

Faktenblatt: Betacarotin und Vitamin A

September 2019

Methode/ Substanz

Betacarotin (Vorstufe von Vitamin A, auch Provitamin A genannt) und Vitamin A gehören zu den sog. Antioxidantien. Es liegen umfassende Untersuchungen zur Prävention mit Betacarotin als Nahrungsinhaltsstoff und Supplement vor. Wenige Untersuchungen konzentrieren sich auf den Einsatz bei Tumorpatienten.

Unterschieden werden muss zwischen der Nahrungsaufnahme (ca. 3000 IE oder 1 mg/ die) und der Supplementierung mit höheren Dosierungen. Insbesondere beim Vitamin A muss außerdem noch der Einsatz von hochdosiertem Vitamin A (ab ca. 100.000 IE oder 30 mg/ die) unterschieden werden.

Tumorprävention

Eine Metaanalyse (13 Studien, 17657 Todesfälle) zeigt, dass ein inverser Zusammenhang mit der Beta-Carotin-Aufnahme über die Nahrung bzw. den gemessenen Blutkonzentrationen und der Gesamtmortalität besteht (Zhao 2016)¹.

In der „Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk“ mit 22.795 Männern und 35.539 Frauen wurde bei einem medianen Follow-up von 18,9 (Männer) bzw. 19,4 (Frauen) Jahren die Assoziation zwischen Aufnahme von Vitamin C, Vitamin E und Betacarotin und dem allgemeinen Krebsrisiko ausgewertet. Bei nicht

rauchenden Frauen scheinen Antioxidantien das Risiko zu mindern, allerdings nicht bei Männern und Raucherinnen (Ma 2018)².

Kopf- Hals- Tumoren

In einer Fall- Kontroll- Studie (415 HNO- Ca Fälle, 3898 Kontrollen) zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen der Aufnahme von Vitamin C und der Inzidenz von HNO- Tumoren, jedoch nicht für Vitamin E, Alpha- Carotin, Beta- Carotin, Lycopin, und Lutein plus Zeaxanthin (de Munter 2015)³.

Eine gepoolte Auswertung von 10 Fall- Kontroll- Studien (5959 HNO- Ca Fälle, 12248 Kontrollen) zeigte, dass eine niedrige Aufnahme von Carotinoiden verbunden mit einem hohen Alkohol- und Nikotinkonsum das Risiko für HNO- Karzinome erhöht (Leoncini 2015)⁴.

Lungenkarzinom

In einer Metaanalyse (19 Studien, 10261 Lungen- Ca.- Fälle) war die vermehrte Einnahme von Beta- Carotin und Vitamin A mit einem reduzierten Lungenkrebsrisiko verbunden (Yu 2015)⁵. In einem systematischen Review (18 Studien, 3600 Lungen- Ca. Fälle) bestand ein inverser Zusammenhang mit den Blutkonzentrationen von Carotinoiden und Lungenkrebsrisiko oder Mortalität (Abar 2016)⁶.

In einer Fall-Kontroll-Studie aus Kanada wurden über Ernährungsfragebögen die Aufnahme von Beta-Carotin, Alpha-Carotin, Beta-Cryptoxanthin, Lutein/Zeaxanthin, Lycopin und Vitamin C retrospektiv über einen Zeitraum von 2 Jahren vor Diagnose Lungenkrebs (1.105 Patienten) erfasst bzw. berechnet und mit einer Kontrollgruppe (1.449 gesunde Personen) verglichen. Potentiell protektive Effekte zeigten sich für die Einnahme von Beta-Carotin, Alpha-Carotin, Beta-Cryptoxanthin und Lycopin bei männlichen starken Rauchern und für Vitamin C bei weiblichen starken Rauchern (Shareck M, 2017)⁷.

In einer japanischen prospektiven Kohortenstudie (38.207 Männer und 41.498 Frauen) wurde die Aufnahme von Antioxidantien mit dem Risiko für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms verglichen. Eine höhere Vitamin A Aufnahme war dabei mit einem

höheren Risiko für Lungenkrebs bei Männern, insbesondere beim SCLC, verknüpft. Für die anderen Antioxidantien (Vitamin C, E, Betacarotin) zeigte sich keine Assoziation. (Narita 2018)⁸.

