

Vitamin-Supplemente in der Onkologie – nötig, nützlich, überflüssig oder gefährlich?

Erik Ritter

Arbeitsgruppe „Biologische Krebstherapie“⁺, Medizinische Klinik 5 und Institut für medizinische Onkologie, Hämatologie und Knochenmarktransplantation, Klinikum Nord, Nürnberg, Leiter: Prof. Dr. W.M. Gallmeier

Zusammenfassung

Vitamine sind essentielle Nahrungsbestandteile und werden permanent in ausreichender Menge benötigt. Manchmal sind Multivitaminpräparate als Nahrungsergänzung bei Tumorpatienten sinnvoll. Allerdings ist – falls möglich – eine abwechslungsreiche Ernährung mit frischem Obst und Gemüse aufgrund des ausgewogenen Verhältnisses an (antioxidativen) Vitaminen, Co-Enzymen und Spurenelementen und der enthaltenen sekundären Pflanzenstoffe Einzel- oder Kombinations-Vitaminpräparaten vorzuziehen. Obwohl präklinische Studien einen positiven Effekt hochdosierter Vitamine auf Tumoren nachweisen konnten, ist bislang weder bewiesen, dass Tumorpatienten von einer erhöhten Vitaminszufuhr profitieren, noch ist bekannt, welche Dosierungen für eine therapeutische Gabe erforderlich wären. Da die bisherigen klinischen und epidemiologischen Studien nicht für einen Nutzen für den Patienten sprechen und sogar Nebenwirkungen beschrieben werden, kann nach derzeitigem Kenntnisstand eine hochdosierte Vitamingabe nur zur kurzfristigen Substitution bei nachgewiesenen Vitamindefiziten empfohlen werden. Weitere klinische Studien bleiben abzuwarten.

Schlüsselwörter: Vitamine; Nahrungsergänzung; Supplemente; Megavitamine; Übersicht; Tumorthherapie, unkonventionelle

⁺ Die Arbeitsgruppe „Biologische Krebstherapie“ wird von der Deutschen Krebshilfe, Bonn, gefördert.

Aktuellen Umfragen zufolge nehmen bis zu einem Drittel der Krebspatienten Multivitaminpräparate [1] und bis zu einem Fünftel sogenannte Megavitamine [2;3] (Vitaminsdosierungen, die mehr als das 10-fache des empfohlenen Tagesbedarfs betragen) zusätzlich zu ihrer konventionellen Krebstherapie ein – häufig ohne den behandelnden Arzt darüber zu informieren. Als Motivation steckt meist der Wunsch dahinter, dadurch eine Immunstimulation, eine Steigerung des antioxidativen Potentials, eine Reduktion von Nebenwirkungen oder eine direkte antitumoröse Wirkung zu erreichen. Die empfohlenen Dosierungen variieren dabei enorm, beispielsweise wird Vitamin C bis zu peroralen Dosierungen von 30g oder mehr pro Tag empfohlen [4;5], was etwa dem 300-fachen Wert entspricht, den die Deutsche Gesellschaft für Ernährung als täglichen Bedarf ansieht (Tabelle 1) [6]. Auch frei erhältliche Multivitaminpräparate sind häufig überdosiert und können in Einzelfällen bis zum 100-fachen des empfohlenen Tagesbedarfes einzelner Vitamine enthalten [7]. Kritiker meinen, dass bestimmte Vitamine in sehr hohen Dosierungen die Wirksamkeit einer Chemotherapie vermindern oder sogar das Tumorwachstum fördern können.

Ist es in Anbetracht dieser Verunsicherung empfehlenswerter Krebspatienten Vitamin-Supplemente als Therapieergänzung vorzuschlagen oder davon abzuraten?

Hintergrund

Im allgemeinen sind Vitamine, da sie ja essentielle Nahrungsbausteine darstellen, unverzichtbar für eine gesunde Ernährung und einen funktionierenden Stoffwechsel. Mittlerweile gibt es für die meisten Vitamine Empfehlungen für den täglichen Bedarf (Tabelle 1) [6]. Allerdings werden bei Krebserkrankungen immer wieder Vitaminsdosierungen empfohlen, die diese Empfehlungen bei weitem überschreiten. Begründet wird dies damit, dass zum Beispiel der Grundumsatz bei

Krebserkrankungen erhöht sei oder dass Tumorpatienten unter anderem aufgrund von Chemo- oder Strahlentherapie einen höheren Bedarf an Schutzstoffen hätten. Nicht zuletzt auf Linus Pauling gehen Behauptungen zurück, hochdosierte Vitaminaufnahmen sollen unter anderem „entgiften“, eine direkte antineoplastische Wirkung haben oder zu einer Modulation und Stärkung des Immunsystems beitragen [8;9].

