

## Faktenblatt: Vitamin E

September 2022

### Methode/ Substanz

Vitamin E ist in Pflanzenölen, Weizenkeimen, Eiern, grünen Gemüsen und Getreide enthalten. Vitamin E wirkt als Antioxidans. Die aktive Form ist ein D-Isomer. Vitamin E kommt in unterschiedlichen Formen vor. Als Maßeinheiten dienen internationale Einheiten (IU) sowie mg. 1 IU natürliches Vitamin E entspricht 0,67 mg D- $\alpha$ -Tocopherol. 1 IU synthetisches Vitamin E entspricht 0,45 mg D-  $\alpha$ - Tocopherol.

### Wirksamkeit in Bezug auf die Tumorprävention

#### Allgemeines Tumorrisiko

Unter den Teilnehmern der Biorepository-Subkohorte der Multiethnic Cohort Study wurden bei einer Untergruppe von 3904 Männern und 4461 Frauen die gamma-Tocopherol-Spiegel im Serum vor der Krebsdiagnose gemessen. Von diesen starben 22,7% der Männer und 13,5% der Frauen während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von  $9,6 \pm 2,6$  Jahren. Es wurde eine positive Assoziation von Serum- $\gamma$ -Tocopherol mit der Krebsmortalität beim Vergleich des höchsten gegenüber dem niedrigsten geschlechtsspezifischen  $\gamma$ -Tocopherol-Quartil gemessen (HR 1,79 (95% CI 1,22-2,64) für Männer und HR 1,59 (95% CI 1,05-2,41) für Frauen (Chai, 2020).

Es wurden prospektiv die Assoziationen der Konzentrationen von sechs Arten von Vitaminen (A, D, E, C, B12 und B9) im Serum mit Risiken für Gesamtmortalität und ursachenspezifische Mortalität bei Erwachsenen in den USA bewertet. Sterblichkeitsstatus und Todesursache wurden durch mit NHANES verknüpfte öffentlich zugängliche Dateien bestimmt. Zwischen allen untersuchten Vitaminen (außer Vitamin D) und dem Gesamtsterblichkeitsrisiko wurde eine J-förmige nichtlineare Expositions-Wirkungs-Beziehung beobachtet (Cui, 2022).

### **Zervixkarzinom**

In einer Metaanalyse aus 15 Fall-Kontroll Studien mit insgesamt 3741 Patientinnen und 6328 Kontrollen zeigt sich ein niedrigeres Risiko für ein Zervixkarzinom bei höherer Vitamin E Menge (OR=0,58, 95% CI 0,47-0,72). Die Subgruppen-Analyse bestätigt dies für die Vitamin E Zufuhr wie für den Serumspiegel (Hu, 2017).

### **Kopf-Hals-Tumoren**

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 beim Vergleich der niedrigsten zur höchsten Quintile der Aufnahme für Vitamin E ein HR von 0,85 (95% CI 0,78-0,93;  $p < 0,0001$ ) errechnet (Ma, 2018).

### **Ösophagustumoren**

In einer Metaanalyse aus 14 Studien mit 3013 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom und 11.384 Kontrollen konnte gezeigt werden, dass die Vitamin E Aufnahme invers mit dem Risiko assoziiert ist (OR=0,47, 95% CI 0,30-0,60). Dies gilt insbesondere für Plattenepithelkarzinome (OR=0,29, 95% CI 0,18-0,44) und ösophageale Adenokarzinome (OR=0,66, 95% CI 0,49-0,88) (Cui, 2018).

### **Harnblasenkarzinom**

In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurden aus 11 prospektiven Studien (3 randomisierte und 8 Kohortenstudien) mit 575.601 Teilnehmern Daten zur Zufuhr von Vitamin E gewonnen. Es zeigte sich eine inverse Assoziation zwischen der Vitamin E Aufnahme und dem Risiko für ein Harnblasenkarzinom (HR 0,89; 95% CI 0,78-1,00) (Lin, 2019).

