

Faktenblatt: Betacarotin und Vitamin A

Juli 2022

Methode/ Substanz

Betacarotin gehört zu den Carotinoiden und ist ein natürlicher Farbstoff von vielen Früchten und Gemüsen wie Karotten, Tomaten, Spinat, Mango und Aprikosen. Es ist eine Vorstufe von Vitamin A und wird auch Provitamin A genannt. Zusammen mit Vitamin A gehört es zu den sog. Antioxidantien. Sie sind vor allem wichtig für den Aufbau von Schleimhäuten und Hautzellen, sowie für den Sehvorgang. 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 Betacarotin-Aufnahme über die Nahrung bzw. den gemessenen Blutkonzentrationen und der Gesamtmortalität besteht (Zhao, 2016).

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).

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, Betacarotin, Lycopin, und Lutein plus Zeaxanthin (de Munter, 2015).

Eine gepoolte Auswertung von 10 Fall- Kontroll- Studien (5959 Kopf-Hals-Tumorfälle, 12248 Kontrollen) zeigte, dass eine niedrige Aufnahme von Carotinoiden verbunden mit einem hohen Alkohol- und Nikotinkonsum das Risiko für HNO- Karzinome erhöht (Leoncini, 2016).

Lungenkarzinom

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

In einer Fall-Kontroll-Studie aus Kanada wurden über Ernährungsfragebögen die Aufnahme von Betacarotin, Alphacarotin, 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. Potenziell protektive Effekte zeigten sich für die Einnahme von Betacarotin, Alphacarotin, Beta-Cryptoxanthin und Lycopin bei männlichen starken Rauchern und für Vitamin C bei weiblichen starken Rauchern (Shareck, 2017).

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 des SCLC, verknüpft. Für

die anderen Antioxidantien (Vitamin C, E, Betacarotin) zeigte sich keine Assoziation (Narita, 2018).

Die Daten der Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Study zeigte sich ein signifikant höheres Risiko für Lungenkarzinome, unabhängig vom Teergehalt, in der Gruppe, die Betacarotin als Supplement erhalten hatte (Middha, 2019).

Mamma-Karzinom

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

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

In einem epidemiologischen Review von Peraita-Costa sollte die genauere Beziehung zwischen Beta-Carotinoiden und Brustkrebs untersucht werden. Es wurden 28 Studien aus dem Zeitraum von 2014 bis 2020 eingeschlossen und nach ihrer Qualität klassifiziert. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien scheinen zu bestätigen, dass ein Zusammenhang zwischen Beta-Carotinoiden und dem Brustkrebsrisiko besteht. Die Nahrungsaufnahme von Beta-Carotinoiden kann anscheinend zur Verringerung des Risikos für die Entwicklung von Brustkrebs beitragen (Peraita-Costa, 2020).

In einer gepoolten Analyse stammten die Daten von 3564 Brustkrebs- und 11.843 Kontrollfällen (Durchschnittsalter = 56,4 bzw. 56,3 Jahre) aus dem African American Breast Cancer Epidemiology and Risk Consortium (AMBER). Die Autoren zeigen eine inverse Assoziation von Gesamt-Vitamin A-Aufnahme und östrogenrezeptor positivem Brustkrebs (5. Quintil im Vergleich zu 1.: gepooltes OR: 0,82; 95 %-KI: 0,67-1,00; p = 0,045). Diese Assoziation wurde bei prämenopausalen (gepooltes OR: 0,60; 95 % KI: 0,43-0,83; p = 0,004), nicht aber bei postmenopausalen Frauen beobachtet (gepooltes

OR: 0,99; 95 % KI: 0,77-1,28; $p = 0,78$). Zusätzlich gab es inverse Assoziationen von diätetischem Beta-Carotin (5. Quintil im Vergleich zu 1.: gepooltes OR: 0,70; 95 % KI: 0,51-0,95; $p = 0,08$) und Lutein (gepooltes OR: 0,63; 95 % KI: 0,45-0,87; $p = 0,020$) mit ER-positivem Brustkrebs bei prämenopausalen Frauen. Es gab keine Hinweise auf eine Assoziation von Gesamt-Vitamin-A oder einzelnen Carotinoiden mit ER-negativem Brustkrebs, unabhängig vom Status der Menopause (Bitsie, 2021).