Zweifellos ist der Stoffwechsel bei Tumorpatienten verändert. Allerdings gibt es bislang keine ausreichenden Erfahrungen, welchen (Mehr-)Bedarf an Vitaminen ein Krebspatient benötigt. Obwohl heutzutage bekannt ist, wieweit sich der Grundumsatz bei Krebskranken von dem gesunder Menschen unterscheiden kann, ist bislang unklar, wie sich dies im individuellen Fall verhält beziehungsweise ob und wie sich bei völlig verschiedenen Tumorentitäten - wie beispielsweise Leukämien oder Sarkomen - der Vitaminbedarf unterscheidet. Und obwohl man die Wirkungsweise einzelner antioxidativer Vitamine an Zellmembranen oder Geweben klären konnte, ist man noch weit davon entfernt, vorauszusagen, wie sich exogene und endogene Antioxidantien untereinander beeinflussen. In vielen Fällen wissen wir noch nicht einmal, in welcher Konzentration sie in welchen Geweben zu finden sind. Einige Kritiker weisen auch darauf hin, dass (antioxidative) Vitamine keine reinen Antioxidantien seien, sondern Redox-Systeme darstellen.

Präklinische Wirksamkeit ist inkonsistent

In-vitro- sowie tierexperimentelle Untersuchungen zeigten tatsächlich, dass Vitamine die Wirksamkeit von Zytostatika verstärken [10-13] und die Nebenwirkungen von Strahlen- und Chemotherapie vermindern können [14-16]. Beobachtet wurde beispielsweise, dass Vitamin C die Kardiotoxizität von Adriamycin reduziert [17]. In

Einzelfällen zeigten Vitaminkombinationen sogar eine direkte antiproliferative Aktivität oder eine Verlängerung der Überlebenszeit im Tiermodell [16;18-20].

In der Zusammenschau aller präklinischen Untersuchungen sind die Ergebnisse jedoch inkonsistent. Salganik fand heraus, dass bei Mäusen, die genetisch bedingt vermehrt reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS) produzierten, eine Vitamin E-/Antioxidantien-arme Nahrung zu einem langsameren Tumorwachstum führte als eine vitaminangereicherte Nahrung [21]. Neuere in-vitro-Untersuchungen zu Vitamin C zeigten, dass es bei hohen Dosierungen keinen höheren antioxidativen Effekt und sogar prooxidative Eigenschaften haben kann [22-23]. Anfang der Achtziger Jahre konnte eine mutagene Wirkung von Ascorbinsäure in Fibroblastenkultur nachgewiesen werden [24]. Darüber hinaus beobachtete man, dass Tumorzellen Vitamin C in höherem Maße als andere Zellen aufnehmen, was als Schutz der Tumorzellen interpretiert wurde [25]. Einige Autoren meinen, dass antioxidative Vitamine möglicherweise mit einer Chemotherapie oder Bestrahlung interferieren und deren Wirksamkeit vermindern können und daher insbesondere bei Alkylantien, Anthrazyklinen oder anderen Zytostatika, die reaktive Sauerstoffverbindungen erzeugen, vermieden werden sollten [26-29]. Darüber hinaus muss auch berücksichtigt werden, dass die meisten Tierarten beispielsweise selbst Vitamin C produzieren, und daher die Ergebnisse aus Tiermodellen keineswegs auf den Menschen übertragbar sind.

Klinische Wirksamkeit derzeit nicht ausreichend belegt

Obwohl einige klinische Studien zeigten, dass Vitamine sowohl einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf als auch auf Nebenwirkungen haben [15;30-34;41-43], müssen diese Ergebnisse aufgrund methodischer Mängel und/oder fehlender Kontrollgruppen sehr vorsichtig interpretiert werden.