### **Pankreaskarzinom**

In einer Fall-Kontroll-Studie mit 1321 Patienten mit Pankreaskarzinom und 1061 Kontrollen wurde die Aufnahme von Mutagenen mittels eines Fragebogens, der den Verzehr von Fleischprodukten erfasste, gemessen. Die Aufnahme von Vitamin C und E wurde über einen Ernährungsfragebogen bei 811 Patienten mit Pankreaskarzinom und 818 Kontrollen ermittelt. Die zusätzliche Aufnahme von Vitamin C und E aus der

Ernährung oder über Nahrungsergänzungsmittel war invers mit dem Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert (Li, 2019).

### **Bronchialkarzinom**

In einer Kohorte von 22.781 männlichen Rauchern in der Alpha-Tocopherol - Beta-Carotin-Krebspräventionsstudie wurden während einer bis zu 28-jährigen Beobachtungszeit 3184 Lungenkrebsfälle festgestellt. Nach Anpassung an Alter, Body-Mass-Index, Rauchintensität und -dauer, Serum-Gesamtcholesterin und Studieninterventionsgruppe wurde ein geringeres Lungenkrebsrisiko bei Männern mit hohem Alpha-Tocopherol-Ausgangswert (Q5 vs. Q1, HR=0,76, 95% CI 0,66-0,87,  $p < 0,001$ ). Eine ähnliche Risikoreduktion wurde für Serum-Alpha-Tocopherol nach 3 Jahren beobachtet (Q5 vs. Q1, HR=0,78, 95% CI 0,67-0,91,  $p = 0,004$ ). Die inverse Risikoassoziation schien für jüngere Männer und diejenigen, die weniger Jahre geraucht hatten, stärker zu sein, war jedoch in allen Studieninterventionsgruppen ähnlich. Es wurde auch ein verringertes Risiko bei Männern ohne Vitamin-E-Supplementierung, die zu Studienbeginn ein niedrigeres Alpha-Tocopherol-Serum und stärkere Konzentrationserhöhungen nach 3 Jahren aufwiesen (drittes Tertil vs. erstes Tertil von Alpha-Tocopherol-Serum, HR= 0.74, 95% CI 0.59-0.91,  $p = 0,005$ ), festgestellt (Huang, 2020).

### **Mammakarzinom**

In einer prospektiven Studie wurde der Zusammenhang zwischen der Nahrungsaufnahme der Vitamine A, C und E, Selen und Zink und Brustkrebs unter 9983 weiblichen Teilnehmerinnen des SUN-Projekts bewertet. Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 11,3 Jahren wurden 107 Brustkrebsfälle bestätigt. Vitamin E hat keinen Einfluss auf das allgemeine Risiko. Eine Subgruppenanalyse zeigt eine inverse Assoziation zwischen Vitamin-E-Einnahme und postmenopausalem Brustkrebs (HRT3 vs. T1 = 0,35; 95 % KI, 0,14–0,86;  $P_{\text{trend}} = 0,027$ ) (Fernandez-Lazaro, 2021).

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

### **Harnblasenkarzinom**

In einer randomisierten kontrollierten Studie führte die Gabe von 400 IU Vitamin E täglich zu einer signifikanten Reduktion der Rezidivrate oberflächlicher Harnblasenkarzinome. Dies galt bei Rauchern wie bei Nichtrauchern (Mazdak, 2012).

### **Mammakarzinom**

In einer bevölkerungsbezogenen prospektiven Kohortenstudie wurden 4877 Frauen im Alter von 20 bis 75 Jahren mit invasivem Brustkrebs etwa 6 Monate nach der Diagnose hinsichtlich ihrer Selbsteinnahme von Mikronährstoffen befragt und durch Verknüpfung mit dem Register für Lebensdaten weiterverfolgt. Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 4,1 Jahren traten 444 Todesfälle und 532 Rezidive auf. Frauen, die Antioxidantien (Vitamin E, Vitamin C, Multivitamine) einnahmen, hatten ein um 18 % verringertes Sterberisiko (HR= 0,82, 95% CI: 0,65-1,02) und ein um 22 % verringertes Rezidivrisiko (HR= 0,78, 95% CI: 0,63-0,95). Der umgekehrte Zusammenhang wurde unabhängig davon festgestellt, ob die Einnahme von Vitaminen gleichzeitig oder nicht gleichzeitig mit einer Chemotherapie erfolgte, war jedoch nur bei Patienten vorhanden, die keine Strahlentherapie erhielten. Die Einnahme von Vitaminzusätzen in den ersten 6 Monaten nach der Brustkrebsdiagnose kann mit einem geringeren Sterblichkeits- und Rezidivrisiko verbunden sein (Nechuta, 2011).