Das SUN-Projekt untersuchte prospektiv den Zusammenhang zwischen der Nahrungsaufnahme von Vitamin A, C und E, Selen und Zink und Brustkrebs unter 9983 weiblichen Teilnehmerinnen. Das HR lag bei 1,07 (95 % CI 0,64-1,77; $p = 0,673$) für Vitamin A, 1,00 (95 % CI 0,58-1,71; $p = 0,846$) für Vitamin C, 0,92 (95 % CI 0,55-1,54; $p = 0,728$) für Vitamin E, 1,37 (95 % CI 0,85-2,20; $p = 0,135$) für Selen und 1,01 (95 % CI 0,61-1,69; $p = 0,939$) für Zink. (Fernandez-Lazaro, 2021).

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, 2016).

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).

Pankreaskarzinom

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

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).

Kolorektales Karzinom

Im Rahmen der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) zeigen Daten, dass Beta-Carotin das Risiko reduzierte (HR für 1-SD-Erhöhung der Aufnahme, 0,96; 95 %-KI, 0,93–0,98 (Bouras, 2021).

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 Betacarotin fand sich sogar ein marginal erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Harnblasentumors (Park, 2017).

Prostatakarzinom

In der SU.VI.MAX- Studie konnte gezeigt werden, dass eine Supplementierung mit Vitamin C, Vitamin E und Betacarotin sowie Selen und Zink bei Männern mit normalem PSA- Wert zu einer signifikanten Risikoverminderung für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms führt, während bei erhöhtem PSA- Wert das Risiko zunimmt (Meyer, 2005).

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

Eine Metaanalyse (34 Studien) zeigte keine Korrelation zwischen der Aufnahme von Betacarotin und dem Risiko für ein Prostatakarzinom (Wang, 2015).

Zervixkarzinom

In einer Fall-Kontroll-Studie (458 Tumoren, 742 Kontrollen) waren höhere Plasmaspiegel von Betacarotin, Vitamin E und C mit einem niedrigeren Risiko für ein Zervixkarzinom verbunden (Guo, 2015).

Non-Hodgkin-Lymphom

Eine Metaanalyse aus 10 Studien (7 Fall-Kontroll-Studien und 3 Kohortenstudien) zeigte, dass das Risiko an einem NHL zu erkranken signifikant vermindert ist bei höherer Zufuhr von Betacarotin. Eine Assoziation mit der Betacarotin Aufnahme zeigte sich v.a. beim diffusen großzelligen B-Zell Lymphom, jedoch nicht beim follikulären oder kleinzelligen lymphozytischen Lymphom/Chronisch lymphatische Leukämie (Chen, 2017).

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

Mammakarzinom

In einer 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).

Kopf- Hals- Tumoren

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). 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).

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

Die Kombination von Betacarotin 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, 2005; Meyer, 2007).

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).

In einer randomisierten Studie führte die Kombination einer Chemotherapie mit Vitamin C (6100 mg/ Tag), dl- Alpha- Tocopherol (1050 mg/ Tag) und Betacarotin (60 mg/ Tag) nicht zu einer Verbesserung der Prognose im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapiegabe (Pathak, 2005).

Zervixkarzinom

Eine randomisierte placebo-kontrollierte Studie bei Patientinnen mit high grade zervikaler intraepithelialer Neoplasie zeigte keine Verbesserung durch Einnahme von Betacarotin (30 mg täglich) (Keefe, 2001).

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).

Prostatakarzinom

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

CML

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

Wirksamkeit als supportive Therapie

Orale Mukositis

Das Cochrane-Review von 2007 fand keine positive Evidenz für Betacarotin (Worthington, 2007).

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).

Interaktionen

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

Die in Studien gefundene Verschlechterung der Therapieergebnisse bei Patienten mit Betacarotin und Vitamin A können über eine Interaktion der antioxidativ wirkenden Nahrungsergänzungsmittel mit der Tumorthherapie erklärt werden.