Qualitativ-höherwertige klinische Untersuchungen zeigten nämlich keine positiven Effekte durch hochdosierte Vitaminsupplemente, ergaben hingegen sogar Hinweise darauf, dass durch sie die Lebensqualität verschlechtert werden kann [35-37;46]. Randomisierte klinische Studien mit Hochdosis-Vitamin-C zeigten schon Anfang der Achtziger Jahre weder einen therapeutischen noch einen symptomatischen Effekt (Tabelle 3) [37-40] im Gegensatz zu den unkontrollierten beziehungsweise retrospektiven positiven Studien des Linus-Pauling-Institut Ende der Siebziger Jahre [41-43]. In der Di Bella Multitherapie-Studie in Italien wurde beobachtet, dass die meisten Patienten trotz hochdosierten Retinoiden und hochdosiertem Vitamin C unter starken Nebenwirkungen litten [44].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es bislang keine adäquat-durchgeführte *klinische* Studie gibt, die eine direkte oder indirekte Wirksamkeit von Vitaminsupplementen bei Malignomen zweifelsfrei belegen kann.

Es bleiben daher weitere qualitativ hochwertige klinische Studien abzuwarten, die sowohl Daten zur Lebensqualität, zum Überleben oder zur Langzeitsicherheit erheben. Momentan laufen mehrere Studien mit hochdosierten Vitaminkombinationen bei metastasierten Tumorerkrankungen, deren Ergebnisse erst in einigen Jahren zu erwarten sind [30;31].

Daneben sprechen noch einige andere Aspekte gegen Megavitamine: kleinere Mengen an Vitamin C werden zum Beispiel gastrointestinal besser resorbiert als große. Darüber hinaus wird die Bioverfügbarkeit von Vitaminen durch sekundäre Pflanzenstoffe (z.B. Flavonoide, Indole, Isothiozyanate) beeinflusst [45]. Weiterhin werden für viele Stoffwechselprozesse neben den Vitaminen Coenzyme und Co-Faktoren benötigt, die zwar in natürlichen Nahrungsquellen, nicht aber in Präparaten mit isolierten Vitaminen enthalten sind.

Risiken vorhanden

Einzelne Vitamine können in hohen Dosierungen schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen (Tabelle 2). Vitamin D, das bei Prostata-Krebs empfohlen wird, kann zu schweren Störungen des Kalzium-Haushaltes führen. Eine wöchentliche hochdosierte Vitamin C-Infusion, die Krebspatienten häufig empfohlen wird, birgt ebenfalls Risiken (Tabelle 2) und ist insofern nicht sinnvoll, da der größte Teil des wasserlöslichen Vitamins in kurzer Zeit renal ausgeschieden wird und dadurch keine ausreichende tägliche Versorgung gewährleistet ist. Darüber hinaus wurde in mehreren großen epidemiologischen Präventionsstudien nachgewiesen, dass Provitamin A (β -Carotin) das Risiko einer Lungenkrebserkrankung erhöhen kann [46-48] (Tabelle 4), obwohl initial aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse angenommen wurde, seine antioxidativen Eigenschaften hätten eine Schutzwirkung für Raucher vor den im Zigarettenrauch enthaltenen aggressiven Stoffen. Interessanterweise bewirkt Vitamin C einen schnelleren Nikotinabbau, was dazu führen kann, dass Raucher mehr Zigaretten rauchen und dadurch schließlich mehr aggressive Stoffe inhalieren. Im Hinblick auf diese Risiken (und möglicher Wechselwirkungen mit Chemo- oder anderen Therapien), sollten daher hochdosierte Vitamine nicht lapidar als Nahrungsergänzungen, sondern vielmehr als Pharmaka angesehen werden. In diesem Zusammenhang muss insbesondere darauf hingewiesen werden, dass bis zu 17% der Patienten, die in klinischen Studien teilnehmen, „ergänzend“ Megavitamine einnehmen! [50]

Was ist sinnvoll?

In Anbetracht der angesprochenen Unsicherheiten muss vor einer unkontrollierten Behandlung mit Vitaminen abgeraten werden, auch wenn epidemiologische Studien den Wert einzelner Vitamine in der Prävention wahrscheinlich machen[51;52].

Beispielsweise gibt es große epidemiologische Studien[53;54], in denen ein Einfluss von Vitamin E auf die Inzidenz und Mortalität von Prostatakarzinomen beobachtet wurde.

