

## Faktenblatt: Vitamin C

Oktober 2019

### Methoden/ Substanz

Vitamin C ist ein wasserlösliches Vitamin. Physiologisch wirkt es mit bei der Bildung von Kollagen, Katecholaminen, Carnitin, Bildung von Peptiden. Vitamin C hat antioxidative Eigenschaften.

Die Bioverfügbarkeit von Vitamin C in verschiedenen Zubereitungen oder Nährstoffen differiert nicht. Die biologische Halbwertszeit variiert zwischen zehn und 30 Tagen. Die Ausscheidung über die Nieren nimmt mit höherer Zufuhr zu.

### Tumorprävention

In einer auf Fragebögen zu Ernährungsgewohnheiten basierten Studie aus Osteuropa mit >28000 Probanden konnte kein protektiver Effekt von Beta- Carotin, Vitamin C oder Vitamin E in Bezug auf die Mortalität nachgewiesen werden. Bei Frauen konnte jedoch ein protektiver Effekt auf die Krebsmortalität gezeigt werden (Stepaniak 2016)<sup>1</sup>.

### Kopf- Hals- Tumoren

Die „Netherlands Cohort Study“ mit 120 852 Probanden und mit dem Follow- up von 20,3 Jahren ausgewerteten 3898 Gesunden und 415 Patienten mit HNO- Tumoren zeigte eine signifikante inverse Korrelation nur zwischen der Vitamin C Aufnahme und dem Risiko für die Entstehung von HNO- Tumoren, jedoch nicht für Vitamin E,  $\alpha$ - Karoten,  $\beta$ - Karoten, Lycopene, und Lutein plus Zeaxanthin (de Munter 2015)<sup>2</sup>.

Eine gepoolte Analyse des „International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium“ mit 5959 Patienten mit HNO- Tumoren und 12248 Gesunden zeigte eine inverse Korrelation zwischen der Vitamin C Aufnahme und dem Risiko für Tumoren der Mundhöhle und des Pharynx (Edefonti 2015)<sup>3</sup>.

## **Lungentumoren**

Eine Fall-Kontroll-Studie aus Kanada, die von 1996 -2002 durchgeführt wurde (1105 Patienten mit Lungentumoren/1449 gesunde Probanden), zeigte eine inverse Korrelation zwischen der Vitamin C Aufnahme über die Ernährung und dem Risiko für Lungentumoren bei stark rauchenden Frauen (Shareck 2017)<sup>4</sup>.

In einer japanischen prospektiven Kohortenstudie (38.207 Männer und 41.498 Frauen) wurde die Aufnahme von Antioxidantien mit dem Risiko für ein Lungenkarzinom verglichen. Für Vitamin C zeigte sich keine Assoziation (Narita 2018)<sup>5</sup>.

## **Ovarialkarzinom**

Eine gepoolte Analyse von 10 Studien (501 857 Frauen, 1973 Fälle mit Ovarial- Ca.) zeigte, dass die Einnahme von Vitamin A, C, und E sowie Folsäure keinen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz von Ovarialkarzinomen hat (Koushik 2015)<sup>6</sup>.

## **Ösophaguskarzinom**

In einer Metaanalyse mit dem Einschluss von 20 Studien mit 7063 Gesunden und 3955 Patienten mit Ösophagus- Ca. hinsichtlich der Vitamin C Aufnahme zeigte sich ein reduziertes Risiko für ein Ösophagus- Ca. bei erhöhter Vitamin C Aufnahme (Bo 2016)<sup>7</sup>.

## **Pankreaskarzinom**

In einer Metaanalyse mit dem Einschluss von 17 Studien und 4827 Patienten mit Pankreas- Ca. hinsichtlich der Vitamin C Aufnahme zeigte sich ein reduziertes Risiko für ein Pankreaskarzinom bei erhöhter Vitamin C Aufnahme (Fan 2015)<sup>8</sup>.

Eine Metaanalyse mit 22 Studien zur Vitamin C Einnahme und Prostata- Ca. Risiko kommt zu dem Schluss, dass aufgrund signifikanter Unterschiede zwischen Fall-Kontroll und Kohortenstudien bislang kein protektiver Effekt von Vitamin C nachgewiesen werden kann (Chen 2016)<sup>9</sup>.

## **Prostatakarzinom**

In einer Metaanalyse mit dem Einschluss von 103 658 Probanden hinsichtlich der Vitamin C Aufnahme zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen der Vitamin C Aufnahme und dem Risiko für ein Prostata- Ca. (Bai 2015)<sup>10</sup>.