Mamma-Karzinom

In einer Fall- Kontroll- Studie (je Gruppe n= 1502) waren höhere Plasmaspiegel von Beta- Carotin und Alpha- Carotin mit einem niedrigeren Risiko für ER- negative Mammakarzinome verbunden (Bakker 2016)⁹.

In einer weiteren Fall- Kontroll- Studie (je Gruppe n= 521) waren höhere Plasmaspiegel von Beta- Carotin, Lycoplen und Lutein/ Zeaxanthin invers mit dem Risiko für Brustkrebs aller Subtypen des ER- und PR- Status bei prämenopausalen Frauen verbunden (Yan 2016)¹⁰

Eine Patterns of Care Analyse im Rahmen der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition- Studie (EPIC, n= 334850) erbrachte, dass eine Ernährung reich an Mikronährstoffen wie Beta- Carotin, Riboflavin, Thiamin, Vitamin C und B6, Ballaststoffen, Fe, Ca, K, Mg, P und Folat das Risiko für ein ER- und PR- positives Mammakarzinom signifikant minimiert (Assi 2016)¹¹.

Karzinome des Gastrointestinaltraktes

Magenkarzinom

Eine Metaanalyse (21 Studien, 5891 Magen- Ca Fälle) konnte aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse von Fall- Kontroll- Studien und Kohortenstudien keinen protektiven Effekt von Carotinoiden in Bezug auf das Magenkarzinomrisiko belegen (Zhou J, 2016)¹².

In der französischen, prospektiven NutriNet-Santé Studie wurde der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Vitamin C und E, Beta-Carotin und Selen (mit der Nahrung, mit Nahrungsergänzungsmittel und insgesamt) und dem Risiko für das Auftreten eines GIT-Tumors untersucht. 38.812 Gesunde im Alter ≥ 45 Jahre wurden zwischen 2009 und 2016 eingeschlossen. Die Ernährung und die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln wurden mittels eines web-basierten Fragebogens erfasst.

Bei 167 Teilnehmern wurde im Verlauf der Studie ein Karzinom diagnostiziert (120 kolorektale Karzinome, 26 Pankreaskarzinome, 9 Ösophagus Karzinome, 7 Magenkarzinome und 5 Leberkarzinome).

Dabei scheint es einen potentiell protektiven Effekt bei der Einnahme von Vitamin C und E, sowie Selen bei Aufnahme mit der Nahrung zu geben. Statistisch signifikant ist ein vermindertes Risiko für GIT bei Einnahme von Selen bei gleichzeitig überdurchschnittlichem Alkoholkonsum, sowie Vitamin E Einnahme bei Nichtrauchern und ehemaligen Rauchern (Egnell 2017)¹³.

In einer Fall-Kontroll-Studie aus Korea wurde bei 415 Patienten mit Magenkarzinom und 830 Probanden einer Kontrollgruppe die Aufnahme von Carotinoiden mit dem Krebsrisiko verglichen. Bei Frauen zeigte sich eine inverse Assoziation (OR 0,56, 95% CI 0,32 -0,99). Allerdings zeigte eine für Geschlechter getrennte Auswertung keinen signifikanten Effekt mehr (Kim 2018)¹⁴

Pankreaskarzinom

In einer Metaanalyse (18 Studien, 4918 Pankreas- Ca. Fälle) war die Nahrungsaufnahme von Vitamin A, Beta- Carotin und Lycopon invers mit dem Risiko für Pankreaskarzinome verbunden (Huang 2016)¹⁵.