### **Wirksamkeit als supportive Therapie**

In einem systematischen Review wurden 22 Publikationen zu 20 Studien mit 1941 Patienten eingeschlossen. Bei den eingeschlossenen Patienten wurden verschiedene Krebsarten und -stadien diagnostiziert. Die Studien hatten unterschiedliche methodische Qualitäten (hauptsächlich akzeptabel) und berichteten heterogene Ergebnisse: Einige berichteten von einer signifikanten Verbesserung von Mukositis und chemotherapieinduzierter peripherer Neuropathie, während andere keine Veränderungen in Bezug auf diese Endpunkte fanden. Aufgrund heterogener Ergebnisse und methodischer Limitationen der eingeschlossenen Studien ist eine eindeutige Aussage zur Wirksamkeit von alpha-Tocopherol als Komplementärbehandlung für Krebspatienten nicht möglich. Trotz Erkenntnissen zur Verringerung oraler Nebenwirkungen muss von der Anwendung von Alpha-Tocopherol während der Therapie abgeraten werden, da die Überlebensraten möglicherweise negativ beeinflusst werden (Retzlaff, 2021).

## **Neuropathie**

In dem systematischen Review von Retzlaff (2021) wurden 5 Studien eingeschlossen, die signifikante Unterschiede zwischen der  $\alpha$ -Tocopherol-Gruppe und der Kontrollgruppe (Argyriou, 2006a, Argyriou, 2006b, Mondal, 2014, Pace, 2003, Pace, 2010) zeigten. Allerdings wiesen diese Studien methodischen Mängel auf.

Im Gegensatz dazu gab es in den vier anderen Studien (Afonseca, 2013, Kottschade, 2011, Salehi, 2015, Shamsaei, 2017) nur geringe oder gar keine Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Eine weitere Metaanalyse umfasste 8 RCTs mit 488 Patienten, die eine Vitamin-E-Supplementierung von 600 mg/Tag erhielten. Sie hatten eine geringere Inzidenz von chemotherapieinduzierter peripherer Neuropathie (RR 0,31; 95 % CI 0,14–0,65;  $p = 0,002$ ) als die Placebogruppe (Miao, 2021). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in die Metaanalysen fast nur Einzelstudien mit sehr geringer Teilnehmerzahl eingingen und als Parameter für die CIPN allein die Messung der Amplitude am N.suralis herangezogen wurde. Außerdem wurde in Subanalysen die einzige große Studie herausgenommen.

Eine weitere Metaanalyse von 9 randomisierten kontrollierten Studien mit 486 Patienten, untersuchte die Inzidenz von chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie aller Grade, die Inzidenz von schwerer peripherer Neuropathie und die Gesamt-Neuropathie-Scores (TNS). Vitamin E reduzierte signifikant die Inzidenz von peripherer Neuropathie aller Grade (RR 0,55, 95 % CI: 0,36, 0,85,  $I^2 = 77,3 \%$ ,  $p = 0,007$ ) und TNS (Standardmittelwertdifferenz -0,64, 95 % KI: -1,03, -0,25,  $I^2 = 42,7 \%$ ,  $p = 0,001$ ). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse, die nur doppelblind durchgeführte RCTs umfasste, zeigt jedoch, dass Vitamin E die Inzidenz von peripherer Neuropathie aller Grade nicht signifikant reduziert. Darüber hinaus gab es keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz schwerer peripherer Neuropathie zwischen diesen beiden Armen (Chen, 2021).

## **Hitzewallungen**

In dem systematischen Review von Retzlaff (2021) wurde in einer Studie (Barton, 1998) hinsichtlich der Häufigkeit oder Schwere der Hitzewallungen zu keinem Zeitpunkt signifikante Gruppenunterschiede zwischen den beiden Gruppen

festgestellt. Zu beachten ist auch die relativ hohe Abbruchquote und die schlechte Qualität der Berichte.

