onkopedia

onkopedia leitlinien

Vitamin C, hochdosiert

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

OeGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

CAM Cancer Complementary and Alternative Medicine for Cancer

KOKON Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie

krebsliga schweiz

krebsforschung schweiz
recherche suisse contre le cancer
ricerca svizzera contro il cancro
swiss cancer research

Herausgeber

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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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 Bezeichnung, Herkunft und Charakterisierung der arzneilich verwendeten Substanz ... 2

2.2 Inhaltsstoffe und Qualitätsanforderungen ... 2

2.3 Anwendungsgebiete ... 2

2.4 Art der Anwendung und Dosierung ... 2

2.5 Pharmakologische Wirkungen ... 2

3 Wirksamkeit ... 2

3.1 Antitumoröse Therapie ... 2

3.1.1 Aussagen in Leitlinien ... 2

3.1.2 Darstellung der eingeschlossenen Studien ... 2

3.2 Supportive/palliative Therapie ... 2

3.2.1 Aussagen in Leitlinien ... 2

3.2.2 Darstellung der eingeschlossenen Studien ... 2

4 Sicherheit ... 2

4.1 Unerwünschte Wirkungen ... 2

4.2 Kontraindikationen ... 2

4.3 Interaktionen ... 2

4.4 Sonstiges/Warnungen ... 2

5 Literatur ... 2

10 Anschriften der Experten ... 2

11 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten ... 2

12 Mitwirkung ... 2

Vitamin C, hochdosiert

Die Inhalte der Leitlinie wurden von CAM Cancer und dem Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie (KOKON) erarbeitet, begutachtet und freigegeben. Sie liegen auf Onkopedia in deutscher und auf dem Informationsportal von CAM Cancer in englischer Sprache vor.

Stand: Februar 2023

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/high-dose-vitamin-c Februar 2023). Übersetzung und Ergänzungen durch KOKON - Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie.

1 Zusammenfassung

Vitamin C, auch als L-Ascorbinsäure bekannt, gehört zu den wasserlöslichen Vitaminen. Durch die intravenöse Applikation (ab 0,5-1g/kg Körpergewicht pro Tag) können Dosierungen gegeben und Blutspiegel bis 25mM erreicht werden, die bei oraler Einnahme aufgrund der in engen Grenzen gehaltenen Bioverfügbarkeit nicht möglich sind. In diesen Blut- und Gewebskonzentrationen begünstigt hochdosiertes intravenöses Vitamin C (HDIVC) die Bildung von freien Radikalen durch die Reaktion mit dem intrazellulären, Redox-aktiven Eisenspeicher sowie der Reaktion mit Sauerstoff und der Bildung von H2O2 im Blut und könnte so pro-oxidativ wirken.

Antitumoröse Therapie

- Die Ergebnisse aus zwei RCTs und einer Pilotstudie geben (z.T. in Subgruppenanalysen) Hinweise darauf, dass HDIVC zusätzlich zur Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, mit akuter myeloischer Leukämie höheren Alters (>60J.), mit metastasiertem kolorektalen Karzinom höheren Alters (>55J.) und, unabhängig vom Alter, mit RAS-Mutation eine antineoplastische Wirksamkeit haben könnte (moderate-hohe Ergebnissicherheit).

Supportive und palliative Therapie

- Die Ergebnisse aus zwei randomisierten Interventionsstudien sind divergent. Die neueste und größte RCT gibt einen Hinweis, dass es bei Pat. mit metastasiertem kolorektalen Karzinomen die Krebs-bedingten oder Therapie-assoziierten Nebenwirkungen wie z.B. Blutbildveränderungen, Elektrolytverschiebungen, gastrointestinale Nebenwirkungen, Erhöhung von Leber- oder Nierenfunktionsparameter, nicht mindern kann (hohe Ergebnissicherheit), während eine kleine Pilot-RCT einen Anhaltspunkt gibt, dass HDIVC zusätzlich zur Chemotherapie die leichtgradigen (CTCAE 1-2) oben genannten Nebenwirkungen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom mindern kann und keinen Einfluss auf höhergradige Nebenwirkungen (CTCAE 3+) hat (niedrige Ergebnissicherheit).

HDIVC ist gut verträglich. Vorsicht ist bei Pat. mit eingeschränkter Nierenfunktion und Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel geboten. Die prinzipiellen pharmakologischen Überlegungen und Zellkulturergebnisse einer Wirkungsabschwächung haben sich in den kontrollierten

Interventionsstudien mit verschiedenen Chemotherapeutika nicht gezeigt. Es gibt sogar Hinweise für eine Wirkungsverstärkung.

