

Faktenblatt: Betacarotin und Vitamin A

August 2023

Methoden/ 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.

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

In einem Systematischen Review wurden 9 Studien mit 4296 Patienten analysiert. Aufgrund der methodischen Mängel der Studien kann keine Aussage über eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens getroffen werden (Retzlaff, 2022).

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).

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).

Fatigue

Aus dem Datensatz der Nationalen Gesundheits- und Ernährungserhebung (NHANES) der Vereinigten Staaten von 2005 bis 2006 wurden Carotinoide, Vitamin A, Vitamin E und Gamma-Tocopherol aus Nüchternblutproben gemessen und die Patienten nach Fatigue gefragt. Bei den Krebsüberlebenden (n=272) wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem der Nährstoffe und Fatigue festgestellt (Kleckner, 2022).

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, schmerzhaft 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.).

In einem Systematischen Review wurden 9 Studien mit 4296 Patienten analysiert. Nebenwirkungen von Vitamin A sind Schleimhautsymptome, vorübergehender Anstieg der Leberenzyme und gastrointestinale Nebenwirkungen (Retzlaff, 2022).

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 Tumortherapien.

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 von sehr hoch dosierten Vitamin A als therapeutischem Agens abgegrenzt werden. Diese hat heute aber praktisch kaum noch einen Stellenwert.

Literatur

1. Bairati I, Meyer F, Gelinias 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Kleckner AS, van Wijngaarden E, Jusko TA, Kleckner IR, Lin P-J, Mustian KM et al. Serum carotenoids and cancer-related fatigue: An analysis of the 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer research communications.* 2022; 2(3): 202-210.
7. 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.
8. Meyer F, Bairati I, Jobin E, Gelinias 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.
9. 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.
10. Pastorino U. Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *Journal of clinical oncology.* 1993; 11(7): 1216-1222.

11. 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.
12. Retzlaff T, Dorfler J, Kutschan S, Freuding M, Hubner J. The benefits of vitamin A as a complementary treatment for oncology patients: a systematic review. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2022.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4): Cd000978.

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.