### **Orale Mukositis**

In dem systematischen Review von Retzlaff (2021) wurden in 4 Studien der Einfluss von  $\alpha$ -Tocopherol auf die Entwicklung von Mukositis untersucht (Azizi, 2015, Ferreira, 2004, Ghoreishi, 2007, Wadleigh, 1992). Drei dieser Studien fanden einen signifikanten Effekt zugunsten von  $\alpha$ -Tocopherol. Dennoch wiesen die Studien gravierende methodische Mängel auf.

In einem systematischen Review aus randomisierten Studien (6 bei Erwachsenen, 2 bei Kindern) mit Metaanalyse zur topischen Anwendung von Vitamin E konnte für die alleinige Chemotherapie, Strahlentherapie und die kombinierte Radiochemotherapie sowie für die Hochdosistherapie eine signifikante Reduktion der oralen Mukositis gezeigt werden ( $p < 0.001$ ) (Chaitanya, 2017).

In einer prospektiven randomisierten Studie wurde der Einfluss von Pentoxifyllin und Vitamin E auf die Häufigkeit und den Schweregrad einer radiogenen oralen Mukositis und Dysphagie bei 60 Patienten mit Kopf- und Halskrebs untersucht. 30 Patienten erhielten eine Strahlentherapie (Kontrollgruppe) und 30 Patienten eine Strahlentherapie mit Pentoxifyllin und Vitamin E (Interventionsgruppe). Inzidenz, Schweregrad, Auftreten und Dauer der oralen Mukositis und/oder Dysphagie wurden bewertet. Die Kombination aus Pentoxifyllin und Vitamin E hatte keinen Einfluss auf die Häufigkeit oder das Auftreten von oraler radiogener Mukositis oder Dysphagie. Nach Adjustierung für das Alter verringerte die Kombination das Auftreten von schwerer oraler Mukositis ( $p=0,01$ ) und Dysphagie ( $p=0,012$ ). Die Kombination verringerte die Dauer der oralen Mukositis und Dysphagie um 5 Wochen ( $p=0,002$ ) bzw. 4 Wochen ( $p=0,003$ ). Die Studienmedikamente verringerten die Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten ( $p=0,002$ ) und von Pausen bei der Strahlentherapie ( $p=0,002$ ). Pentoxifyllin und Vitamin E verringerten das Auftreten von Dysgeusie ( $p=0,026$ ) und Müdigkeit ( $p=0,026$ ) ohne Beeinträchtigung der lokoregionalen Kontrolle (Sayed, 2020). Es gibt keine Langzeitverläufe aus dieser Studie, die zeigen, ob sich eine erhöhte Rezidivrate entwickelt.

### **Hautfibrose nach Radiatio**

In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit Mammakarzinom nach Radiatio die Fibrosierungsrate nach Pentoxifyllin und Vitamin E vermindert ist. Allerdings ergab sich in der langfristigen Untersuchung in der Verum- wie in der Kontrollgruppe nur eine sehr geringe Inzidenz (Jacobson, 2008).

In dem systematischen Review von Retzlaff (2021) wurde die Studie von Delanian, 2003 besprochen. Die Daten sprechen nicht dafür, dass  $\alpha$ -Tocopherol allein eine Wirkung auf die durch die Strahlentherapie induzierte Fibrose hat.

### **Postoperative Infektionsprophylaxe**

In einer randomisierten Studie erhielten 108 Patienten mit kolorektalen Neoplasien entweder subkutane Gaben von Vitamin E-Öl oder nichts. Endpunkte waren Infektionen, Schmerzen und akute Phase Reaktionen. Wundinfektionen fanden sich in 4% vs. 17,6% ( $p=0,03$ ). 24 Stunden nach der Operation war der mittlere Schmerz bei 17,3+/-10,5 mm vs. 31,9+/-18,9 mm ( $p<0,001$ ). Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei 6 vs. 8 Tagen ( $p<0,001$ ). Die Zahl der Leukozyten war signifikant niedriger ( $p<0,001$ ) (Alias, 2017).

### **Xerostomie**

Bei Patienten mit Radiojodtherapie wegen Schilddrüsenkarzinom zeigte eine randomisierte Studie einen signifikant protektiven Effekt (Fallahi, 2013).