2 Grundlagen

2.1 Bezeichnung, Herkunft und Charakterisierung der arzneilich verwendeten Substanz

Vitamin C, auch als L-Ascorbinsäure bekannt, gehört zu den wasserlöslichen Vitaminen, die nur in geringen Mengen im Körper gespeichert werden können. Da der menschliche Organismus es aufgrund des fehlenden Enzyms L-Gulonolacton-Oxidase nicht selbst produzieren kann, muss Vitamin C über die Nahrung aufgenommen werden [31, 22]. Die empfohlene Zufuhr liegt gemäß der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin für Männer bei 110 mg und für Frauen bei 95 mg Vitamin C pro Tag. Bei Schwangeren und Stillenden liegt der Bedarf höher (105 mg bzw. 125 mg/d). Nahrungsmittel mit hohem Gehalt an Vitamin C sind alle Kohlarten und Citrusfrüchte sowie Sanddornbeeren, Hagebutte und Petersilie.

Die wissenschaftliche Bezeichnung L-Ascorbinsäure leitet sich von der Scorbut-Erkrankung ab, die durch einen Vitamin-C Mangel entsteht („antiscorbutische Säure“) ab. Für die kommerzielle Nutzung wird Vitamin C in erster Linie synthetisch hergestellt, das sich in der Wirkung aber nicht von der natürlichen Form unterscheidet.

In physiologischen Konzentrationen (<100µM) ist Ascorbinsäure bei biochemischen Prozessen vor allem als Elektronen-Donor wichtig und wirkt daher antioxidativ. Sie ist spielt auch eine Rolle im Eisenmetabolismus und ist ein wichtiger Co-Faktor der Enzyme diverser biologischer Abläufe wie die Kollagen- und Carnitin-Biosynthese, der Demethylierung von Proteinen, DNA und RNA [4, 17, 16].

In den späten 1990er Jahren entdeckte man, dass durch die parenterale Gabe von Vitamin C ab 0,5-1g/kg Körpergewicht pro Tag Konzentrationen bis 25mM erreicht werden können, die bei oraler Einnahme aufgrund der in engen Grenzen gehaltenen Bioverfügbarkeit nicht zu erreichen sind. Die Applikationsform des Vitamin C ist demnach entscheidend für die Erzielung pharmakologischer Konzentrationen.

2.2 Inhaltsstoffe und Qualitätsanforderungen

Vitamin-C-Produkte basieren hauptsächlich auf der Reinsubstanz L-Ascorbinsäure. Die Qualität des Rohstoffs zeichnet sich gemäß den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs durch eine geringe Belastung mit Verunreinigungen wie (Schwer)metallen, Oxalsäure und anorganischen Bestandteilen sowie Beimengung von anderen Substanzen aus, so dass der Gehalt zwischen 99 und 100,5 % liegt. Alternativ wird in einigen Arzneimittel auch das Salz Natriumascorbat verwendet, das sich nach pharmazeutischen Qualitätsanforderungen idealerweise aus 99-101 % des reinen Stoffs zusammensetzt.

2.3 Anwendungsgebiete

Von der Substitution bei Mangelzuständen abgesehen, gibt es für HDIVC keine gesicherten Anwendungsgebiete. Dennoch ist der Einsatz in der Komplementär- und Alternativmedizin weit verbreitet [32]. In klinischen Studien in der Onkologie waren die untersuchten Anwendungsgebiete die Tumortherapie und die supportive Therapie [51].

Die Untersuchung der antitumorösen Wirksamkeit von oral appliziertem Vitamin C wurde verlassen, nachdem zwei randomisierte kontrollierte Studien [6, 26] belegten, dass hierdurch keine Verbesserung des Überlebens erreicht werden kann.

2.4 Art der Anwendung und Dosierung

Bei Pat. mit Krebserkrankungen wird in klinischen Studien HDIVC als Bolusinfusion 1-3-mal pro Woche in einer Dosis von 0,5-1,5g Vitamin C pro kg Körpergewicht, oftmals parallel zur medikamentösen Tumortherapie, appliziert [13; 45; 47]. Ein Anbieter von Vitamin C Infusionen empfiehlt, dass aufgrund fehlender klinischer Daten die Gabe zeitversetzt erfolgen sollte, mit mindestens 24h Pause vor geplanter Chemotherapie und anschließend erst wieder nach 3-4 Halbwertszeiten des Chemotherapeutikums [33]. Zur besseren Verträglichkeit wird in einigen klinischen Studien mit einer niedrigeren Dosis begonnen (z.B. 20% der Zieldosis) und bei guter Verträglichkeit allmählich gesteigert; eine pharmakologisch wirksame Dosis (>20mM) wird in den Studien mit 50-100g angegeben [37, 13].

Um die Löslichkeit und Osmolarität zu gewährleisten, werden in Studien analog oder ähnlich der Studie von Hoffer et al. [12] pro 1g Vitamin C ca. 20ml einer Trägerlösung (in der Regel Natrium Chlorid 0,9%) verwendet, so dass bei Gaben zwischen 15-140g Vitamin C 300-1800ml der Trägerlösung verwendet werden. Die Infusionsgeschwindigkeit beträgt zwischen 0,5-1g/ Minute, bei einer Infusion von 100g also ca. 100-200 Minuten [12]. Die Stabilität von Ascorbinsäurelösungen für Infusionszwecke ist zeitlich begrenzt, so dass die Gabe spätestens bis 2-4 Stunden nach Herstellung appliziert werden sollte [2, 18].

