



Vitamin C, hochdosiert

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Beschreibung	2
2.2 Terminologie	2
2.3 Zusammensetzung	3
2.4 Anwendung	3
2.5 Geschichte	3
2.6 Indikationen	4
2.7 Wirkmechanismen	4
2.8 Verbreitung	4
2.9 Zulassung	4
2.10 Kosten	5
3 Wirksamkeit	5
3.1 Einsatzgebiet	5
3.1.1 Übersichtsarbeiten	5
3.1.2 Klinische Studien	5
4 Sicherheit	6
4.1 Nebenwirkungen	6
4.2 Kontraindikationen	6
4.3 Interaktionen	7
5 Vitamin C, hochdosiert - Studienergebnisse	7
6 Literatur	10
11 Anschriften der Experten	14
12 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten	15
13 Mitwirkung	15

Vitamin C, hochdosiert

Die Kapitel zu komplementären und alternativen Therapieverfahren wurden auf der Grundlage von Übersetzungen der evidenzbasierten Zusammenfassungen (CAM Summaries) des europäischen Projektes [CAM Cancer](#) erstellt. Diese sind strukturierte Übersichtsarbeiten, in denen Daten zu Grundlagen und Anwendung komplementärmedizinischer Verfahren in Form von kurzen Monographien aufbereitet wurden.

Stand: August 2015

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: CAM-Cancer Consortium, Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie - KOKON

Ali Behzad, Janine Zieman, Markus Horneber (Englische Originalversion: Vitamin C (high-dose intravenous) [online document]. <https://cam-cancer.org/en/high-dose-vitamin-c> Februar 2023). Übersetzung und Ergänzungen durch KOKON - Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie.

1 Zusammenfassung

Im folgenden Text wird unter hochdosiertem Vitamin C eine intravenöse Gabe von >0,5 g Ascorbinsäure pro kg Körpergewicht verstanden. 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 und Wirkungsverstärkung der Strahlen- und in bestimmten Fällen der Chemotherapie.

Die wenigen klinischen Studien, darunter eine einzige kontrollierte Studie, geben Hinweise, dass die Applikation von >0,5 g Ascorbinsäure pro kg KG nebenwirkungsarm möglich ist, wenn keine renale Funktionseinschränkung vorliegt und ein Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel ausgeschlossen ist. Die Studien geben erste Anhaltspunkte dafür, dass eine Verbesserung von Faktoren der Lebensqualität durch die hochdosierter Gabe von Vitamin C möglich sein könnte und Hinweise darauf, dass antitumoröse Wirkungen wenig wahrscheinlich sind.

Aus pharmakologischer Sicht kann hochdosiertes Vitamin C die Wirkung von Zytostatika auf Tumorzellen sowohl vermindern, als auch synergistisch wirken.

2 Grundlagen

2.1 Beschreibung

Vitamin C gehört zu den wasserlöslichen Vitaminen. Der Tagesbedarf eines gesunden Erwachsenen wird von der Gesellschaft für Ernährung mit 100 mg angegeben.

2.2 Terminologie

Vitamin C wird auch als L-Ascorbinsäure oder Natrium-L-Ascorbat bezeichnet.

2.3 Zusammensetzung

-

2.4 Anwendung

Der vorliegende Text bezieht sich auf die intravenöse Verabreichung von hochdosiertem Vitamin C (>0,5 g pro kg Körpergewicht).

Phase-I-Studien zur Dosisfindung bei Tumorpatienten empfehlen drei- bis viermal pro Woche 1,5–2 g Vitamin C i.v. pro kg Körpergewicht [1, 2]. In weiteren klinischen Studien wird geraten, die Behandlung mit einer geringeren Dosis zu beginnen und, sofern keine unerwünschten Ereignisse zu beobachten sind, die Dosis allmählich auf die endgültige Höhe zu steigern [1, 3].

Die Stabilität von Ascorbinsäurelösungen für Infusionszwecke ist zeitlich begrenzt [4, 6].

Bezüglich der für eine Antitumorwirkung erforderlichen klinischen Dosis liegen keine konsistenten Daten vor [7]. Von der eingangs erwähnten Dosis von 1,5 g pro kg Körpergewicht ist lediglich bekannt, dass sie unbedenklich und geeignet ist, bei Patienten mit normaler Nierenfunktion über mehrere Stunden Ascorbinsäure-Plasmakonzentrationen von über 10 mmol/l zu erreichen [1].