### **Zervixkarzinom**

Eine Metaanalyse (11 Fall-Kontroll und eine prospektive Kohortenstudien) zeigte ein signifikant reduziertes Risiko für das Auftreten einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) unter Vitamin C Einnahme (Cao 2016)<sup>11</sup>.

## **Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung**

### **Verschiedene Tumorerkrankungen**

Eine randomisierte placebo-kontrollierte Doppelblindstudie zeigte durch die Gabe von 10g Vitamin C täglich keine Verbesserung im Vergleich zu Placebo (Creagan 1979)<sup>12</sup>.

### **Kolorektale Karzinome**

Eine randomisierte doppelblind kontrollierte Studie zeigt durch die Gabe von Vitamin C 10g täglich keinen Vorteil gegenüber Placebo (Moertel 1985)<sup>13</sup>.

Die vermehrte Einnahme von Selen, Zink, Beta-Karoten, Vitamin A, Vitamin E und Vitamin C nach kurativer Behandlung kolorektaler Karzinome UICC Stadium II führte bei 261 befragten Studienteilnehmern sowohl 12 als auch 24 Monate nach der Therapie nicht zu einer verbesserten Lebensqualität (Tsinovoi 2017)<sup>14</sup>.

### **Mammakarzinom**

Eine Kohortenstudie aus Schweden zeigte, dass eine Einnahme von Vitamin C-Supplementen nach Erkrankung an einem Mammakarzinom die Mortalität nicht beeinflusst (Harris 2013)<sup>15</sup>.

Eine gepoolte Analyse von vier Kohortenstudien zeigte für Vitamin C eine verminderte Mortalität (Poole 2013)<sup>16</sup>.

Ein systematisches Review mit Metaanalyse fasst 2014 10 Studien (6 mit Erfassung von Nahrungsergänzungsmitteln und 7 mit Erfassung von Vitamin C- Aufnahme über

die Ernährung) mit 17696 Teilnehmerinnen zusammen. Für die Einnahme von Vitamin C als Nahrungsergänzungsmittel nach der Diagnose ergibt sich eine Verminderung der Gesamtmortalität (RR= 0,81; 95% CI 0,72- 0,91) und der brustkrebspezifischen Mortalität (RR= 0,85; 95% CI 0,74- 0,99). Eine Erhöhung der Vitamin C- Zufuhr über die Ernährung um 100mg/ d senkt ebenfalls die Gesamtmortalität (RR= 0,73; 95% CI 0,59- 0,89) und die tumorspezifische Mortalität (RR= 0,78; 95% CI 0,64- 0,94) (Harris 2014)<sup>17</sup>.

Ein systematisches Review ohne Metaanalyse mit Einschluss von 5 randomisierten kontrollierten Studien (n= 322), 12 Phase I/ II Studien (n= 287), 6 Beobachtungsstudien (n= 7599) und 11 Fallbeschreibungen (n= 267) zeigte keine hohe Evidenz für einen zusätzlichen antitumorösen Effekt sowie eine Toxizitätsminimierung durch intravenöses Vitamin C begleitend zur Chemotherapie. Evidenz für einen antitumorösen Effekt durch Vitamin C zeigte sich nur in den Kasuistiken und unkontrollierten Studien (Jacobs 2015)<sup>18</sup>.

### **Wirksamkeit als supportive Therapie**

In einer randomisierten Studie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom unter einer Chemotherapie führte die gleichzeitige Gabe von Vitamin C (6100 mg/ Tag), dl- Alpha- Tocopherol (1050mg/ Tag) und Beta- Carotin (60mg/ Tag) zu keiner Verminderung der Toxizität (Pathak 2005)<sup>19</sup>.

Durch 1 g Vitamin C zweimal täglich für 3 Tage im Rahmen einer Pilot-Studie konnte bei Patienten (n=17) mit chronischen Tumorschmerzen die Opioid-Dosis nicht reduziert werden (Pinkerton 2017)<sup>20</sup>.

### **Interaktionen**

Vitamin C ist ein Antioxidans und könnte die Wirkung von Chemo- oder Strahlentherapie vermindern. Die in- vitro- und in- vivo- Daten sind widersprüchlich. Möglicherweise liegt ein dosisabhängiger Effekt vor.

Abschwächungen der Wirkung von verschiedenen Zytostatika wurden unter anderem in vitro gezeigt (Heaney 2008)<sup>21</sup>.

Bei Patientinnen, die eine Radiatio wegen Zervixkarzinom erhielten, war bei denjenigen, die eine Kombination aus Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A und Selen erhielten, die Apoptoserate vermindert (Ismail 2010)<sup>22</sup>.

Vitamin C vermindert die Wirkung von Bortezomib (Llobet 2008, Perrone 2009)<sup>23,24</sup>.