Leberzellkarzinom

In einem systematischen Review mit Metaanalyse aus 5 Studien wurde die Assoziation zwischen der Aufnahme von Vitamin A und dem Risiko für ein Leberzellkarzinom untersucht. Aus den Daten ergab sich kein Zusammenhang (RR 1,90; 95% CI 0,40-9,02). (Leelakanok 2018)¹⁶

Karzinome des Urogenitaltraktes

Harnblasenkarzinom

In einer Metaanalyse aus 14 kontrolliert-randomisierten Studien zur Frage der Prävention des Harnblasenkarzinoms durch Gabe von Vitaminen und Antioxidantien

konnte kein positiver Effekt gezeigt werden. Unter Einnahme von Beta-Carotin fand sich sogar ein marginal erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Harnblasentumors (Park 2017)¹⁷.

Prostatakarzinom

In einer Studie mit Patienten mit PC (n= 559) war der Plasmaspiegel zirkulierender Carotinoide invers mit dem Risiko für high- grade Prostatakarzinome verbunden (Nordström 2016)¹⁸.

Eine Metaanalyse (34 Studien) zeigte eine inverse Korrelation zwischen der Aufnahme von Alpha- Carotin und Lycoplen, aber nicht von Beta- Carotin mit dem Risiko für ein PC. Sowohl Alpha- Carotin als auch Lycoplen konnten aber nicht das Risiko für fortgeschrittene PC minimieren (Wang 2015)¹⁹.

Zervixkarzinom

In einer Fall- Kontroll Studie (458 Tumoren, 742 Kontrollen) waren höhere Plasmaspiegel von Alpha- Carotin, Beta-Carotin, Vitamin E und C mit einem niedrigeren Risiko für ein Zervix- Ca. verbunden (Guo 2015)²⁰.

Non-Hodgkin-Lymphom

Eine Metaanalyse aus 10 Studien (7 Fall-Kontroll-Studien und 3 Kohortenstudien) zeigte, dass Lycopin und Beta-Cryptoxanthin keinen Einfluss auf das Risiko an einem NHL zu erkranken haben, andere (meist Fall-Kontroll Studien) zeigten ein signifikant vermindertes Risiko bei höherer Zufuhr von Alpha-carotin, Betacarotin und Lutein/Zeaxanthin.

Eine Assoziation mit der Alpha-Carotin und Beta-Carotin Aufnahme zeigte sich v.a. beim diffusen großzelligen B-Zell Lymphom, jedoch nicht beim follikulären oder kleinzelligen lymphozytischen Lymphom/Chronisch lymphatische Leukämie (Chen 2017)²¹.

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

Mammakarzinom

In einer Outcome- Studie mit Einschluss von Patientinnen mit einem behandelten Mammakarzinom (n= 1551) waren höhere Plasmaspiegel von Carotinoiden invers mit dem Risiko für ein Lokalrezidiv verbunden (Rock 2005)²².

Kopf- Hals- Tumoren

Bei Patienten mit Kopf- Hals- Tumoren führte die Gabe von Vitamin A (300.000 Einheiten täglich für ein Jahr, gefolgt von 150.000 Einheiten im zweiten Jahr) und ACC (600 mg täglich für zwei Jahre) oder die Kombination beider Substanzen im Vergleich zu einer Placebogabe nicht zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens oder krankheitsspezifischen Überlebens, aber zu einer grenzwertigen Verminderung der Rezidiv- und Zweittumorraten (van Zandwijk 2000)²³.

Auch die Gabe von 75 mg Beta- Carotin über drei Monate mit anschließender einmonatiger Pause und Wiederholung dieser Zyklen über insgesamt drei Jahre verbesserte das Überleben nicht (Toma 2003)²⁴.

Die Kombination von Beta- Carotin und α - Tocopherol führte bei Patienten mit Kopf- Hals- Tumoren nach kurativer Behandlung zu einer erhöhten Rate von sekundären Tumoren und einer erhöhten Rezidivrate (Bairati 2005²⁵, Meyer 2007²⁶).

Ösophaguskarzinom

Die Kombination mit Beta- Carotin kann in- vitro und in- vivo (Mausmodell) den antitumoralen Effekt von 5- FU erhöhen (Zhang Y, 2016)²⁷.