2.5 Geschichte

Vitamin C wurde 1928 von dem ungarischen Wissenschaftler Szent-Györgyi isoliert. Es spielt bei verschiedenen biologischen Prozessen eine wichtige Rolle, so z.B. der Kollagenbiosynthese. Es ist ein wichtiges wasserlösliches Reduktionsmittel und Antioxidans, das potenziell schädliche freie Radikale, die bei der Zellatmung entstehen, einfangen kann. Ein anhaltender Vitamin-C-Mangel führt zu Skorbut, einer durch Bindegewebsschädigung und Brüchigwerden der Blutgefäße gekennzeichneten Erkrankung mit unter Umständen tödlichem Verlauf [9].

Bald nach der Isolation des Vitamin C wurden Methoden zur synthetischen Herstellung des Moleküls entwickelt, so dass es allgemein erhältlich wurde. Im Lauf der Jahre wurden zahlreiche Kasuistiken und Einzelfallberichte sowie Pilotstudien publiziert, die alle der Nahrungsergänzung mit Vitamin C bei Tumorkrankheiten einen mehr oder weniger großen klinischen Vorteil bescheinigten [10]. Zwei kontrollierte retrospektive Studien (mit 10 g Vitamin C täglich, i.v. und oral) von Cameron und Pauling untermauerten diese Aussagen weiter [11, 12]. Da es sich bei den letzteren Studien allerdings um nicht randomisierte retrospektive Studien handelte, wurden vom US-amerikanischen *National Cancer Institute* (NCI) zwei randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien zur Bewertung der Auswirkung von hochdosiertem Vitamin C auf die Symptome und das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenen Malignomen in Auftrag gegeben [13, 14]. Die Studien von Creagan und Moertel mit 10 g Vitamin C tägl. oral (nicht i.v.) stellten aber keinen Vorteil fest. Daher verließ die konventionelle Onkologie in den 1980er Jahren die Verwendung von Vitamin C in der Tumorthherapie [15, 16].

In den späten 1990er Jahren wurde festgestellt, dass die Konzentrationen von Vitamin C im Plasma und Gewebe durch die intestinale Resorption und die renale Rückresorption und Exkretion in engen Grenzen gehalten wird [17, 18, 19, 20]. Somit ist es unmöglich, die Plasma- und Gewebespiegel zu erhöhen, wenn die orale Aufnahme von Vitamin C über 200 mg täglich liegt. Durch die intravenöse Gabe lässt sich diese Kontrolle so lange umgehen, bis durch die renale Exkretion wieder das physiologische Gleichgewicht hergestellt ist. Bei gesunden Freiwilligen führte die orale Gabe der höchsten verträglichen Dosis von 3 g alle 4 Stunden zu einer maximalen Plasmakonzentration von 0,22 mmol/l, während nach einer i.v. Dosis von 50 g Vitamin C

die maximale Plasmakonzentration 13,4 mmol/l betrug [21]. Vergleichbare Ergebnisse waren auch bei Tumorpatienten festzustellen [1, 22, 23].

Die Applikationsform des Vitamin C ist demnach entscheidend für die Erzielung pharmakologischer Konzentrationen, daher wurde eine Neubewertung der Rolle von Vitamin C in der Tumorthherapie erforderlich [9, 24].

2.6 Indikationen

Vitamin C Infusionen werden sowohl zur Tumorbehandlung als auch in der Supportivtherapie angeboten.

2.7 Wirkmechanismen

In niedriger, physiologischer Konzentration (0,1 mmol/l) ist Vitamin C ein Antioxidans, das reaktive Sauerstoffverbindungen inaktiviert [25]. In hohen, pharmakologischen Konzentrationen (bis zu 20 mmol/l) kann es aber auch pro-oxidative Wirkungen entfalten, durch die bspw. Peroxide entstehen, die zytotoxisch wirken [26, 27]. Die *In-vitro*-Ergebnisse wurden 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 [28, 29, 30]. Es wird angenommen, dass das extrazelluläre Wasserstoffperoxid in die Tumorzellen diffundiert und dort seine toxische Wirkung über einen ATP-Mangel entfaltet, der zum Zelltod führt. Darüber hinaus schädigt es die Zellmembranen sowie die DNA und beeinträchtigt den Glukosestoffwechsel. In normalen Zellen wird Wasserstoffperoxid rasch durch antioxidative Enzyme wie Katalase, Glutathionperoxidase und Superoxiddismutase neutralisiert, während diese Enzyme bei den meisten humanen Tumorentitäten in geringen oder nicht ausgeglichenen Konzentrationen vorliegen [31].