In einer aktuellen Studie wurde die Wirkung der Antioxidantien Coenzym Q10 (CoQ10) und Beta-Carotin auf das Wachstum und die Invasivität von Melanomzellen sowie auf die Zytotoxizität von Vemurafenib sowohl gegenüber Vemurafenib-sensitivem (SK-MEL-28) als auch Vemurafenib-resistentem (A2058) menschliche maligne Melanomzelllinien untersucht. Der MTS-Assay und der Wundheilungsassay zeigten, dass CoQ10 allein die Lebensfähigkeit bzw. Migration von Melanomzellen signifikant verringerte und synergistisch mit Vemurafenib zusammenarbeitete, um die Lebensfähigkeit und Migration menschlicher Melanomzellen zu verringern. In MTS-Assay und Durchflusszytometrie, beeinflusst Beta-Carotin allein die Lebensfähigkeit und Apoptoseinduktion von Melanomzellen nicht; es hemmt jedoch die Zellmigration und Invasivität. Wundheilungs- und Transwell-Assays zeigen, dass Betacarotin die Zytotoxizität von Vemurafenib abschwächt und die hemmende Wirkung von Vemurafenib auf Zellmigration und -invasion abschwächt. Immunoblotting zeigte, dass

Beta-Carotin in physiologischer Konzentration synergistisch mit Vemurafenib wirkt, um den intrazellulären Ras/Raf/MAPK -Signalweg zu unterdrücken (Hu, 2021).

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 einer Schädigung.

Mehrere Studien zur Prävention von Malignomen mit Betacarotin haben negative Effekte gezeigt (s.o.).

Kontraindikationen

Nicht bekannt.

Fazit

Grundsätzlich ist allen Menschen, nicht nur Tumorpatienten, eine gesunde an essenziellen Mikronährstoffen gehaltvolle Ernährung zu empfehlen. Aus wissenschaftlicher Sicht ist vor der Supplementation von Mikronährstoffen eine Laborbestimmung empfehlenswert.

Mit der Nahrung aufgenommenes Vitamin A bzw. Betacarotin scheint das Risiko vor allem für Mamma-, Pankreas- und Zervixkarzinome sowie für eine großzelliges B-Zell Lymphom zu senken. Nahrungsergänzung mit Betacarotin, so legen Studien nahe, erhöhen sogar das Risiko an einigen Karzinomen zu erkranken.

Auf den Verlauf der Tumorerkrankung haben Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin A oder Betacarotin keinen nachgewiesenen positiven Effekt. Die scheinbar

widersprüchlichen Daten erklären sich zumindest teilweise durch die unterschiedlichen Dosierungen und Kombinationen mit verschiedenen Tumorthérapien.

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.

Von der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln muss die Gabe sehr hoch dosierten Vitamin As als therapeutischem Agens abgegrenzt werden. Diese hat heute aber praktisch kaum noch einen Stellenwert.

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. doi:10.1038/srep26983
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. *J Epidemiol*. 2018; 28(9): 388-396. doi:10.2188/jea.JE20170023
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. doi:10.3945/ajcn.114.106096
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. doi:10.1007/s10654-015-0036-3
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. doi:10.3390/nu7115463
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. doi:10.1002/cam4.676
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. *Front Oncol*. 2017; 7: 23. doi:10.3389/fonc.2017.00023

8. Narita S, Saito E, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M et al. Dietary consumption of antioxidant vitamins and subsequent lung cancer risk: The Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer*. 2018; 142(12): 2441-2460. doi:10.1002/ijc.31268
9. Middha P, Weinstein SJ, Mannisto S, Albanes D, Mondul AM. beta-Carotene Supplementation and Lung Cancer Incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study: The Role of Tar and Nicotine. *Nicotine Tob Res*. 2019; 21(8): 1045-1050. doi:10.1093/ntr/nty115
10. Bakker MF, Peeters PH, Klaasen VM, Bueno-de-Mesquita HB, Jansen EH, Ros MM 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*. 2016; 103(2): 454-464. doi:10.3945/ajcn.114.101659
11. Yan B, Lu MS, Wang L, Mo XF, Luo WP, Du YF et al. Specific serum carotenoids are inversely associated with breast cancer risk among Chinese women: a case-control study. *Br J Nutr*. 2016; 115(1): 129-137. doi:10.1017/s000711451500416x
12. Peraita-Costa I, Carrillo Garcia P, Morales-Suarez-Varela M. Is There an Association between beta-Carotene and Breast Cancer? A Systematic Review on Breast Cancer Risk. *Nutr Cancer*. 2020. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2020.1865422>
13. Bitsie KR, Cheng T-YD, McCann SE, Zirpoli G, Yao S, Bandera EV et al. Dietary Vitamin A and Breast Cancer Risk in Black Women: The African American Breast Cancer Epidemiology and Risk (AMBER) Consortium. *The Journal of nutrition*. 2021; 151(12): 3725-3737. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/jn/nxab278>
14. Fernandez-Lazaro CI, Martinez-Gonzalez MA, Aguilera-Buenosvinos I, Gea A, Ruiz-Canela M, Romanos-Nanclares A et al. Dietary Antioxidant Vitamins and Minerals and Breast Cancer Risk: Prospective Results from the SUN Cohort. *Antioxidants* (Basel, Switzerland). 2021; 10(3). doi:<https://dx.doi.org/10.3390/antiox10030340>
15. Zhou Y. Association of carotenoids with risk of gastric cancer: A meta-analysis. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2016; 35(1): 109-116. doi:10.1016/j.clnu.2015.02.003