Präparate zur parenteralen Applikation sind in Apotheken rezeptfrei erhältlich.

2.5 Pharmakologische Wirkungen

Aus der Vielzahl der Untersuchungen werden im Folgenden nur die pharmakologischen Wirkungen dargestellt, die sich auf die klinischen Anwendungen in der Onkologie beziehen.

Auch wenn sich der Wirkmechanismus von HDIVC von dem des oral aufgenommenen Vitamin C grundlegend unterscheidet, führt die Bolus-Gabe zu normalen Plasma- und Gewebsspiegel, die erst über eine Halbwertszeit von 8-20 Tagen abgebaut werden [28]. In vielen Studien wird bereits vorher die nächste Dosis appliziert, so dass man von einem Erhalt normaler Vitamin-C-Spiegel im Plasma ausgehen kann. Da Pat. mit Krebserkrankungen häufiger als gesunde Probanden einen erniedrigten Vitamin-C-Plasmaspiegel aufweisen [24, 43] und die Ausprägung des Mangels sowohl mit der Schwere der Krebserkrankung korreliert [35, 15] als auch invers mit der Überlebensprognose [24], sind auch Wirkungen über die Auffüllung der Vitamin-C Speicher denkbar.

HDIVC ist ein Elektronen-Donor u.a. für Sauerstoff sowie extra- und intrazelluläre katalytische Metalle wie Eisen oder Kupfer, die in ihrer reduzierten Form die Bildung von freien Sauerstoff-Radikalen (reactive oxygen species = ROS) begünstigen. Bei der Reaktion mit Sauerstoff entsteht H_2O_2 [29].

Da maligne Zellen häufig sowohl einen erhöhten labilen Eisenpool haben, als auch eine größere Menge Eisen speichern [29] und es ihnen häufig an antioxidativen Enzymen wie Catalase und Gluthathion-Peroxidase mangelt [21], wird angenommen, dass Krebszellen selektiv geschädigt werden und die gesunden Zellen protektive Mechanismen besitzen. Die klinisch gute Verträglichkeit untermauert diese Annahme, auch wenn der Mechanismus bisher nicht geklärt ist [51, 29].

3 Wirksamkeit

Es liegen zu HDIVC in der Tumortherapie Ergebnisse aus drei randomisierten Interventionsstudien (RCTs) vor [47, 52, 20]. Wang 2022 (n=442) untersuchte die Auswirkungen von HDIVC auf das Tumor-Ansprechen, Gesamtüberleben, progressionsfreie Überleben und die Nebenwirkun-

gen nach CTCAE, Zhao 2018 (n=73) die Wirkung auf das 3-Jahresüberleben und die Remissionsrate und Ma 2014 (n=29) die Wirkung auf das 5-Jahres-Überleben und das progressionsfreie Überleben, Tumor-Ansprechen und Nebenwirkungen der Chemotherapie nach CTCAE.

Weiterhin liegen Ergebnisse aus drei systematischen Übersichtsarbeiten vor, die neben der RCT von Ma 2014 eine Vielzahl nicht-kontrollierter oder Frühe-Phase Studien einschließen [7, 14, 28]. Während Fritz 2014 Studien ausschließlich zu HDIVC eingeschlossen hat, bezogen sich die Schlussfolgerungen von Jacobs 2014 auf verschiedene Verabreichungen von Vitamin C inklusive oraler Gabe und niedrig dosierter Gabe. Auch Nauman 2018 fassten in ihrer Schlussfolgerung sowohl niedrig-dosiertes als auch HDIVC zusammen. Insgesamt schlussfolgerten diese Übersichtsarbeiten, dass aufgrund der niedrigen Ergebnissicherheit der Studien keine gesicherten Aussagen getroffen werden könnten und die teilweise positiven Ergebnisse in größer angelegten Studien bestätigt werden müssten, bevor eine Bewertung erfolgen könnte.

Antitumoröse Therapie

- Die Ergebnisse aus zwei RCTs und einer Pilotstudie geben (z.T. in Subgruppenanalysen) Hinweise darauf, dass HDIVC zusätzlich zur Chemotherapie bei Pat. mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, mit akuter myeloischer Leukämie höheren Alters (>60J.), mit metastasiertem kolorektalen Karzinom höheren Alters (>55J.) und, unabhängig vom Alter, mit RAS-Mutation eine antineoplastische Wirksamkeit haben könnte (moderate-hohe Ergebnissicherheit).