Die tägliche intravenöse Gabe von hochdosiertem Vitamin C führte bei Mäusen zu einer signifikanten Verringerung des Tumorumfanges um 41-53 % bei verschiedenen aggressiven Tumorentitäten [29]. In anderen Mausmodellen für humane Tumoren und in humanen Karzinomzelllinien wurde ebenfalls eine Hemmung des Tumorzustands festgestellt [9, 30, 32, 33, 34].

Mehrere Fallberichte zur Behandlung fortgeschrittener Tumoren mit hochdosiertem intravenösem Vitamin C wurden publiziert [42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49]. Die Vitamin-C-Infusionen wurden entweder als alleinige Therapie oder in Kombination mit einer konventionellen Therapie eingesetzt. Insgesamt zeigten die Ergebnisse keine Toxizitäten. In mehreren Fällen wurde zudem eine Regression des Tumors oder sogar eine komplette Remission beobachtet.

2.8 Verbreitung

Obwohl die Verwendung von hochdosiertem, intravenösem Vitamin C in der konventionellen Onkologie verlassen wurde, ist sie in der alternativen und Komplementärmedizin weit verbreitet [35].

2.9 Zulassung

Keine Beschränkungen.

2.10 Kosten

Die Kosten variieren erheblich. In Internet-Apotheken sind Vitamin C Ampullen mit 7,5 g für knapp 10 Euro erhältlich, die Verabreichung durch einen Arzt oder im Rahmen eines Klinikaufenthaltes wird mit Preisen bis zu 150,00 \$ pro Infusion angegeben.

3 Wirksamkeit

3.1 Einsatzgebiet

3.1.1 Übersichtsarbeiten

Es wurden mehrere klinische Phase-I-Studien initiiert, wobei die Ergebnisse von einer kontrollierten und sechs nicht kontrollierten Studien in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst bereits veröffentlicht wurden. Darüber hinaus wurden acht Fallstudien und fünf retrospektive Studien berichtet. Mehrere klinische Studien sind noch nicht abgeschlossen [36].

Während die Fallstudien und die retrospektiven Studien einige Hinweise auf die Wirksamkeit von hochdosiertem intravenösem Vitamin C lieferten, zeigten die publizierten klinischen Studien kein Ansprechen der Tumoren. Insgesamt lieferten sie Evidenz für das Fehlen von Toxizitäten, limitierte Evidenz für eine Verbesserung der Lebensqualität und einige Hinweise auf synergistische Wirkungen mit bestimmten konventionellen Tumortherapien.

Einzelheiten zu den Studien sind in [Tabelle 1](#) zu finden.

3.1.2 Klinische Studien

Nur eine einzige kontrollierte klinische Studie ist publiziert. In dieser 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 [37]. Es zeigte sich, dass die zusätzliche intravenöse Gabe von hochdosiertem Vitamin C die mit der Chemotherapie zusammenhängenden Toxizitäten reduzierte.

Intravenöses Vitamin C wurde in einer klinischen Pilotstudie mit 24 Tumorpatienten in fortgeschrittenem Erkrankungsstadium gut vertragen, ein Patient blieb im Verlauf dieser Studie progressionsfrei [38]. Bemerkenswert ist hier, dass die verwendeten Dosen niedrig waren. Nach der Gabe von hochdosiertem intravenösem Vitamin C bei 39 terminalen Tumorpatienten kam es bei verschiedenen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu einer Verbesserung: signifikant höhere Scores für körperliche, emotionale, kognitive und Rollenfunktion sowie signifikant niedrigere Scores für Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen und Appetitverlust [39].

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

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 [40]. Neun Patienten schlossen die Studie ab, von welchen 7

Progressionsfreiheit erreichten. Durch die zusätzliche Gabe von Vitamin C zu Gemcitabin und Erlotinib kam es zu keinem erkennbaren Toxizitätsanstieg.