Lungenkarzinom

Die hochdosierte Vitamin A- Gabe nach kurativer Operation eines nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium I (300.000 IU über 12 Monate) führte in einer placebo-kontrollierten randomisierten Studie zu einer signifikanten Verminderung der Rezidiv- und Zweittumorraten (Pastorino 1993)²⁸.

In einer randomisierten Studie führte die Kombination von Vitamin C (6100 mg/ Tag), dl- Alpha- Tocopherol (1050 mg/ Tag) und Beta- Carotin (60 mg/ Tag) nicht zu einer

Verbesserung der Prognose durch die Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapiegabe (Pathak 2005)²⁹.

Kolorektale Tumore

Bei 261 Patienten mit kolorektalen Karzinomen Stadium-II (Study of Colorectal survivors Cohort) wurde mittels standardisierter Fragebögen Gesundheitsverhalten und Lebensqualität über 24 Monate erfasst. Es zeigte sich dabei kein Zusammenhang mit der Einnahme von Antioxidantien (Selen, Zink, Betacarotin, Vitamin A, Vitamin E oder Vitamin C) (Tsinovoi 2017)³⁰.

In einer Kohortenstudie aus Deutschland wurde bei 2908 Patienten mit kolorektalem Karzinom die Retinol-Konzentration im Serum mit dem Gesamtüberleben und dem Rezidiv-freien Überleben verglichen. Bei einem medianen Follow up von 4,8 Jahren zeigte sich eine inverse Relation zwischen dem Serumspiegel bei Werten $<2.4 \mu\text{mol/L}$ und dem Überleben, nicht jedoch bei höheren Serum-Konzentrationen. Ein Vergleich von Retinol Spiegeln $<1.2 \mu\text{mol/L}$ versus $> 2,4 \mu\text{mol/L}$ zeigt sowohl ein geringeres Gesamtüberleben (HR 1,46, 95% CI 1,119; $p = 0,0003$) und KRK-spezifisches Überleben (HR 1,69, 95% CI 1,33($p < 0,0001$)). Eine niedriger Retinolspiegel ($<1.2 \mu\text{mol/}$) bei niedrigem 25(OH)D(3) Spiegel ($<30 \text{ nmol/L}$) war mit einer deutlichen Reduzierung im Gesamtüberleben und im KRK spezifischen Überleben assoziiert (Maalmi 2018)³¹

Zervixkarzinom

Eine randomisierte placebo- kontrollierte Studie bei Patientinnen mit High grade zervikaler intraepithelialer Neoplasie zeigte keine Verbesserung durch Beta- Carotin (30 mg täglich) (Keefe 2001)³².

Bei inoperablem Zervixkarzinom führte die Kombination von hoch dosiertem Vitamin A (1,5 Mio. Einheiten täglich, Gesamtdosis 30 Mio. Einheiten) im Vergleich zu einer alleinigen Bestrahlung zu weniger Rezidiven, allerdings wurde keine Signifikanz erreicht (Kucera 1980)³³.

Prostatakarzinom

In einer randomisierten placebo- kontrollierten Studie führt die Hinzugabe von Beta-Carotin (50 mg jeden zweiten Tag) zu einer Strahlentherapie zu keiner Verlängerung des Überlebens oder der Zeit bis zur Knochenmetastasierung (Margalit 2012)³⁴.

CML

In einer randomisierten placebo- kontrollierten Studie führte die Gabe von Vitamin A zu Busulfan zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens (Meyskens 1995)³⁵.

Wirksamkeit als supportive Therapie

Chronische Proktitis nach Radiatio

In einer randomisiert doppelblind placebo- kontrollierten Studie führte Retinolpalmitat (10.000 IU/ Tag über 90 Tage) zu einer nicht signifikanten Verbesserung der Symptome (Ehrenpreis 2005)³⁶.

Orale Mukositis

Das Cochrane- Review von 2007 fand keine positive Evidenz für Beta- Carotin (Worthington 2007)³⁷.