### **Osteoradionekrose im Kieferbereich**

In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurde die Wirkung von Pentoxifyllin und Tocopherol auf die Osteoradionekrose im Kieferbereich untersucht. 7 Studien mit insgesamt 211 Patienten wurden eingeschlossen. Bei 126 Patienten kam es zu einer vollständigen Erholung, ohne dass eine weitere Intervention erforderlich war. Bei 60 Patienten ergab sich keine Änderung, 10 waren nicht weiterverfolgt worden und bei 15 kam es zu einem Progress. Die aktuelle Literatur unterstützt den Einsatz von PENTO (Pentoxifyllin und Tocopherol) bei der Behandlung der Osteoradionekrose im Kieferbereich (Kolokythas, 2019).

In einer retrospektiven Datenauswertung aus den Krankenakten von 169 Patienten mit Osteoradionekrose wurde eine Behandlung mit Pentoxifyllin, Tocopherol (PENTO) und

Clodronat (PENTOCLO) untersucht. Die medizinische Behandlung führte bei 54,4 % (n = 92/169) der Patienten nach durchschnittlich 12,9 Monaten zu einer Abheilung der Osteoradionekrose. Der Ergebnisvergleich zwischen PENTO und PENTOCLO ergab, dass PENTO signifikant überlegen war (p = 0,0001) (Patel, 2021).

25 Patienten mit Osteoradionekrose der Kiefer nach Kopf-Hals-Strahlentherapie wurden mit Pentoxifyllin 400 mg + Tocopherol 400 mg dreimal täglich behandelt wurden untersucht. 76% (19/25) der Patienten zeigten eine vollständige Schleimhautheilung, wobei 47,3% (9/19) keiner Sequestrektomie unterzogen wurden. Von dieser speziellen Gruppe befanden sich 77,7% (7/9) im Stadium I und 33,3% (3/9) verwendeten das Protokoll für bis zu 3 Monate. Bei denjenigen, die sich einer Sequestrektomie unterzogen, wurde bei 52,7% (10/19) eine vollständige Schleimhautheilung beobachtet. Davon befanden sich 60% (6/10) im Stadium I und 100 % der Patienten wendeten das Protokoll länger als 3 Monate an (dos Anjos, 2021).

### **Nephrotoxizität von Cisplatin**

Eine randomisierte placebokontrollierte klinische Studie randomisierte insgesamt 51 Patienten, die mit Cisplatin behandelt wurden, in eine Vitamin-E-Supplementierungsgruppe (400 IE/Tag) (n=26) oder Placebo-Gruppe (n=25) Im Vergleich zu den Ausgangswerten wurde eine signifikante Abnahme der Blutspiegel von Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertem Lipocalin (früher Biomarker für das akute Nierenversagen) und Serumkreatinin in der Vitamin-E-Gruppe beobachtet (p=0,001). Die GFR war in der Vitamin-E-Gruppe nicht reduziert (p=0,001) und Vitamin E wurde im Allgemeinen gut vertragen (Ashrafi, 2020).

### **Graft-versus-Host-Erkrankung**

Bei 115 Erwachsener, nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation wurde der Zusammenhang zwischen Plasma-Vitamin-E-Spiegeln und akuter Graft-versus-Host-Erkrankung untersucht. Die Vitamin-E-Spiegel vor der Transplantation waren umgekehrt mit einer akuten Graft-versus-Host-Erkrankung Grad II–IV assoziiert (HR 0,68 pro 10 Mikromol/l Anstieg, 95 % CI 0,47–0,98). Patienten mit Werten unter dem Median hatten eine kumulative Inzidenz von akuter Graft-versus-Host-Erkrankung Grad II–IV von 46% (CI: 33–59%) gegenüber 21% (CI: 10–32%) bei Patienten mit Werten über dem Median (Andersen, 2021).



## Interaktionen

Vitamin E ist ein Antioxidans und kann die Wirkung von Chemo- und Strahlentherapie vermindern. In Studien gezeigt wurde dies bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (Bairati, 2006; Meyer, 2007; Ismail, 2010), Zervixkarzinomen (Ismail, 2010) und Mammakarzinomen (Jung, 2019).

