medizin
 Onkologisch verantwortlicher Arzt
 Medikamentöse Tumorthherapie
 Ärztlicher Direktor