16. Kim JH, Lee J, Choi IJ, Kim YI, Kwon O, Kim H et al. Dietary Carotenoids Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Case-Control Study in Korea. *Nutrients*. 2018; 10(8). doi:10.3390/nu10081031
17. Huang X. Association between vitamin A, retinol and carotenoid intake and pancreatic cancer risk: Evidence from epidemiologic studies. *Scientific reports*. 2016; 6(1): 38936. doi:10.1038/srep38936
18. 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. *Nutr Health*. 2018; 24(2): 121-131. doi:10.1177/0260106018777170
19. Bouras E, Papadopoulou A, Papadimitriou N, Gunter MJ, Ferrari P, Weiderpass E et al. A Prospective Diet-Wide Association Study for Risk of Colorectal Cancer in EPIC. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2021.04.028>
20. 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. *J Korean Med Sci*. 2017; 32(4): 628-635. doi:10.3346/jkms.2017.32.4.628
21. Meyer F, Galan P, Douville P, Bairati I, Kegle P, Bertrais S et al. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU. VI. MAX trial. *Int J Cancer*. 2005; 116(2): 182-186.
22. 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. doi:10.1002/pros.23125
23. 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. doi:10.1371/journal.pone.0140415
24. 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. doi:10.1038/srep13607

25. 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*. 2017; 96(6): 957-965.
26. 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. doi:10.1200/JCO.2005.19.505
27. 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. doi:10.1016/S0964-1955(96)00010-3
28. 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. doi:10.1093/jnci/92.12.977
29. Toma S, Bonelli L, Sartoris A, Mira E, Antonelli A, Beatrice F et al. beta-carotene supplementation in patients radically treated for stage I-II head and neck cancer: results of a randomized trial. *Oncol Rep*. 2003; 10(6): 1895-1901.
30. Bairati I, Meyer F, Gelinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F et al. A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(7): 481-488. doi:10.1093/jnci/dji095
31. Meyer F, Bairati I, Jobin E, Gelinas M, Fortin A, Nabid A 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. *Nutr Cancer*. 2007; 59(1): 29-35. doi:10.1080/01635580701397590
32. Pastorino U. Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *Journal of clinical oncology*. 1993; 11(7): 1216-1222. doi:10.1200/JCO.1993.11.7.1216
33. Pathak AK, Bhutani M, Guleria R, Bal S, Mohan A, Mohanti BK et al. Chemotherapy alone vs. chemotherapy plus high dose multiple antioxidants in patients with advanced non small cell lung cancer. *J Am Coll Nutr*. 2005; 24(1): 16-21.

34. 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.
35. Kucera H. [Adjuvanticity of vitamin A in advanced irradiated cervical cancer (author's transl)]. *Wien Klin Wochenschr Suppl*. 1980; 118: 1-20.
36. 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. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.05.032
37. 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. *Leuk Res*. 1995; 19(9): 605-612.
38. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4): Cd000978. doi:10.1002/14651858.CD000978.pub3
39. Chaitanya NC, Muthukrishnan A, Babu DBG, Kumari CS, Lakshmi MA, Palat G et al. Role of Vitamin E and Vitamin A in Oral Mucositis Induced by Cancer Chemo/Radiotherapy- A Meta-analysis. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(5): Ze06-ze09. doi:10.7860/jcdr/2017/26845.9905
40. Hu C, Huang Y, Luo P, Yang Y. Effect of antioxidants coenzyme Q10 and beta-carotene on the cytotoxicity of vemurafenib against human malignant melanoma. *Oncology letters*. 2021; 21(3): 208. doi:<https://dx.doi.org/10.3892/ol.2021.12469>

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.