In einer Phase-I-Dosiseskalationsstudie mit 17 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die nicht auf die Standardtherapie ansprachen, wurde die Pharmakokinetik von hochdosiertem intravenösem Vitamin C untersucht [2]. Vitamin C wurde allgemein gut vertragen und es wurde keine objektive Therapieantwort beobachtet. Die Autoren empfehlen für zukünftige Studien eine Dosis von 70–80 g/m² (d.h. ca. 2 g pro kg Körpergewicht).

In einer klinischen Phase-I-Studie mit neun Patienten mit bioptisch gesichertem Pankreasadenokarzinom im Stadium IV wurde die gleichzeitige Gabe von hochdosiertem intravenösem Vitamin C und Gemcitabin gut vertragen, wobei sich ansatzweise eine Wirkungsverbesserung durch den Zusatz von Vitamin C abzeichnete [41].

Cameron et al. führten drei kontrollierte retrospektive Studien durch, in welchen terminale Tumorpatienten unter Vitamin C mit historischen Kontrollpatienten verglichen wurden, die kein Vitamin C erhalten hatten. Diese Studien stellten in den mit Vitamin C behandelten Gruppen eine Verlängerung des Überlebens fest [11, 12, 50]. Das Design dieser Studien wurde allerdings wegen der fehlenden Randomisierung und Placebokontrolle kritisiert. Zudem erhielten einige Patienten das Vitamin C oral, außerdem betrug die Behandlungsdauer bei intravenösem Vitamin C nur etwa 10 Tage und die verwendeten Dosen waren eher niedrig.

Vollbracht et al. untersuchten im Rahmen einer epidemiologischen retrospektiven Kohortenstudie die intravenöse Gabe von Vitamin C im ersten postoperativen Jahr bei Frauen mit Mamma- karzinom 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 [51].

Die Analyse der Daten von 45 Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten, die mit hochdosiertem intravenösem Vitamin C behandelt wurden, von Mikirova et al. zeigte Auswirkungen dieser Therapie auf die CRP- und pro-inflammatorischen Zytokinpiegel, was wiederum die Hypothese stützt, dass hochdosiertes intravenöses Vitamin C bei Tumorpatienten das Entzündungsgeschehen reduzieren kann [52].

4 Sicherheit

4.1 Nebenwirkungen

Die unerwünschten Ereignisse nach der Gabe von hochdosiertem intravenösem Vitamin C waren gering und entsprachen den Nebenwirkungen, die beim schnellen Infundieren von hoch osmolaren Lösungen zu erwarten sind. Sie konnten durch das Trinken von Flüssigkeit vor und während der Infusion vermeiden werden [1, 35, 38].

4.2 Kontraindikationen

Bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel wurde das Risiko einer Hämolyse infolge von Vitamin C in hoher Dosis festgestellt [53, 54]. Daher sollten die Patienten vor Therapiebeginn auf diese Stoffwechselstörung untersucht werden.

Oxalsäure ist ein Endprodukt der metabolischen Oxidation von Vitamin C. Eine Oxalatnephropathie wurde nach der intravenösen Gabe von Vitamin C bei eingeschränkter Nierenfunktion berichtet [55, 56, 57]. Allerdings ist bei normaler Nierenfunktion das Risiko eines intrarenalen Auskristallisierens von Oxalat nicht erhöht [58]. Daher ist hochdosiertes intravenöses Vitamin C

bei eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert und eine positive Nierensteinanamnese sollte näher untersucht werden.

Bedenken wurden auch wegen der Gefahr von lebensbedrohlichen Blutungen und rascher Tumornekrose geäußert [59]. Die Autoren empfahlen daher eine allmähliche Dosissteigerung unter sorgfältiger Kontrolle des Patienten.

4.3 Interaktionen

Da Vitamin C in physiologischen Konzentrationen antioxidative Eigenschaften besitzt, ist denkbar, dass es die Wirkung von Tumortherapien wie der Strahlentherapie und einiger Chemotherapeutika, die zu einer vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen führen, abschwächt.