Sinnvoller als eine Supplementierung mit einzelnen oder kombinierten Vitaminen scheint prinzipiell eine abwechslungsreiche, pflanzenreiche Kost ohne spezielle Einschränkungen zu sein, die neben Vitaminen und Coenzymen auch Spurenelemente und sekundäre Pflanzenstoffe in natürlichen, ausgewogenen Konzentrationen enthält. Der Vitaminbedarf sollte daher auch bei Tumorpatienten durch mehrere kleine, über den Tag verteilte Mengen Obst oder Gemüse gedeckt werden. Sollte eine solche Ernährung (aufgrund von Übelkeit etc.) nicht möglich sein oder ein Mangel aufgrund einer nicht ausreichenden Zufuhr oder einer Resorptionsstörung vorliegen, ist eine Vitamin-Substitution in Form einer Nahrungsergänzung natürlich kurzfristig auch in höheren Dosen und eventuell intravenös sinnvoll. Wenn eine Substitution als notwendig erachtet wird, sollte sich diese allerdings an verlässlichen Richtwerten orientieren. Die oberen Grenzwerte für Vitamine, die vom Institute of Medicine ermittelt wurden [55;56], sollten nicht überschritten werden (Tabelle 2). Dabei ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass mittlerweile viele Lebensmittel mit den Vitaminen ACE angereichert sind. Erwägt ein Patient Vitaminsupplemente ohne diese Indikation, sollte man ihn über Vitamin-Dosierungen aufklären. Eine zusätzliche Nahrungsergänzung mit (Multi-) Vitaminen, die den Empfehlungen für den täglichen Bedarf folgen (Tabelle 1), kann trotz ausgewogener Ernährung sicher bedenkenlos empfohlen werden. Dies kann unter Umständen auch das Coping unterstützen.

Fazit

Trotz aller offenen Fragen ist gegen Vitaminsupplemente bei Krebserkrankten grundsätzlich nichts einzuwenden. Allerdings ist dabei auf die Dosierung zu achten.

Vitamine sind keine Panaceae und auch nicht prinzipiell unbedenklich. Insbesondere unkontrollierte hochdosierte Vitaminbehandlungen sind abzulehnen. Falls immer möglich, sollte natürlichen Nahrungsquellen der Vorzug vor einzelnen oralen wie auch intravenösen Vitaminsupplementen gegeben werden.

Literatur unter: www.agbkt.de/seiten/Literatur/MMW1201vit.htm oder beim Verfasser

Tabelle 1: D.A.C.H.-Referenzwerte der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (bzw. ÖGE, SGE, SVE) für den täglichen Nährstoffbedarf von gesunden Erwachsenen [6]

Vitamin	Männer	Frauen	Einheit
Retinol (Vitamin A)	1,0	0,8	mg-Äquivalent/Tag
<i>β-Carotin</i>	6	5	<i>mg/Tag</i>
Vitamin C	100		mg/Tag
Vitamin D	bis 65 Jahre: 5		µg/Tag
	ab 65 Jahre: 10		
Vitamin E	12-15	11-12	mg-Äquivalent/Tag
Folsäure (Nahrungsfolat)	400		µg-Äquivalent/Tag
Vitamin B6	1,5	1,2	mg/Tag

Tabelle 2: Tägliche Vitamin-Höchstgrenzen (Auswahl) des *Institute of Medicine* (Maximale Menge eines täglich aufgenommenen Nahrungsstoffes, bei der keine gesundheitlichen Schäden zu erwarten sind) und Risiken bei Überschreitung dieser Empfehlungen [9;57-60]

Vitamin	Höchstgrenze Frauen u. Männer	Risiken (bei Dosierungen, die das „Upper Limit“ übersteigen)
Vitamin A (Retinoide)	3000 µg	Schwere Leberschäden, Sehstörungen, Haarausfall, Übelkeit /Erbrechen, Kopf-/ Muskel- Schmerzen, Schwindel, Dermatitis β-Carotin: Erhöhung des Bronchialkarzinom-Risikos; Hypercarotinämie (Gelbfärbung von Händen)
Vitamin C	2000 mg	Nierensteine, Hämosiderose, Niereninsuffizienz (bei intravenöser Gabe), Diarrhoe, Gastritis, verlangsamter Heilungsprozess bei Muskelverletzungen; Störungen des Vitamin-B12-Stoffwechsels; Hämolyse bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel; Skorbut-Risiko bei abruptem Absetzen
Vitamin D	50 µg	Gewichtsverlust, Inappetenz, Obstipation, Übelkeit, Herzrhythmusstörungen / Verwirrung (aufgrund erhöhtem Blut-Kalziumspiegels), Nierencalcinose , Nierensteine, Immunsuppression
Vitamin E	1000 mg	Erhöhte Blutungsneigung (aufgrund von Wechselwirkungen mit Vitamin-A- und -K-Metabolismus)
Folsäure	1000 µg	mögliche „Maskierung“ einer bestehenden perniziösen Anämie, kann als Antidot zu Antimetabolit 5-FU die Wirksamkeit des Zytostatikums vermindern
Vitamin B6	100mg	Leberschäden (tierexperimentell), periphere Neuropathie