Supportive und palliative Therapie

- Die Ergebnisse aus zwei randomisierten Interventionsstudien) sind divergent. Die neueste und größte RCT gibt einen Hinweis, dass es bei Pat. mit metastasierten kolorektalen Karzinomen die Krebs-bedingten oder Therapie-assoziierten Nebenwirkungen wie z.B. Blutbildveränderungen, Elektrolytverschiebungen, gastrointestinale Nebenwirkungen, Erhöhung von Leber- oder Nierenfunktionsparameter, nicht mindern kann (hohe Ergebnissicherheit), während eine kleine Pilot-RCT einen Anhaltspunkt gibt, dass HDIVC zusätzlich zur Chemotherapie die leichtgradigen (CTCAE 1-2) oben genannten Nebenwirkungen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom mindern kann und keinen Einfluss auf höhergradige Nebenwirkungen (CTCAE 3+) hat (niedrige Ergebnissicherheit).

3.1 Antitumoröse Therapie

3.1.1 Aussagen in Leitlinien

Die S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie (2015) erwähnt orales Vitamin C mit anderen Mikronährstoffpräparaten und schreibt: "*Eine Empfehlung für die Einnahme von Mikronährstoffpräparaten lässt sich aus diesen Daten nicht ableiten*." Und in Bezug auf hochdosierte Antioxidantien, unter denen auch Vitamin C aufgeführt wird: „*Die Gabe hochdosierter Antioxidantien während einer Chemotherapie wird nicht empfohlen*." Sie schließen dabei in ihre Analyse präklinische Studien und die Phase 1 Studie von Hoffer et al. [13] ein.

Die S3-Leitlinie zur Supportiven Therapie bei onkologischen Pat. (2020) erwähnt Vitamin C nicht.

Die S3-Leitlinie zur Komplementärmedizin (2021) gibt aufgrund nicht ausreichender Daten keine Empfehlung für oder gegen HDIVC als antineoplastische Therapie.

3.1.2 Darstellung der eingeschlossenen Studien

<u>Kolorektales Karzinom</u>

In der randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie (n=442) untersuchten Wang und Kollegen die Wirksamkeit von HDIVC zusätzlich zu einer Chemotherapie mit FOLFOX+/-Bevacizumab auf das PFS, gemessen am radiologischen Ansprechen (RECIST), bei Pat. mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC). [47] Die experimentelle Gruppe erhielt an den Tagen 1-3 der Chemotherapie zusätzlich intravenös 1,5 g/kg Körpergewicht Vitamin C. Der Zyklus wurde alle 2 Wochen wiederholt und nach maximal 12 Zyklen beendet. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS), objektive Ansprechrate (ORR) und Gesamtüberleben (OS) lediglich ein Trend beim PFS (8,6 vs 8,3 Monate; P = 0,1). In der Subgruppe mit RAS-Mutation sowie bei älteren Pat.>55 Jahre war die PFS-Verlängerung im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant (9,2 vs. 7,8 Monate; P=0,01 bzw. 9,2 vs. 8,1; P nicht gezeigt). In der Subgruppe mit RAS-Mutation gab es zudem einen Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben (20,2 vs. 16,8 Monate; p = 0,2), jedoch auch hier keinen signifikanten Unterschied in der ORR (43 vs 42%, p= 0,8). Da die Vitamin-C-Infusion nur einmal alle zwei Wochen verabreicht sowie nach 6 Monaten beendet wurde, also bevor der Großteil der Krankheitsprogression eingetreten war, könnte nach Ansicht der Autoren "die tatsächliche Wirkung von HDIVC bei mCRC unterschätzt werden". Bei der Anzahl und Schwere von ärztlich eingeschätzten unerwünschten Ereignissen nach CTCAE 4.0, wie z.B. Blutbildveränderungen, Elektrolytverschiebungen, gastrointestinale Nebenwirkungen, Erhöhung von Leber- oder Nierenfunktionsparameter, gab es in der Studie keine signifikanten Unterschiede. Die prinzipiellen pharmakologischen Überlegungen und Zellkulturergebnisse einer Wirkungsabschwächung haben hier nicht bestätigt. Es gibt sogar Hinweise für eine Wirkungsverstärkung.

Akute Myeloische Leukämie

In einer RCT untersuchten Zhao et al. bei 73 über 60jährigen Pat. mit AML die Wirksamkeit von intravenösem Vitamin C auf die Remissionsraten und auf das Gesamtüberleben. [52] Die Pat. erhielten in der Kontrollgruppe DCAG (Decitabin 15mg/m² Tag 1-5 und G-CSF 300µg Tag 0-9, 10mg/m² Cytarabin q12h Tag 3-9 und 8mg/m² Aclarubicin) und in der experimentellen Gruppe zusätzlich Vitamin C 50-80mg/kg Tag 0-9. Ein primärer Endpunkt war nicht formuliert. Die Autoren berichteten von einer signifikant höheren Rate an kompletten Remissionen in der experimentellen Gruppe nach der ersten Induktion sowie einen Trend höherer kompletter Remissionsraten nach der zweiten Induktion. Es wurde nicht angegeben, ob es sich um zytologische oder molekulare Remissionen handelte. Die Autoren berichteten auch von einem signifikant höheren 3-Jahres-Überleben in der Vitamin C-Gruppe mit 15,3 vs 9,3 Monaten (niedrige Ergebnissicherheit).