Zu den Wechselwirkungen von Vitamin C und Tumortherapien wurden mehrere Studien *in vitro* ebenso wie *in vivo* durchgeführt [36, 37, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68]. Dabei wurde festgestellt, dass Vitamin C die Wirkung der Strahlentherapie und einiger Chemotherapeutika verstärkt, während es die Wirkung anderer Chemotherapeutika nicht beeinflusst oder sogar verringert. In dieser Hinsicht sind die Ergebnisse von Heaney et al. erwähnenswert [69]. Der Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit einer Reihe von Chemotherapeutika an Zelllinien und tumortragenden Mäusen mit und ohne Vorbehandlung mit Dehydroascorbinsäure (der oxidierten Form des Vitamin C) zeigte, dass letzteres eine dosisabhängige Reduzierung der Zytotoxizität bewirkte. Spätere Studien, die mit pharmakologischen Konzentrationen von Vitamin C arbeiteten, stellten die Relevanz dieser Ergebnisse allerdings in Frage [63]. Zudem zeigten mehrere Studien, dass Vitamin C bei gleichzeitiger Gabe die Wirkung von Bortezomib aufheben könnte [70].

5 Vitamin C, hochdosiert - Studienergebnisse

Quelle: Luc Geeraert, CAM-Cancer Consortium. Intravenous high-dose vitamin C [online document]. <http://www.cam-cancer.org/CAM-Summaries/Other-CAM/Intravenous-high-dose-vitamin-C>, Juli 2014.

Tabelle 1: Vitamin C, hochdosiert - Studienergebnisse

Erst- autor / Jahr [Referenz]	Studien- design	Patienten	N	Kontrolle	Intervention	Endpunkt und Metho- dik	Ergebnisse	Anmerkun- gen
Kontrollierte klinische Studien								
Ma et al., 2014 [37]	randomisiert, kontrolliert	Ovarialkarzinom Stadium III/IV, Erstdiagnose	27	Paclitaxel/ Carboplatin	Paclitaxel/Carboplatin Vitamin C intravenös (75 oder 100 g, zweimal wöchentlich, über 12 Woche)	unerwünschte Ereignisse Überlebensrate nach 5 Jahren	Reduktion der Chemotherapie-assoziierten Toxizität	Die Kontrollgruppe erhielt kein Placebo.
Nicht-kontrollierte klinische Studien								
Riordan et al., 2005 [38]	keine Kontrollgruppe	unterschiedliche Tumore, Endstadium	24		Vitamin C intravenös (0,15-0,71 g/kg KG, täglich, über bis zu 8 Wochen, einzige Behandlung	unerwünschte Ereignisse radiologische Bildgebung zur Tumorprogression	intravenöses Vitamin C wurde gut toleriert; 2 Patienten brachen die Behandlung ab, bei einem Patienten stabilisierte sich die Erkrankung unter der Behandlung.	die eingesetzten Dosierungen waren niedrig; die Plasmakonzentrationen überschritten 3,8 mM nicht
Yeom et al., 2007 [39]	keine Kontrollgruppe	unterschiedliche Tumore, Endstadium	39		Vitamin C (10 g intravenös zweimal, und 4 g oral täglich, über 1 Woche), einzige Behandlung	Lebensqualität	Patienten hatten signifikant niedrigere Scores bei Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen und Appetitlosigkeit; andere Funktionen und Symptome waren nicht signifikant verändert.	die eingesetzten Dosierungen waren niedrig; sehr kurze Behandlungsdauer
Hoffer et al., 2008 [1]	Dosiseskalation, keine Kontrollgruppe	unterschiedliche Tumore oder hämatologische Neoplasien, die nicht auf Standardtherapie ansprechen	24		Vitamin C intravenös (0,4-1,5 g/kg KG, dreimal wöchentlich, über bis zu 30 Wochen), einzige Behandlung	unerwünschte Ereignisse Pharmakokinetik	intravenöses Vitamin C wurde gut vertragen; Pharmakokinetik und empfohlene Dosierungen wurden bestimmt; kein objektives Tumoransprechen	
Monti et al., 2012 [40]	Dosiseskalation, keine Kontrollgruppe	metastasiertes Pankreaskarzinom	14		Vitamin C intravenös (50, 75 oder 100 g, dreimal wöchentlich, über bis zu 8 Wochen), in Kombination mit Gemcitabin und Erlotinib	unerwünschte Ereignisse CT Bildgebung für Tumoransprechen	Rückgang von Primärtumoren; keine unerwünschten Ereignisse außer Symptomen der Tumorprogression und/oder Nebenwirkungen der Gemcitabin/ Erlotinib-Therapie	kurze Behandlungsdauer