Tabelle 3: Randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studien zur Vitamin-C-Hochdosis-Therapie [37-40]

Studie	Kollektiv	Dosis	Ergebnis
„Majo-Klinik I“ (1978)	123 Patienten (v.a. Bronchial- und gastrointestinale Karzinome)	10g/Tag in 4 Einzeldosen	kein Unterschied im medianen Überleben; kein Benefit durch Vitamin-C-Einnahme, stattdessen Steigerung der Aktivität nur im Placeboarm
„Majo-Klinik II“ (1983)	144 Patienten	10g/Tag	kein Überlebensvorteil; vorübergehende kurzfristige symptomatische Verbesserung in der Vitamin-C-Gruppe
„Majo-Klinik III“ (1985)	100 Patienten mit inkurablem Kolorektalem Karzinom	10g/Tag	kein signifikanter Unterschied im medianen Überleben; 64% der Patienten im Vitamin-C-Arm und 65% in der Placebo-Gruppe bemerkten eine symptombezogene Besserung

Tabelle 4: Randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte epidemiologische Studien zur Tumorprävention durch Beta-Carotin [46-49; 61]

Studie	Kollektiv	Beobachtungszeit	Ergebnis
ATBC-CPS (Finnland)	29133 männliche Raucher	5-8 Jahre	β-Carotin (20mg/d) erhöhte die Bronchialkarzinom-Inzidenz um 18%, die Mortalität um 8%; Vitamin E hatte keinen Einfluss auf die Mortalität
CARET (USA)	18314 Raucher	1985-1995 (Studienabbruch nach durchschnittlich 4-jähriger Gabe)	β-Carotin (30mg/d) erhöhte die Bronchialkarzinom-Inzidenz um 28%; die Mortalität um 17%
PHS I (USA)	22071 männliche Ärzte	13 Jahre	β-Carotin (50mg/jeden zweiten Tag) hatte keinen Einfluss auf (Bronchial-, Prostata-, Colon-) Karzinom-Inzidenz
PHS II (USA)	15000 Ärzte	Studie läuft	Studie läuft (β-Carotin, Vitamin E, Vitamin C und Multivitamine)
MRC/BHF Heart Protection Study (GB)	20536 Hochrisiko- Patienten für Gefäßerkrankungen	1994-2001 (5- jährige Vitamingabe)	kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität durch β-Carotin- (20 mg/d), Vitamin E- sowie Vitamin C-Substitution, kein signifikanter Effekt auf die Krebsinzidenz

Anschrift des Verfassers

Erik Ritter, Arbeitsgruppe „Biologische Krebstherapie“, Medizinische Klinik 5 und Institut für medizinische Onkologie, Hämatologie und Knochenmarktransplantation, Klinikum Nord, Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1, 90419 Nürnberg, e-mail: agbkt@klinikum-nuernberg.de, Tel.: +49-911-3983056, Fax +49-911-3983522