Ovarialkarzinom

In einer Pilot-RCT untersuchten Ma et al. [20] bei 27 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom die Wirksamkeit von intravenösem Vitamin auf unerwünschte Ereignisse und auf das 5-Jahres-Überleben. Die Patientinnen beider Gruppen erhielten als Chemotherapeutika Paclitaxel/Carboplatin, die Interventionsgruppe zusätzlich 75-100g Vitamin C intravenös zweimal wöchentlich über 12 Wochen. Die Dosis wurde mit 15g begonnen und mit dem eines Ziel-Plasmaspiegels von 350-400mg/dl (20-23mM) auf 75-100g gesteigert. Die Studie war zu klein, um die potentielle Wirksamkeit von HDIVC statistisch zu bestätigen. Die Autoren berichten von einem Trend für eine Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens (keine nummerischen Angaben). Das progressionsfreie Überleben war 25,5 Monate in der experimentellen Gruppe vs. 16,75 Monate in der Kontrollgruppe (niedrige Ergebnissicherheit).

Weitere Krebsentitäten

HDIVC wurde bereits bei weiteren Krebs-Entitäten in klinischen Studien untersucht. Neben der in den Reviews eingeschlossenen Studien von Monti 2012 und Welsh 2013 beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom, sind im Folgenden noch weitere Studien kurz aufgeführt, die aufgrund

ihrer Aktualität in den Reviews nicht enthalten sind und die Kriterien für die Bewertung in diesem Review nicht erfüllten:

Eine Phase-II RCT (n=97) von Ou et al. [30], die beim fortgeschrittenen, Therapie-refraktärem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) die Wirksamkeit von HDIVC und zusätzlich modulierter Elektrohyperthermie in best supportive care (BSC) im Vergleich zur BSC alleine untersuchte und laut Autoren zu einer signifikante Wirksamkeit auf progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS) und Lebensqualität führte, wurde aufgrund der „mixed therapy“ nicht in die Bewertung aufgenommen. Mammakarzinom:

In einer retrospektiven Studie untersuchten Qu et al. [30] bei 113 Patientinnen mit triple-negativem Mamma-Karzinom die Wirksamkeit von HDIVC zusätzlich zur Chemotherapie mit Gemcitabin und Carboplatin (70 Patientinnen) im Vergleich zu einer gematchten Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (53 Patientinnen). Die Autoren berichteten über eine signifikante Verlängerung des PFS (7 vs. 4,5 Monate; $P < 0.05$) sowie im Gesamtüberleben (27 vs. 18 Monate; $p < 0.05$).

3.2 Supportive/palliative Therapie

3.2.1 Aussagen in Leitlinien

Die S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie (2015) erwähnt orales Vitamin C mit anderen Mikronährstoffpräparaten und schreibt: “*Eine Empfehlung für die Einnahme von Mikronährstoffpräparaten lässt sich aus diesen Daten nicht ableiten*.” Und in Bezug auf hochdosierte Antioxidantien, unter denen auch Vitamin C aufgeführt wird: „*Die Gabe hochdosierter Antioxidantien während einer Chemotherapie wird nicht empfohlen*.” Sie schließen dabei in ihre Analyse präklinische Studien und die Phase 1 Studie von Hoffer et al. [13], ein.

Die S3-Leitlinie zur Supportive Therapie bei onkologischen Pat. (2020) erwähnt Vitamin C nicht.

Die S3-Leitlinie zur Komplementärmedizin (2021) gibt aufgrund nicht ausreichender Daten keine Empfehlung für oder gegen HDIVC als supportive Therapie.

3.2.2 Darstellung der eingeschlossenen Studien

Die RCT von [47], untersuchte die Wirksamkeit von HDIVC auf unerwünschte Ereignisse nach CTCAE 4.0. Die Autoren berichteten, dass HDIVC keinen eindeutigen Einfluss auf die Rate und Schwere der berichteten, ärztlich eingeschätzten Nebenwirkungen nach CTCAE 4.0 wie z.B. Blutbildveränderungen, Elektrolytverschiebungen, gastrointestinale Nebenwirkungen, Erhöhung von Leber- oder Nierenfunktionsparameter hatte (hohe Ergebnissicherheit)

Die o.g. Pilot-RCT von [20], untersuchte auch die Wirksamkeit von HDIVC auf unerwünschte Ereignisse nach CTCAE 3.0. Die Autoren werteten den Einfluss der Intervention auf die ärztlich eingeschätzten Nebenwirkungen der Chemotherapie aus und berichteten von einem signifikant geringeren Auftreten von Grad 1/2 Nebenwirkungen (niedrige Ergebnissicherheit).