## Unerwünschte Wirkungen

Bei Männern mit erhöhtem PSA- Wert führt eine Supplementierung mit Vitamin E zu einer erhöhten Inzidenz von Prostatakarzinomen (Meyer, 2005).

Epidemiologische Daten sprechen insbesondere bei gastrointestinalen Tumoren für eine erhöhte Inzidenz und auch Mortalität an Karzinomen (Bjelakovic, 2008) und Mammakarzinomen (Kabat, 2009).

## 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.

Hinsichtlich einer krebopräventiven Wirkung eines guten Serumspiegels von Vitamin E liegen positive Daten zum Zervixkarzinom, Kopf-Hals-Tumoren, Ösophaguskarzinom, Harnblasenkarzinom, Pankreaskarzinom und Bronchialkarzinom vor. Eine negative Rolle bei der Tumorprävention konnte im Gegensatz zu alpha-Tocopherol für  $\gamma$ -Tocopherol festgestellt werden.

Die Daten hinsichtlich Chemotherapie-assoziiertes Polyneuropathie und Neurotoxizität sind kontrovers. Es zeigt sich aber eine positive Wirkung einer Vitamin E Gabe hinsichtlich der Cisplatin-bedingten Neurotoxizität.

Ebenfalls erhärten sich die Daten für den topischen Vitamin E Einsatz zur Minimierung der akuten therapieinduzierten oralen Mukositis.

Problematisch ist, dass Antioxidantien die Wirksamkeit von Tumortherapien vermindern können, sodass eine Einnahme von Supplementen problematisch ist. Keine der Studien hatte eine entsprechend lange Nachbeobachtung.

## Literatur

1. Chai W, Maskarinec G, Franke AA, Monroe KR, Park S-Y, Kolonel LN et al. Association of serum gamma-tocopherol levels with mortality: the Multiethnic Cohort Study. *European journal of clinical nutrition*. 2020; 74(1): 87-96. doi:<https://dx.doi.org/10.1038/s41430-019-0460-7>
2. Cui Y, Zhou H-l, Wei M-h, Song W-j, Di D-s, Zhang R-y et al. Multiple vitamin co-exposure and mortality risk: A prospective study. *Clinical Nutrition*. 2022; 41(2): 337-347. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2021.12.010>
3. Hu X, Li S, Zhou L, Zhao M, Zhu X. Effect of vitamin E supplementation on uterine cervical neoplasm: A meta-analysis of case-control studies. *PLoS One*. 2017; 12(8): e0183395. doi:10.1371/journal.pone.0183395
4. 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
5. Cui L, Li L, Tian Y, Xu F, Qiao T. Association between Dietary Vitamin E Intake and Esophageal Cancer Risk: An Updated Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018; 10(7). doi:10.3390/nu10070801
6. Lin JH, Chen SJ, Liu H, Yan Y, Zheng JH. Vitamin E consumption and the risk of bladder cancer. *Int J Vitam Nutr Res*. 2019; 89(3-4): 168-175. doi:10.1024/0300-9831/a000553
7. Li D, Tang H, Wei P, Zheng J, Daniel CR, Hassan MM. Vitamin C and Vitamin E Mitigate the Risk of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma from Meat-Derived Mutagen Exposure in Adults in a Case-Control Study. *J Nutr*. 2019; 149(8): 1443-1450. doi:10.1093/jn/nxz081

8. Huang J, Weinstein SJ, Yu K, Mannisto S, Albanes D. A Prospective Study of Serum Vitamin E and 28-Year Risk of Lung Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020; 112(2): 191-199. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djz077>
9. 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>
10. Mazdak H, Zia H. Vitamin e reduces superficial bladder cancer recurrence: a randomized controlled trial. *Int J Prev Med*. 2012; 3(2): 110-115.
11. Nechuta S, Lu W, Chen Z, Zheng Y, Gu K, Cai H et al. Vitamin supplement use during breast cancer treatment and survival: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2011; 20(2): 262-271.
12. Retzlaff D, Dorfler J, Kutschan S, Freuding M, Hubner J, Buntzel J. The Vitamin E Isoform alpha-Tocopherol is Not Effective as a Complementary Treatment in Cancer Treatment: A Systematic Review. *Nutr Cancer*. 2021. doi:<https://dx.doi.org/10.1080/01635581.2021.2014905>
13. Miao H, Li R, Chen D, Hu J, Chen Y, Wen Z et al. Protective Effects of Vitamin e on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2021; 77(3): 127-137. doi:<https://dx.doi.org/10.1159/000515620>
14. Chen J, Shan H, Yang W, Zhang J, Dai H, Ye Z. Vitamin E for the Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12: 684550. doi:<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.684550>
15. 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
16. Sayed R, El Wakeel L, Saad AS, Kelany M, El-Hamamsy M. Pentoxifylline and vitamin E reduce the severity of radiotherapy-induced oral mucositis and dysphagia in head and neck cancer patients: a randomized, controlled study.