Literatur

1. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, et al. Complementary/ alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol* 2000; 18(13):2505-2514.
2. Kullmer U, Stenger K, Milch W, et al. Self-concept, body image, and use of unconventional therapies in patients with gynaecological malignancies in the state of complete remission and recurrence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82(1):101-106.
3. VandeCreek L, Rogers E, Lester J. Use of alternative therapies among breast cancer outpatients compared with the general population. *Altern Ther Health Med* 1999; 5(1):71-76.
4. Cameron E. Protocol for the use of vitamin C in the treatment of cancer. *Med Hypotheses* 1991; 36(3):190-194.
5. Krebs H.: Vitamin-C-Infusionstherapie in der Praxis. *NaturMedizin im Spektrum* 2001;(1):20-21
6. Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr 1. Auflage 2000
7. Ziegler S.: Test Multivitaminpräparate – Zu viel drin, zu wenig dran. *Öko-Test* 2001(2):11-15
8. Head KA. Ascorbic acid in the prevention and treatment of cancer. *Altern Med Rev* 1998; 3(3):174-186.
9. Kaegi E. Unconventional therapies for cancer: 5. Vitamins, A, C and E. *Can Med Assoc J* 1998; 158(11):1483-1488.
10. Lamson DW, Brignall MS. Antioxidants in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies. *Altern Med Rev* 1999;4:304-329.
11. Kurbacher, CM, Wagner, U, Kolster, B, et al. Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer Lett* 1996;38(2297):103, 183-189.
12. Chinery R, Brockman JA, Peeler MO, et al. Antioxidants enhance the cytotoxicity of chemotherapeutic agents in colorectal cancer: a p53-independent induction of p21 via C/EBP-beta. *Nat Med* 1997;3:1233-1241.
13. Taper, HS, de Gerlache, J, Lans, M, and Roberfroid, M: Nontoxic potentiation of cancer chemotherapy by combined C and K 3 vitamin pretreatment. *Int J Cancer* 1987;40:575-579.
14. Conklin KA. Dietary antioxidants during cancer chemotherapy: impact on chemotherapeutic effectiveness and development of side effects. *Nutr Cancer* 2000; 37(1):1-18.
15. Moss RW: The concurrent use of antioxidants and cytotoxic cancer treatments. *Deutsch Zeitschr Onkol* 2001;33:100-102
16. Prasad, KN, Kumar, A, Kochupillai, V, and Cole, WC: High doses of multiple antioxidant vitamins: essential ingredients in improving the efficacy of standard cancer therapy. *J Am Coll Nutr* 1999;18: 13-25.
17. Shimpo, K, Nagatsu, T, Yamada, K, Sato, T, Niimi, H, et al.: Ascorbic acid and adriamycin toxicity. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1298-1301.
18. Prasad KN, Cole WC, Kumar B, Prasad KC. Scientific rationale for using high-dose multiple micronutrients as an adjunct to standard and experimental cancer therapies. *J Am Coll Nutr* 2001; 20(5 Suppl):450-463.