4 Sicherheit

4.1 Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Ereignisse nach der Gabe von HDIVC sind geringgradig und entsprechen den Nebenwirkungen, die beim schnellen Infundieren von hoch osmolaren Lösungen zu erwarten sind. Sie können durch das Trinken von Flüssigkeit vor und während der Infusion vermeiden werden. [38, 13, 32]. Bei Pat. mit Herzinsuffizienz ist durch die hyperosmolare Lösung kurzzeitig eine Volumenüberladung zwar möglich, jedoch wirkt HDIVC osmodiuretisch, so dass eine

Gewichtszunahme oder Volumenüberladung im Intervall unwahrscheinlich ist. Eine temporäre Polyurie in den ersten 24h nach Infusion ist möglich [12].

Auch in der bisher größten RCT mit 442 Pat. [47] waren die ärztlich eingeschätzten Nebenwirkungen nach CTCAE bei Pat., die bei metastasiertem kolorektalem Karzinom und einer Chemotherapie mit FOLFOX (+/- Bevacizumab) zusätzlich HDIVC (1-1,5g/kg Körpergewicht) erhielten, vergleichbar mit denen der Kontrollgruppe.

In einer Phase-1 Studie untersuchten Allen et al. [1], die Sicherheit der Gabe von HDIVC (≥25g; ≥20mM) 3x/Woche zusätzlich zur Radiochemotherapie (Temozolomid 75mg/m2/Tag, 1,8Gy/Tag) bei 11 Pat. mit Glioblastom. Es zeigten sich keine Dosis-limitierenden Toxizitäten (bis 87,5g HDIVC) und keine erhöhten Krebs-bedingten oder Therapie-assoziierten Nebenwirkungen (CTCAE 4.03) gegenüber dem historischen, erwarteten Vergleich.

Bei Pat. mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mmangel kann es durch die Gabe von HDIVC zu einer Hämolyse kommen. [5, 36]. Dieses Risiko besteht vor allem bei Dosen >59g [23]. Daher sollten die Pat. vor Therapiebeginn darauf hin 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 [25, 19, 50]. Allerdings ist bei normaler Nierenfunktion das Risiko eines intrarenalen Auskristallisierens von Oxalat nicht erhöht [39]. Daher besteht bei eingeschränkter Nierenfunktion eine relative Kontraindikation und eine Vorgeschichte mit Nierensteinen sollte näher untersucht werden.

4.2 Kontraindikationen

Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder einem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel besteht eine relative Kontraindikation.

4.3 Interaktionen

Bisherige klinische Untersuchungen zu pharmakokinetischen Interaktionen beziehen sich auf die orale Einnahme von Ascorbinsäure [49, 9, 44, 8, 11]. Die Ergebnisse legen keine klinisch relevante Beeinflussung der Metabolisierung von Arzneistoffen nahe. Da Vitamin C als Co-Faktor an vielen biochemischen Prozessen beteiligt ist, Leberenzyme aktiviert und durch HDIVC höhere Plasmaspiegel erreicht werden, sind pharmakokinetische Wechselwirkungen nicht auszuschließen.

Hinweise auf unerwünschte Effekte durch Vitamin C im Zellmodell bezogen auf die antineoplastische Therapie wurden bisher klinisch nicht weiter untersucht [46, 10]. Auch wenn die Theorie über eine Wirkungsabschwächung der Strahlentherapie und vieler Chemotherapeutika durch Radikal-Inaktivierung naheliegend erscheint, lässt eine Vielzahl an präklinischen Untersuchungen ebenfalls unterstützende antitumorale Effekte durch den Einsatz einer HDIVC annehmen . In der bisher größten RCT mit 442 Pat. bei Pat. mit mCRC und einer Therapie mit FOLFOX (+/- Bevacizumab) hatte HDIVC keinen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit der Chemotherapie, obwohl die Gabe am gleichen Tag und den zwei darauffolgenden Tagen erfolgte. In Subgruppen gab es zudem Hinweise, dass die Wirksamkeit sogar erhöht werden konnte. Ähnliche Ergebnisse werden auch von den Autoren der beiden anderen kontrollierten Interventionsstudien [20, 52] berichtet (siehe Kapitel 3.1.2).

Zusammenfassend gibt es Hinweise aus einigen der kontrollierten Interventionsstudien, dass HDIVC nicht zu einer Wirkungsabschwächung, sondern zu einer Wirkungsverstärkung der antineoplastischen Therapie führt.

Bei oraler Gabe sollten weiterhin bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten (z.B. Multikinaseinhibtoren) ausreichende Einnahmeabstände eingehalten werden, um bspw. Komplexbildungen und Resorptionsstörungen zu verhindern.