In einem systematischen Review mit Metaanalyse aus 8 randomisierten Studien zur topischen Anwendung von Vitamin E unter Krebstherapie, konnte für die alleinige Chemotherapie und Strahlentherapie, sowie die kombinierte Radio- Chemotherapie und für die Hochdosis Therapie eine signifikante Reduktion der oralen Mukositis gezeigt werden ($p < 0.001$). Die topische Anwendung von Vitamin E ist dabei günstiger als die systemische.

Für die topische Anwendung von Vitamin A konnte in einer kleinen Gruppe von Patienten (n=11) eine Verminderung der oralen Mukositis gezeigt werden (Chaitanya 2017)³⁸.

Fatigue

Eine 3- monatige Diät reich an Antioxidantien bestehend aus Obst, Gemüse, Vollkorn und Omega- 3- Fettsäuren- reichen Lebensmitteln konnte bei 15 Patientinnen nach

abgeschlossener Therapie ihres Mamma- Karzinoms im Vergleich zu 15 Kontroll-Patientinnen Fatigue und Schlaf verbessern (Zick 2017)³⁹.

Interaktionen

Beta- Carotin und Vitamin A sind Antioxidantien. Es wird diskutiert, ob sie die Wirkung von Chemo- und Strahlentherapie abschwächen können.

Die Kombination von hochdosiertem Vitamin A (200.000 Einheiten pro Woche über 1 Jahr) führte in einer randomisierten placebo- kontrollierten Studie bei Patienten mit Kopf- Hals- Tumoren nach Radiatio zu einer höheren Rezidivrate (Jyothirmayi 1996)⁴⁰.

Bei therapieresistenten Krebsformen (multi drug resistant, MRD) spielen verschiedene Transporter, die das Therapeutikum aus der Zelle schleusen, eine wichtige Rolle. In vitro konnte Beta-Carotin einige dieser Transporter (P- gp, BCRP) hemmen und so die Wirkung von Paclitaxel, Doxorubicin und Mitoxantron verstärken (Teng 2016)⁴¹.

Unerwünschte Wirkungen

Vitamin A kann überdosiert werden. Bei Gaben von 25.000 IU/ kg Körpergewicht sind akute Überdosierungen mit Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit möglich. Aus einer chronischen Überdosierung können Anorexie, Reizbarkeit, Hautveränderungen mit Rhagaden der Mundwinkel und Haarausfall, Fieber, schmerzhafte Veränderungen an den Knochen (periostale Schwellungen), zerebrale Krampfanfälle resultieren. Schwere Leberschäden bis zur Zirrhose wurden beschrieben. Es kann zu einem intrakraniellen Druckanstieg kommen.

Bei der gemeinsamen Gabe mit hepatotoxischen Medikamenten steigt das Risiko.

Kontraindikationen

Nicht bekannt.

Fazit

Grundsätzlich ist allen Menschen, nicht nur Tumorpatienten, eine gesunde an essentiellen Mikronährstoffen gehaltvolle Ernährung zu empfehlen. Aus

wissenschaftlicher Sicht ist vor der Supplementation von Mikronährstoffen eine Laborbestimmung empfehlenswert.

Mit der Nahrung aufgenommenes Vitamin A scheint das Risiko vor allem für Lungen-, Mamma-, Pankreas- und Zervixkarzinome sowie beim großzelligen B-Zell Lymphom zu senken. Dabei scheint die protektive Wirkung bei Lungenkarzinomen v.a. bei starken Rauchern höher zu sein. Auf den Verlauf der Tumorerkrankung hat Vitamin A eher keinen Effekt, lediglich bei Mamma- und Lungenkarzinomen sowie KRK scheint die Rezidivrate geringer zu sein. Patienten, die sich gesund ernähren möchten, um ihr Krebsrisiko zu mindern, kann unter anderem eine Ernährung reich an Vitamin- A-haltigen Gemüse (Karotten, Spinat, Grünkohl, roter Paprika, Tomaten und Brokkoli) und Obst (getrocknete Aprikosen) empfohlen werden.