- Medical Oncology. 2020; 37(1): 8. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s12032-019-1334-5>
17. Jacobson GM. A randomized trial of pentoxifylline and vitamin E versus standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter (TCM). *Journal of clinical oncology*. 2008; 26(15\_suppl): 597-597. doi:10.1200/jco.2008.26.15\_suppl.597
  18. Alias D, Ruiz-Tovar J, Moreno A, Manso B, Diaz G, Duran M et al. Effect of Subcutaneous Sterile Vitamin E Ointment on Incisional Surgical Site Infection after Elective Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017; 18(3): 287-292. doi:10.1089/sur.2016.199
  19. Fallahi B, Beiki D, Abedi SM, Saghari M, Fard-Esfahani A, Akhzari F et al. Does vitamin E protect salivary glands from I-131 radiation damage in patients with thyroid cancer? *Nucl Med Commun*. 2013; 34(8): 777-786. doi:10.1097/MNM.0b013e328362b1f2
  20. Kolokythas A, Rasmussen J, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline–tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 48(2): 173-180.
  21. Patel S, Patel N, Sassoon I, Patel V. The use of pentoxifylline, tocopherol and clodronate in the management of osteoradionecrosis of the jaws. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2021; 156: 209-216. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2020.12.027>
  22. dos Anjos RS, de Padua Walfrido GN, de Hollanda Valente RO, Gueiros LA, Carvalho AAT, Leao JC et al. Pentoxifylline, tocopherol, and sequestrectomy are effective for the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws- a case series. *Supportive Care in Cancer*. 2021; 29(6): 3311-3317. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-020-05847-6>
  23. Ashrafi F, Tabiei MN, Mousavi S, Nematbakhsh M, Sotoodehnasab P, Janbabaei G. Does vitamin E mitigate cisplatin-induced nephrotoxicity in cancer patients: Results from a randomized placebo-controlled clinical trial. *Middle East Journal of Cancer*. 2020; 11(2): 174-184. doi:<http://dx.doi.org/10.30476/mejc.2019.78710.0>

24. Andersen NS, Friis LS, Kornblit B, Petersen SL, Schjodt I, Gjaerde LK et al. Vitamin E and acute graft-versus-host disease after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *European Journal of Haematology*. 2021; 106(3): 417-424. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/ejh.13567>
25. Bairati I, Meyer F, Jobin E, Gelinas M, Fortin A, Nabid A et al. Antioxidant vitamins supplementation and mortality: a randomized trial in head and neck cancer patients. *Int J Cancer*. 2006; 119(9): 2221-2224. doi:10.1002/ijc.22042
26. 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
27. Ismail MS, Amer AS, Wahba O, Shalby H, Arian F. Effect of antioxidants on markers of apoptosis in postoperative radiotherapy of cancer cervix. *Gulf J Oncolog*. 2010; (7): 8-13.
28. Jung AY, Cai X, Thoene K, Obi N, Jaskulski S, Behrens S et al. Antioxidant supplementation and breast cancer prognosis in postmenopausal women undergoing chemotherapy and radiation therapy. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109(1): 69-78.
29. 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. doi:10.1002/ijc.21058
30. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (3): Cd004183. doi:10.1002/14651858.CD004183.pub3
31. Kabat GC, Kim M, Adams-Campbell LL, Caan BJ, Chlebowski RT, Neuhaus ML et al. Longitudinal study of serum carotenoid, retinol, and tocopherol concentrations in relation to breast cancer risk among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90(1): 162-169. doi:10.3945/ajcn.2009.27568

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.