Erstautor / Jahr [Referenz]	Studien-design	Patienten	N	Kontrolle	Intervention	Endpunkt und Methodik	Ergebnisse	Anmerkungen
Stephenson et al., 2013 [2]	Dosiseskalation, keine Kontrollgruppe	unterschiedliche solide Tumore, die nicht auf Standardtherapie ansprechen	17		Vitamin C intravenös (30-130g/m ² , wöchentlich an 4 aufeinanderfolgenden Tagen, über 4 Wochen), als einzige Behandlung	unerwünschte Ereignisse Lebensqualität Pharmakokinetik	intravenöses Vitamin C wurde gut vertragen; Pharmakokinetik und empfohlene Dosierungen wurden bestimmt; kein objektives Tumoransprechen Phar	
Welsh et al., 2013 [4]	keine Kontrollgruppe	metastasiertes Pankreaskarzinom, histologisch gesichert, Stadium IV	9		Vitamin C intravenös (15-125g, zweimal wöchentlich, über 69-556 Tage), in Kombination mit Gemcitabin	unerwünschte Ereignisse Zeit bis zum Progress und Gesamtüberlebenszeit	Kombination mit Gemcitabin gut vertragen; Hinweis auf statistisch nicht-signifikante Wirksamkeit	keine ausreichenden Patientenzahlen für eine Auswertung der Wirksamkeit
Retrospektive Studien								
Cameron und Pauling, 1976 [11]	kontrolliert, retrospektiv	Tumorpatienten im Endstadium	100	historische Kontrollgruppe (n=1.000)	Vitamin C intravenös (10 g täglich über 10 Tage, dann oral; oder nur oral) als einzige Behandlung	Gesamtüberlebenszeit	4fache Verlängerung der mittleren Überlebenszeit in der Vitamin-C-Gruppe	einige Patienten erhielten Vitamin C oral und nicht intravenös; kurze Behandlungsdauer; Dosierung ziemlich niedrig;
Cameron und Pauling, 1978 [12]	kontrolliert, retrospektiv	Tumorpatienten im Endstadium	100	historische Kontrollgruppe (n=1.000)	Vitamin C intravenös (10 g täglich über 10 Tage, dann oral; oder nur oral) als einzige Behandlung	Gesamtüberlebenszeit	5fache Verlängerung der mittleren Überlebenszeit in der Vitamin-C-Gruppe	einige Patienten erhielten Vitamin C oral und nicht intravenös; kurze Behandlungsdauer; Dosierung ziemlich niedrig;
Cameron und Pauling, 1991 [50]	kontrolliert, retrospektiv	Tumorpatienten im Endstadium	294	historische Kontrollgruppe (n=1.532)	Vitamin C intravenös (10 g täglich über 10 Tage, dann oral; oder nur oral) als einzige Behandlung	Gesamtüberlebenszeit	2fache Verlängerung der mittleren Überlebenszeit in der Vitamin-C-Gruppe	einige Patienten erhielten Vitamin C oral und nicht intravenös; kurze Behandlungsdauer; Dosierung ziemlich niedrig;
Vollbracht et al., 2011 [51]	epidemiologische, retrospektive Kohortenstudie	Mammakarzinom	53	Kontrollpatienten (n=72)	Vitamin C intravenös (7,5 g, einmal wöchentlich, über ≥4 Wochen) in Kombination mit Standardtherapie	unerwünschte Ereignisse	intravenöses Vitamin C wurde gut vertragen; Verbesserung der Lebensqualität; kein Einfluss auf den Tumorstatus	die eingesetzten Dosierungen waren niedrig
Mikrova et al., 2012 [52]	keine Kontrollgruppe, retrospektiv	unterschiedliche Tumore, nach Beendigung der konventionellen Tumorthherapie	45		Vitamin C intravenös (7,5 -50g, 1-100 Behandlungen) als einzige Behandlung	CRP Entzündungsparameter Tumormarker proinflammatorische Zytokine	Modulation der Entzündung korreliert mit Rückgängen der Tumormarker	