Literatur

1. Zhao L-G. Dietary, circulating beta-carotene and risk of all-cause mortality: a meta-analysis from prospective studies. *Scientific reports*. 2016;6(1):26983.
2. Ma E, Iso H, Yamagishi K, Ando M, Wakai K, Tamakoshi A. Dietary Antioxidant Micronutrients and All-Cause Mortality: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. *Journal of epidemiology*. Sep 5 2018;28(9):388-396.
3. de Munter L. Vitamin and carotenoid intake and risk of head-neck cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;102(2):420-432.
4. Leoncini E. Carotenoid intake and head and neck cancer: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *European journal of epidemiology*. 2016;31(4):369-383.
5. Yu N. Association of Dietary Vitamin A and β -Carotene Intake with the Risk of Lung Cancer: A Meta-Analysis of 19 Publications. *Nutrients*. 2015;7(11):9309-9324.
6. Abar L. Blood concentrations of carotenoids and retinol and lung cancer risk: an update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies. *Cancer medicine (Malden, MA)*. 2016;5(8):2069-2083.
7. Shareck M, Rousseau MC, Koushik A, Siemiatycki J, Parent ME. Inverse Association between Dietary Intake of Selected Carotenoids and Vitamin C and Risk of Lung Cancer. *Frontiers in oncology*. 2017;7:23.
8. Narita S, Saito E, Sawada N, et al. Dietary consumption of antioxidant vitamins and subsequent lung cancer risk: The Japan Public Health Center-based prospective study. *International journal of cancer*. Jun 15 2018;142(12):2441-2460.
9. Bakker MF, Peeters PH, Klaasen VM, et al. Plasma carotenoids, vitamin C, tocopherols, and retinol and the risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr*. Feb 2016;103(2):454-464.

10. Yan B, Lu MS, Wang L, et al. Specific serum carotenoids are inversely associated with breast cancer risk among Chinese women: a case-control study. *The British journal of nutrition*. Jan 14 2016;115(1):129-137.
11. Assi N. A treelet transform analysis to relate nutrient patterns to the risk of hormonal receptor-defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public health nutrition*. 2016;19(02):242-254.
12. Zhou Y. Association of carotenoids with risk of gastric cancer: A meta-analysis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2016;35(1):109-116.
13. Egnell M, Fassier P, Lecuyer L, et al. Antioxidant intake from diet and supplements and risk of digestive cancers in middle-aged adults: results from the prospective NutriNet-Sante cohort. *The British journal of nutrition*. Oct 2017;118(7):541-549.
14. Kim JH, Lee J, Choi IJ, et al. Dietary Carotenoids Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Case-Control Study in Korea. *Nutrients*. Aug 7 2018;10(8).
15. Huang X. Association between vitamin A, retinol and carotenoid intake and pancreatic cancer risk: Evidence from epidemiologic studies. *Scientific reports*. 2016;6(1):38936.
16. Leelakanok N, D'Cunha RR, Sutamtewagul G, Schweizer ML. A systematic review and meta-analysis of the association between vitamin A intake, serum vitamin A, and risk of liver cancer. *Nutrition and health*. Jun 2018;24(2):121-131.
17. Park SJ, Myung SK, Lee Y, Lee YJ. Effects of Vitamin and Antioxidant Supplements in Prevention of Bladder Cancer: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Korean medical science*. Apr 2017;32(4):628-635.
18. Nordstr, ouml, m T. Associations between circulating carotenoids, genomic instability and the risk of high-grade prostate cancer Carotenoids, Genomic Instability, and Cancer. *The Prostate*. 2016;76(4):339-348.
19. Wang Y. Correction: Effect of Carotene and Lycopene on the Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *PloS one*. 2015;10(10):e0140415.
20. Guo L. Associations between antioxidant vitamins and the risk of invasive cervical cancer in Chinese women: A case-control study. *Scientific reports*. 2015;5(1):13607.
21. Chen F, Hu J, Liu P, Li J, Wei Z, Liu P. Carotenoid intake and risk of non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Annals of hematology*. Jun 2017;96(6):957-965.
22. Rock CL. Plasma Carotenoids and Recurrence-Free Survival in Women With a History of Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(27):6631-6638.
23. van Zandwijk N. EUROSCAN, a Randomized Trial of Vitamin A and N-Acetylcysteine in Patients With Head and Neck Cancer or Lung Cancer. *JNCI : Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(12):977-986.
24. Toma S, Bonelli L, Sartoris A, et al. beta-carotene supplementation in patients radically treated for stage I-II head and neck cancer: results of a randomized trial. *Oncology reports*. Nov-Dec 2003;10(6):1895-1901.
25. Bairati I, Meyer F, Gelinias M, et al. A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*. Apr 6 2005;97(7):481-488.
26. Meyer F, Bairati I, Jobin E, et al. Acute adverse effects of radiation therapy and local recurrence in relation to dietary and plasma beta carotene and alpha