4.4 Sonstiges/Warnungen

Bei Menschen, die aufgrund eines Diabetes mellitus eine kontinuierliche Plasma-Glucose-Messung verwenden, können nach der Gabe von HDIVC falsch hohe Glucose-Werte angegeben werden. Es ist ratsam, die Betroffenen darüber aufzuklären, um Insulin-induzierte Hypoglykämien zu vermeiden

5 Literatur

1. Allen BG, Bodeker KL, Smith MC, Monga V et al.: First-in-human phase 1 clinical trial of pharmacological ascorbate combined with radiation and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma - Clin Cancer Res 25: 6590–6597, 2019. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-0594
2. Allwood MC, Kearney MC: Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. Nutrition 14: 697-706, 1998. DOI:10.1016/s0899-9007(98)00063-x
3. Böttger F, Vallés-Martí A, Cahn L, Jimenez, CR: High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer. J Exp Clin Cancer Res 40: 343, 2021. DOI:10.1186/s13046-021-02134-y
4. Buettner GR: The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. Arch Biochem Biophys 300:535-543, 1993. DOI:10.1006/abbi.1993.1074
5. Campbell GD et al.: Ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency. Ann Intern Med 82: 810, 1975. DOI:10.7326/0003-4819-82-6-810_1
6. Creagan ET et al.: Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. N Engl J Med 301: 687-690, 1979. DOI:10.1056/NEJM197909273011303
7. Fritz H, Flower G, Weeks L, Cooley K et al.: Intravenous Vitamin C and Cancer: A Systematic Review - Integr Cancer Ther 13:280-300, 2014. DOI:10.1177/1534735414534463
8. Gonzalez JP, Valdivieso A, Calvo R et al.: Influence of vitamin C on the absorption and first pass metabolism of propranolol. Eur J Clin Pharmacol 48:295–297, 1995. DOI:10.1007/BF00198315
9. Gordi T, Tan LH, Hong C et al.: The pharmacokinetics of linezolid are not affected by concomitant intake of the antioxidant vitamins C and E. J Clin Pharmacol 43:1161–1167, 2003. DOI:10.1177/0091270003257455
10. 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
11. Heeswijk, RPG van, Cooper, CL, Foster, BC, Chauhan, BM, Shirazi, F, Seguin I et al. (2005): Effect of high-dose vitamin C on hepatic cytochrome P450 3A4 activity. Pharmacotherapy 25 (12), 1725–1728. DOI:10.1592/phco.2005.25.12.1725
12. Hoffer LJ, Robitaille L, Zakarian R, Melnychuk D et al. High-dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: a phase I-II clinical trial. PLoS One. 2015 Apr 7;10(4):e0120228. DOI:10.1371/journal.pone.0120228
13. Hoffer LJ 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

14. Jacobs C, Hutton B, Ng T et al.: Is There a Role for Oral or Intravenous Ascorbate (Vitamin C) in Treating Patients With Cancer? A Systematic Review. Oncologist 20: 210–223, 2015. DOI:10.1634/theoncologist.2014-0381

15. Khanzode SS, Muddeshwar MG, Khanzode SD, Dakhale GN: Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different stages of breast cancer - Free Radic Res 38:81-85, 2004. DOI:10.1080/01411590310001637066

16. Kuiper C, Vissers MC: Ascorbate as a co-factor for fe- and 2-oxoglutarate dependent dioxygenases: physiological activity in tumor growth and progression. Front Oncol 4:359, 2014. DOI:10.3389/fonc.2014.00359

17. Lane DJR, Richardson DR: The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: much more than just enhanced iron absorption! - Free Radic Biol Med 75:69-83, 2014. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.007

18. Lavoie JC et al.: Light-induced byproducts of vitamin C in multivitamin solutions. Clin Chem 50: 135-140, 2004. DOI:10.1373/clinchem.2003.025338

19. Lawton JM et al.: Acute oxalate nephropathy after massive ascorbic acid administration. Arch Intern Med 145: 950-951, 1985. PMID:3994472

20. Ma Y et al.: High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. Sci Transl Med 6: 222ra218, 2014. DOI:10.1126/scitranslmed.3007154

21. Macan AM, Kraljevic TG, Raic-Malic S - Therapeutic Perspective of Vitamin C and Its Derivatives. Antioxidants (Basel) 8: 247, 2019. DOI:10.3390/antiox8080247

22. Maeda N, Hagihara H, Nakata Y et al.: Aortic wall damage in mice unable to synthesize ascorbic acid - Proc Natl Acad Sci U S A 97:841-846, 2000. DOI:10.1073/pnas.97.2.841

23. Marik PE: Is intravenous vitamin C contraindicated in patients with G6PD deficiency? - Crit Care 23:109, 2019. DOI:10.1186/s13054-019-2397-6

24. Mayland CR, Bennett M, Allan K: Vitamin C deficiency in cancer patients. Palliat Med 19:17-20, 2019. DOI:10.1191/0269216305pm970oa