Erstautor / Jahr [Referenz]	Studien-design	Patienten	N	Kontrolle	Intervention	Endpunkt und Methodik	Ergebnisse	Anmerkungen
Fallserien								
Cameron und Campbell, 1974 [42]	keine Kontrollgruppe	unterschiedliche Tumore, fortgeschritten	50		Vitamin C intravenös oder oral (5-45g täglich, Dauer nicht beschränkt) als einzige Behandlung	unerwünschte Ereignisse Ansprechen auf die Therapie	3 Patienten mit stabiler Erkrankung, 5 mit Rückbildung, 4 mit Tumorhämorrhagien und Nekrose; Verbesserung der Lebensqualität keine größeren Nebenwirkungen	die eingesetzten Dosierungen waren niedrig; einige Patienten mit oralem Vitamin C zeigen positive Effekte auf das Tumorstadium; kurze Behandlungsdauer
Riordan et al., 1990, 1995, 1996, 1998, 2000 [43, 47]	keine Kontrollgruppe	unterschiedliche Tumore, metastasiert	8		Vitamin C intravenös (15-100 g zweimal wöchentlich über lange Zeit), als einzige Behandlung oder in Kombination mit konventioneller Therapie	unerwünschte Ereignisse Therapieansprechen radiologische Bildgebung körperliche Untersuchung	7 Patienten mit Ansprechen; intravenöses Vitamin C wurde gut vertragen	
Drisko et al., 2003 [48]	keine Kontrollgruppe	epitheliales Ovarialkarzinom, fortgeschritten	2		Vitamin C intravenös (60 g zweimal wöchentlich bis einmal zweiwöchentlich, keine zeitliche Begrenzung), als einzige Behandlung oder in Kombination mit konsolidierender Chemotherapie	Biomarker-Monitoring radiologische Bildgebung körperliche Untersuchung	2 Patienten krankheitsfrei 3 Jahre nach Diagnose; intravenöses Vitamin C wurde gut vertragen	
Padayatty et al., 2006 [49]	keine Kontrollgruppe	unterschiedliche Tumore, fortgeschritten	3		Vitamin C intravenös (15-65 g zweimal wöchentlich über >2 Monate, dann niedrigere Therapiefrequenz) als einzige Behandlung	klinische Beurteilung nach den Kriterien der National Cancer Institute Best Case Series Guidelines unabhängige pathologische Bestätigung der Tumordiagnose	3 Patienten in Remission	

6 Literatur

1. 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
2. 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
3. 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

4. Allwood MC, Kearney MC: Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition* 14:697-706, 1998. [PMID:9760591](#)
5. Dupertuis YM, Morch A, Fathi M et al.: Physical characteristics of total parenteral nutrition bags significantly affect the stability of vitamins C and B1: a controlled prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 26:310-316, 2002. [PMID:12216712](#)
6. Lavoie JC, Chessex P, Rouleau T et al.: Light-induced byproducts of vitamin C in multivitamin solutions. *Clin. Chem* 50:135-140, 2004. [PMID:14709641](#)
7. 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](#)
8. Szent-Györgyi, A: Observations on the function of peroxidase systems and the chemistry or the adrenal cortex: description of a new carbohydrate derivative. *Biochem. J* 22:1387-1409, 1928. [PMID:16744155](#)
9. 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](#)
10. Cameron E, Pauling L, Leibovitz B: Ascorbic acid and cancer: a review. *Cancer Research* 39:663-681, 1979. [PMID:371790](#)
11. 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](#)
12. 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:279931](#)
13. Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR et al.: Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. *New Engl J Med* 301:687-690, 1979. [PMID:384241](#)
14. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET et al.: High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. *New Engl J Med* 312:137-141, 1985. [PMID:3880867](#)
15. Wittes RE: Vitamin C and cancer. *New Engl J Med* 312:178-179, 1985. [PMID:3965937](#)
16. Golde DW: Vitamin C in cancer. *Integr Cancer Ther* 2:158-159, 2003. [PMID:15035904](#)
17. 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](#)
18. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y et al.: Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:3704-3709, 1996. [PMID:8623000](#)
19. Levine M, Wang Y, Padayatti SJ, Morrow J: A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:9842-9846, 2001. [PMID:11504949](#)
20. Graumlich JF, Ludden TM, Conry-Cantilena C et al.: Pharmacokinetic model of ascorbic acid in healthy male volunteers during depletion and repletion. *Pharm Res* 14:1133-1139, 1997. [PMID:9327438](#)
21. Padayatti 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](#)
22. Casciari JJ, Riordan NH, Schmidt TL et al.: Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid, and other antioxidants in hollow fibre in vitro tumours. *Br J Cancer* 84:1544-1550, 2006. [PMID:11384106](#)