In einer kontrollierten, prospektiven Studie an 40 Patienten, die eine Radioiodtherapie nach Thyreoidektomie bei Schilddrüsenkarzinom bekamen, wurde 8-epi-PGF<sub>2</sub>a (= ein Biomarker für oxidative Schädigung) gemessen. Unter der Einnahme von 2000mg Vitamin C, 1000mg Vitamin E und 40µg Selen wurde signifikant weniger 8-epi-PGF<sub>2</sub>a im Vergleich zu Placebo gemessen. Kritisch ist anzumerken, dass die Rezidivraten in beiden Gruppen nicht untersucht wurden (Rosario 2016)<sup>25</sup>.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Die empfohlene tägliche Aufnahme liegt bei 75 bis 125 mg pro Tag, die obere tolerable orale Dosis bei 2000mg pro Tag. Potenzielle Nebenwirkungen sind Übelkeit, abdominelle Krämpfe und Diarrhö, Hypoglykämie und hypotone Blutdruckwerte. Insbesondere bei Niereninsuffizienz ist die Einnahme von Vitamin C-Supplementen kritisch zu bewerten. Hohe Dosen von Vitamin C können zu einem Kupfermangel führen. Die verbesserte Aufnahme von Eisen unter Gabe von Vitamin C kann für Patienten mit einer Hämochromatose kritisch werden.

Bei Patienten mit G6PD- Mangel wurde unter intravenöser Gabe von Vitamin C eine Hämolyse beschrieben (Campbell 1975<sup>26</sup>, Rees 1993<sup>27</sup>).

Intravenöse Dosierungen von 150-200 mg über 24 Stunden scheinen keine wesentlichen negativen Wirkungen zu haben (Riordan 1995<sup>28</sup>, 2005<sup>29</sup>, Casciari 2001<sup>30</sup>, Klenner 1971<sup>31</sup>, Cathcart 1985<sup>32</sup>).

Bei Patienten mit terminalen Karzinomerkrankungen kam es unter intravenösen Infusionen mit 150- 710mg/ kg und Tag zu Übelkeit, Ödemen, trockenen Schleimhäuten und Häuten sowie einem einzelnen Fall einer Hypokaliämie (Riordan 2005)<sup>29</sup>.

In einer doppelblind placebokontrollierten Studie verschlechterte 1 g Vitamin C + 235 mg Vitamin E täglich (n=16) versus Placebo (n=17) täglich für 12 Wochen zusätzlich zu einem Krafttraining die Knochendichte bei älteren Männern (Stunes 2017)<sup>33</sup>.

### Kontraindikationen

Für die intravenöse Gabe: Patienten mit G6PD- Mangel.

### 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.

Es konnte in mehreren Studien ein protektiver Effekt der Vitamin C Einnahme in Bezug auf Krebserkrankungen, im Speziellen Kopf- Hals- Tumoren, Ösophagus- Ca, Vorstufen des Zervix- Karzinoms und Lungentumoren bei stark rauchenden Frauen gezeigt werden. Eine verminderte Mortalität wurde bisher nur bei Patientinnen mit Mamma- Ca. gezeigt.

Wenn Patienten sich erkundigen, wie sie durch die Ernährung ihr Krebsrisiko mindern können, kann ihnen unter anderem eine Ernährung reich an Antioxidantien wie Vitamin C empfohlen werden.

Da möglicherweise Interaktionen auftreten können, ist die hochdosierte (>500 mg/ die) Vitamin- C- Supplementation während einer antitumorösen Therapie nicht zu empfehlen. Dies betrifft nicht die Fälle, bei der eine Indikation für die Vitamin- C- Gabe besteht (beispielsweise bei Eisenmangel).

### Literatur

1. Stepaniak U, Micek A, Grosso G, et al. Antioxidant vitamin intake and mortality in three Central and Eastern European urban populations: the HAPIEE study. *European journal of nutrition*. Mar 2016;55(2):547-560.
2. de Munter L, Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Schouten LJ. Vitamin and carotenoid intake and risk of head-neck cancer subtypes in the