25. Mc Allister CJ et al.: Renal failure secondary to massive infusion of vitamin C. JAMA 252: 1684, 1984. PMID:6471294

26. Moertel CG et al.: High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. N Engl J Med 312: 137-141, 1985. DOI:10.1056/NEJM198501173120301

27. Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, Littman S 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

28. Nauman G, Gray JC, Parkinson R, Levine M, Paller CJ: Systematic Review of Intravenous Ascorbate in Cancer Clinical Trials - Antioxidants (Basel) 7: 89, 2018. DOI:10.3390/antiox7070089

29. Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC, Yun J: Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C - Nat Rev Cancer19:271–282, 2019. DOI:10.1038/s41568-019-0135-7

30. Ou J, Zhu Y, Chen P, Du Y et al.: A randomized phase II trial of best supportive care with or without hyperthermia and vitamin C for heavily pretreated, advanced, refractory non-small-cell lung cancer. J Adv Res 24: 175–182, 2020. DOI:10.1016/j.jare.2020.03.004

31. Padayatty SJ: Vitamin C physiology: the known and the unknown and Goldilocks - Oral Dis 22:463–493, 2016. DOI:10.1111/odi.12446

32. Padayatty SJ 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

33. Pascoe. Fachbereich Vitamin C Infusionstherapie - FAQ 2022, accessed 22nd August 2022.

34. Qu J, Zhu X, Zhang H, Du Y et al.: A Retrospective Study of Gemcitabine and Carboplatin With or Without Intravenous Vitamin C on Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer. - Integrative Cancer Therapies, 2020. DOI:10.1177/1534735419895591

35. Ramaswamy G, Krishnamoorthy L: Serum carotene, vitamin A, and vitamin C levels in breast cancer and cancer of the uterine cervix. Nutr Cancer 25:173-177, 1996. DOI:10.1080/01635589609514439

36. Rees DC: Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. BMJ 306: 841-842, 1993. DOI:10.1136/bmj.306.6881.841

37. Riordan HD et al.: Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. P R Health Sci J 22: 287-290, 2003. PMID:14619456

38. Riordan HD 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. Robitaille, L., et al.: Oxalic acid excretion after intravenous ascorbic acid administration. Metabolism 58: 263-269, 2009. DOI:10.1016/j.metabol.2008.09.023

40. S-3 Leitlinie, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 1.1, 2021, AWMF Registernummer: 032/055OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/, accessed 21th August 2022.

41. S-3 Leitlinie; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebhilfe, AWMF): Klinische Ernährung in der Onkologie, Langversion 2015 AWMF Registernummer: 073/006, accessed 21th August 2022.

42. S-3 Leitlinie; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebhilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 2020 AWMF Registernummer: 032/054OL, accessed 21th August 2022.

43. Shenoy N, Bhagat T, Nieves E, Stenson M et al.: Upregulation of TET activity with ascorbic acid induces epigenetic modulation of lymphoma cells. Blood Cancer J 7:e587, 2017. DOI:10.1038/bcj.2017.65

44. Slain D, Amsden JR, Khakoo RA et al.: Effect of high-dose vitamin C on the steady-state pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in healthy volunteers. Pharmacotherapy 25: 165–170, 2005. DOI:10.1592/phco.25.2.165.56945

45. Stephenson CM et al.: 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

46. Subramani T, Yeap SK, Ho WY, Ho CL, Omar AR, Aziz SA et al. (2014): Vitamin C suppresses cell death in MCF-7 human breast cancer cells induced by tamoxifen. Journal of cellular and molecular medicine 18, 305–313, 2014. DOI:10.1111/jcmm.12188

47. Wang F, He MM, Xiao J, Zhang YQ et al.: (2022). A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study of High-Dose Vitamin C Plus FOLFOX ± Bevacizumab versus FOLFOX ± Bevacizumab in Unresectable Untreated Metastatic Colorectal Cancer (VITALITY Study). Clin Cancer Res 28: 4232–4239, 2022. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-0655

48. Welsh JL, Wagner BA, va´t Erve TJ, Zehr PS at 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

49. Williams K, Begg E, Wade D, O'Shea K (1983): Effects of phenytoin, phenobarbital, and ascorbic acid on misonidazole elimination. Clin Pharmacol Ther 33:314-321, 1983. DOI:10.1038/clpt.1983.39
50. Wong, K., et al.: Acute oxalate nephropathy after a massive intravenous dose of vitamin C. Aust N Z J Med 24: 410-411, 1994. DOI:10.1111/j.1445-5994.1994.tb01477.x
51. Zasowska-Nowak A, Nowak PJ, Ciałkowska-Rysz A: High-Dose Vitamin C in Advanced-Stage Cancer Patients. Nutrients 13:735, 2021. DOI:10.3390/nu13030735
52. Zhao H et al.: The synergy of Vitamin C with decitabine activates TET2 in leukemic cells and significantly improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia. Leuk Res 66:1-7, 2018. DOI:10.1016/j.leukres.2017.12.009

10 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

11 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.

12 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.