23. 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](#)
24. 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](#)
25. Carr A, Frei B: Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB J* 13:1007-1024, 1999. [PMID:10336883](#)
26. 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](#)
27. Frei B, Lawson S: Vitamin C and cancer revisited. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:11037-11038, 2008. [DOI:10.1073/pnas.0806433105](#)
28. 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](#)
29. 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](#)
30. 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](#)
31. Oberley TD, Oberley LW: Antioxidant enzyme levels in cancer. *Histol. Histopathol* 12:525-535, 1997. [PMID:9151141](#)
32. 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](#)
33. 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](#)
34. 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](#)
35. 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](#)
36. 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](#)
37. 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](#)
38. 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](#)
39. 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](#)

40. 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
41. 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
42. 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
43. 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>
44. 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>
45. 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>
46. 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>
47. 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>
48. 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
49. Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM et al.: Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ* 174:937-942, 2006. PMID:16657755
50. 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
51. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V et al.: Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and after-care: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo* 25:983-990, 2011. PMID:22021693
52. 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
53. Campbell GD Jr, Steinberg MH, Bower JD: Letter: Ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency. *Ann Intern Med* 82:810, 1975. PMID:1138591
54. Rees DC, Kelsey H, Richards JD: Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMJ* 306:841-842, 1993. PMID:8490379
55. McAllister CJ, Scowden EB, Dewberry FL, Richman A: Renal failure secondary to massive infusion of vitamin C. *JAMA* 252:1684, 1984. PMID:6471294
56. Lawton JM, Conway LT, Crosson JT et al.: Acute oxalate nephropathy after massive ascorbic acid administration. *Arch Intern Med* 145:950-951, 1985. PMID:3994472

57. Wong K, Thomson C, Bailey RR et al.: Acute oxalate nephropathy after a massive intravenous dose of vitamin C. *Aust N Z J Med* 24:410-411, 1994. [PMID:7980244](#)
58. Robitaille L, Mamer OA, Miller WH Jr et al.: Oxalic acid excretion after intravenous ascorbic acid administration. *Metabolism* 58:263-269, 2009. [DOI:10.1016/j.metabol.2008.09.023](#)
59. Campbell A, Jack T. Acute reactions to mega ascorbic acid therapy in malignant disease. *Scott Med J* 24:151-153, 1979. [PMID:227054](#)
60. 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](#)
61. 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](#)
62. Lamson DW, Brignall MS: Antioxidants and cancer therapy II: quick reference guide. *Altern Med Rev* 5:152-163, 2000. [PMID:10767670](#)
63. 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](#)
64. 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](#)
65. 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](#)
66. 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](#)
67. 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](#)
68. Wei Y, Song J, Chen Q, Xing D: Enhancement of photodynamic antitumor effect with prooxidant ascorbate. *Lasers Surg Med* 44:69-75, 2012. [DOI:10.1002/lsm.21157](#)
69. Heaney ML, Gardner JR, Karasavvas N et al.: Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res* 68:8031-8038, 2008. [DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-1490](#)
70. Perrone G, Hideshima T, Ikeda H et al.: Ascorbic acid inhibits antitumor activity of bortezomib in vivo. *Leukemia* 23:1679-1686, 2009. [DOI:10.1038/leu.2009.83](#)

11 Anschriften der Experten

CAM-Cancer Consortium

NAFKAM - The National Research Center
 in Complementary and Alternative Medicine
 UiT The Arctic University of Norway
 NO 9037 Tromsø
nafkam@helsefak.uit.no

Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie - KOKON

Klinik für Innere Medizin 5, Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie
Universitätsklinik der Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Klinikum Nürnberg
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1
90419 Nürnberg
kokon@klinikum-nuernberg.de

12 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten

KOKON wird gefördert durch die Deutsche Krebshilfe.

CAM-Cancer erhält finanzielle Unterstützung von der Krebsliga Schweiz und der Stiftung Krebsforschung Schweiz für die deutschen Übersetzungen.

13 Mitwirkung

Das Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie – KOKON koordinierte den Prozess der Fachübersetzung. Die englische Originalversion übersetzten Martha Bohus und Ulrike Heiß, Conference Consulting, Interpreting and Translations, Königsbrunn. Die Begutachtung und Bearbeitung der deutschen Version erfolgte durch KOKON und wurde durch CAM-CANCER freigegeben.