19. Prasad, K, and Edwards-Prasad, J: Effect of tocopherol (vitamin E) acid succinate on morphological alterations and growth inhibition in melanoma cells in culture. *Cancer Res* 1982;42, 550-555.
20. Baader, S. L., Bruchelt, G., Trautner, M. C., et al. Uptake and cytotoxicity of ascorbic acid and dehydroascorbic acid in neuroblastoma (SK-N-SH) and neuroectodermal (SK-N-LO) cells. *Anticancer Res.* 1994;14: 221–227.
21. Salganik RI, Albright CD, Rodgers J, et al. Dietary antioxidant depletion: enhancement of tumor apoptosis and inhibition of brain tumor growth in transgenic mice. *Carcinogenesis* 2000;21(5):909-14
22. Shaw S, Jayatilleke E, Herbert V. Evidence against antioxidant-prooxidant vitamin C supplements protecting against cancer (abstr). *Clin Res* 1994;42:172A
23. Levine M, Daruwala RC, Park JB, et al. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature* 1998; 392(6676):559.
24. Gallmeier WM: Vitamin C und Krebs. *MMW* 1982;24(32):31-32
25. Agus DB, Vera JC, Golde DW.: Stromal cell oxidation: a mechanism by which tumors obtain vitamin C. *Cancer Res.* 1999;59(18):4555-8.
26. Labriola D, Livingston R. Possible interactions between dietary antioxidants and chemotherapy. *Oncology* 1999;13:1003-1012.
27. Biesalski HK. Therapeutischer Einsatz antioxidativer Vitamine und Aspekte klinischer Ernährungsmedizin. *Dtsch Ärztebl* 1998; 95(4):135-138.
28. Miller AL. Should antioxidants be used in cancer therapy? *Altern Med Rev* 1999; 4(5):303.
29. Lund EL, Quistorff B, Spang-Thomsen M, Kristjansen PEG. Effect of radiation therapy on small-cell lung cancer is reduced by ubiquinone intake. *Folia Microbiol* 1998;43:505-506.
30. Stark JJ, Anderson GT, Birdsall TC, et al. Micronutrient Supplementation for Patients With Metastatic Cancer. *Nutrition and Cancer* 2000; 38(2):296-298.
31. Burns PA, Kumar NB. Alternative and complementary nutritional therapies in cancer prevention and treatment: implications in clinical practice. *Nutrition* 2001; 17(3):274-275.
32. Riordan NH, Riordan HD, Meng X, Li Y, Jackson JA. Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapeutic agent. *Med Hypotheses* 1995;44(3):207-13.
33. Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, et al. Megadose Vitamins in Bladder Cancer: A double-blind clinical Trial. *J Urol* 1994; 151(1):21-26.
34. Jaakkola, K, Lahteenmaki, P, Laakso, J, Harju, E, Tykka, H, et al.: Treatment with antioxidant and other nutrients in combination with chemotherapy and irradiation in patients with small-cell lung cancer. *Anticancer Res* 1992;12, 599-602.
35. Blanke CD, Stipanov M, Morrow J, et al. A phase I study of vitamin E, 5-fluorouracil and leucovorin for advanced malignancies. *Invest New Drugs* 2001;19(1):21-7.
36. Cascinu S, Ligi M, Del Ferro E, et al. Effects of calcium and vitamin supplementation on colon cell proliferation in colorectal cancer. *Cancer Invest* 2000;18(5):411-6.
37. Moertel CG, Creagan ET. Vitamin C Therapy of Advanced Cancer. *N Engl J Med* 1980; 302(12):694-695.
38. 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. *N Engl J Med* 1985; 312 Nr. 3:137-141.
39. 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. *N Engl J Med* 1979; 301(13):687-690.
40. Tschetter L and others. A community-based study of vitamin C (ascorbic acid) in patients with advanced cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1983; 2:92,
41. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proceeding of the National Academy of Sciences* 1976;73:3685-3689.
42. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proceeding of the National Academy of Sciences* 1978;75:4538-4542.
43. Murata A, Morishige F, Yamaguchi H. Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1982; Supplement 23:101-113.
44. Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trials. Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella multitherapy): results of phase II trials in Italy. *BMJ* 1999; 318(7178):224-228.
45. Eberhardt MV, Lee CY, Liu RH. Antioxidant activity of fresh apples. *Nature* 2000; 405(6789):903-904.

46. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, et al. Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21):1560-1570.
47. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21):1550-1559.
48. Cook NR, Le IM, Manson JE, et al. Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11(7):617-626.
49. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II--a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000; 10(2):125-134.
50. Sparber A, Bauer L, Curt G, et al. Use of complementary medicine by adult patients participating in cancer clinical trials. *Oncol Nurs Forum* 2000; 27(4):623-630.
51. Meyer FP. Multivitaminpräparate: Große Hoffnungen – keine Beweise. *Dtsch Ärztebl* 2000; 97(37):2360-2361.
52. Maxwell SR. Antioxidant vitamin supplements: update of their potential benefits and possible risks. *Drug Saf* 1999; 21(4):253-266.
53. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial [see comments]. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(6):440-446.
54. Thompson IM, Coltman CA Jr, Crowley J. Chemoprevention of prostate cancer: the Prostate cancer prevention trial. *Prostate* 1997; 33:217-221.
55. Institute of Medicine: Dietary References Intakes: Vitamins (update 2001) www.iom.edu
56. McDermott JH. Antioxidant nutrients: current dietary recommendations and research update. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000; 40(6):785-799.
57. Tröger U, Meyer FP. Validity of advertising claims for multivitamin preparation Vitacor 20/90 on the internet. *BMJ* 1998; 317:1069-1071.
58. Zürcher: Neue Erkenntnisse zu Krebs und Ernährung, *MMW* 1999;141:610-3
59. McAllister CJ, Scowden EB, Dewberry FL, Richman A. Renal failure secondary to massive infusion of vitamin C. *JAMA* 1984;252:1684.
60. Wong K, Thomson C, Bailey RR, McDiarmid S, Gardner J. Acute oxalate nephropathy after a massive intravenous dose of vitamin C. *Aust N Z J Med* 1994;24:410-411.
61. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23–33

Herbert V, Shaw S, Jayatilleke E. Vitamin C-driven free radical generation from iron. *J Nutr* 1996; 126(4 Suppl):1213-20.