- Netherlands Cohort Study. *The American journal of clinical nutrition*. Aug 2015;102(2):420-432.
3. Edefonti V, Hashibe M, Parpinel M, et al. Natural vitamin C intake and the risk of head and neck cancer: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *International journal of cancer*. Jul 15 2015;137(2):448-462.
  4. 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.
  5. 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.
  6. Koushik A, Wang M, Anderson KE, et al. Intake of vitamins A, C, and E and folate and the risk of ovarian cancer in a pooled analysis of 10 cohort studies. *Cancer causes & control : CCC*. Sep 2015;26(9):1315-1327.
  7. Bo Y, Lu Y, Zhao Y, et al. Association between dietary vitamin C intake and risk of esophageal cancer: A dose-response meta-analysis. *International journal of cancer*. Apr 15 2016;138(8):1843-1850.
  8. Fan H, Kou J, Han D, et al. Association between vitamin C intake and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *Scientific reports*. Sep 11 2015;5:13973.
  9. Chen J, Jiang W, Shao L, Zhong D, Wu Y, Cai J. Association between intake of antioxidants and pancreatic cancer risk: a meta-analysis. *International journal of food sciences and nutrition*. Nov 2016;67(7):744-753.
  10. Bai XY, Qu X, Jiang X, et al. Association between Dietary Vitamin C Intake and Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis Involving 103,658 Subjects. *Journal of Cancer*. 2015;6(9):913-921.
  11. Cao D, Shen K, Li Z, Xu Y, Wu D. Association between vitamin C Intake and the risk of cervical neoplasia: A meta-analysis. *Nutrition and cancer*. 2016;68(1):48-57.
  12. Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *The New England journal of medicine*. Sep 27 1979;301(13):687-690.
  13. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, Rubin J, O'Connell MJ, Ames MM. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *The New England journal of medicine*. Jan 17 1985;312(3):137-141.
  14. 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.
  15. Harris HR. Vitamin C intake and breast cancer mortality in a cohort of Swedish women. *British journal of cancer*. 2013;109(1):257-264.
  16. Poole EM, Shu X, Caan BJ, et al. Postdiagnosis supplement use and breast cancer prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project. *Breast cancer research and treatment*. Jun 2013;139(2):529-537.
  17. Harris HR. Vitamin C and survival among women with breast cancer: A Meta-analysis. *European journal of cancer (1990)*. 2014;50(7):1223-1231.

18. Jacobs C, Hutton B, Ng T, Shorr R, Clemons M. Is there a role for oral or intravenous ascorbate (vitamin C) in treating patients with cancer? A systematic review. *The oncologist*. Feb 2015;20(2):210-223.
19. 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.
20. Pinkerton E, Good P, Gibbons K, Hardy J. An open-label pilot study of oral vitamin C as an opioid-sparing agent in patients with chronic pain secondary to cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. Feb 2017;25(2):341-343.
21. Heaney ML, Gardner JR, Karasavvas N, et al. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer research*. Oct 1 2008;68(19):8031-8038.
22. Ismail MS, Amer AS, Wahba O, Shalby H, Arian F. Effect of antioxidants on markers of apoptosis in postoperative radiotherapy of cancer cervix. *The Gulf journal of oncology*. Jan 2010(7):8-13.
23. Llobet D, Eritja N, Encinas M, et al. Antioxidants block proteasome inhibitor function in endometrial carcinoma cells. *Anti-cancer drugs*. Feb 2008;19(2):115-124.
24. Perrone G, Hideshima T, Ikeda H, et al. Ascorbic acid inhibits antitumor activity of bortezomib in vivo. *Leukemia*. Sep 2009;23(9):1679-1686.
25. Rosario PW. Radioiodine-induced oxidative stress in patients with differentiated thyroid carcinoma and effect of supplementation with vitamins C and E and selenium (antioxidants). *Archives of endocrinology and metabolism*. 2016;60(4):328-332.
26. Campbell GD, Jr., Steinberg MH, Bower JD. Letter: Ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency. *Annals of internal medicine*. Jun 1975;82(6):810.
27. Rees DC, Kelsey H, Richards JD. Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMJ (Clinical research ed.)*. Mar 27 1993;306(6881):841-842.
28. Riordan NH, Riordan HD, Meng X, Li Y, Jackson JA. Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapeutic agent. *Medical hypotheses*. Mar 1995;44(3):207-213.
29. Riordan HD, Casciari JJ, Gonzalez MJ, et al. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *Puerto Rico health sciences journal*. Dec 2005;24(4):269-276.
30. Casciari JJ, Riordan NH, Schmidt TL, Meng XL, Jackson JA, Riordan HD. Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid, and other antioxidants in hollow fibre in vitro tumours. *British journal of cancer*. Jun 1 2001;84(11):1544-1550.
31. Klenner FR. Observations on the dose and administration of ascorbic acid when employed beyond the range of a vitamin in human pathology. *J Applied Nutrition*. 1971 1971;23:61-88.
32. Cathcart RF, 3rd. Vitamin C: the nontoxic, nonrate-limited, antioxidant free radical scavenger. *Medical hypotheses*. Sep 1985;18(1):61-77.
33. Stunes AK, Syversen U, Berntsen S, et al. High doses of vitamin C plus E reduce strength training-induced improvements in areal bone mineral density in elderly men. *European journal of applied physiology*. Jun 2017;117(6):1073-1084.



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.