- tocopherol in head and neck cancer patients. *Nutrition and cancer*. 2007;59(1):29-35.
27. Zhang Y. β -Carotene synergistically enhances the anti-tumor effect of 5-fluorouracil on esophageal squamous cell carcinoma in vivo and in vitro. *Toxicology letters*. 2016;261:49-58.
 28. Pastorino U. Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *Journal of clinical oncology*. 1993;11(7):1216-1222.
 29. Pathak AK, Bhutani M, Guleria R, et al. Chemotherapy alone vs. chemotherapy plus high dose multiple antioxidants in patients with advanced non small cell lung cancer. *Journal of the American College of Nutrition*. Feb 2005;24(1):16-21.
 30. Tsinovoi CL, Xun P, He K. Antioxidant Supplementation Is Not Associated with Long-term Quality of Life in Stage-II Colorectal Cancer Survivors: A Follow-up of the Study of Colorectal Cancer Survivors Cohort. *Nutrition and cancer*. Jan 2017;69(1):159-166.
 31. Maalmi H, Walter V, Jansen L, et al. Dose-Response Relationship between Serum Retinol Levels and Survival in Patients with Colorectal Cancer: Results from the DACHS Study. *Nutrients*. Apr 19 2018;10(4).
 32. Keefe KA. A randomized, double blind, Phase III trial using oral beta-carotene supplementation for women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2001;10(10):1029.
 33. Kucera H. [Adjuvanticity of vitamin A in advanced irradiated cervical cancer (author's transl)]. *Wiener klinische Wochenschrift. Supplementum*. 1980;118:1-20.
 34. Margalit DN. Beta-carotene Antioxidant Use During Radiation Therapy and Prostate Cancer Outcome in the Physicians' Health Study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(1):28-32.
 35. Meyskens FL, Jr., Kopecky KJ, Appelbaum FR, Balcerzak SP, Samlowski W, Hynes H. Effects of vitamin A on survival in patients with chronic myelogenous leukemia: a SWOG randomized trial. *Leukemia research*. Sep 1995;19(9):605-612.
 36. Ehrenpreis ED. A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Retinol Palmitate (Vitamin A) for Symptomatic Chronic Radiation Proctopathy. *Diseases of the colon & rectum*. 2005;48(1):1-8.
 37. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *The Cochrane database of systematic reviews*. Oct 17 2007(4):Cd000978.
 38. Chaitanya NC, Muthukrishnan A, Babu DBG, et al. Role of Vitamin E and Vitamin A in Oral Mucositis Induced by Cancer Chemo/Radiotherapy- A Meta-analysis. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. May 2017;11(5):Ze06-ze09.
 39. Zick SM. Fatigue reduction diet in breast cancer survivors: a pilot randomized clinical trial. *Breast cancer research and treatment*. 2017;161(2):299-310.
 40. Jyothirmayi R. Efficacy of vitamin A in the prevention of loco-regional recurrence and second primaries in head and neck cancer. *European journal of cancer. Part B, Oral oncology*. 1996;32(6):373-376.
 41. Teng Y-N. β -carotene reverses multidrug resistant cancer cells by selectively modulating human P-glycoprotein function. *Phytomedicine (Stuttgart)*. 2016;23(3):316-323.

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.