

# Klinische und experimentelle Erfahrungen mit intravenös verabreichtem Vitamin C

Neil H. Riordan, PA-C<sup>1</sup>; Hugh D. Riordan, M.D.†<sup>1</sup>; Joseph P. Casciari, Ph.D.<sup>1</sup>

*Originalveröffentlichung:* Riordan NH, Riordan HD, Casciari JP: Clinical and experimental experiences with intravenous vitamin C. J Orthomol Med 2000; 5: 201 -213.

Die Bezeichnungen Ascorbinsäure und Vitamin C beziehen sich in diesem Artikel auf Natriumascorbat. In allen hier beschriebenen In-vitro-Studien wurde Natriumascorbat eingesetzt. Jede Bezugnahme in diesem Artikel auf die intravenöse Anwendung von Vitamin C bezieht sich auf die Verwendung von Vitamin C zur Injektion, hergestellt von Steris Laboratories oder American Regent Laboratories; in beiden Fällen handelt es sich um Ascorcorbinsäure, die durch Pufferung mit Natriumhydroxid und / oder Natriumhydrogencarbonat einen pH-Bereich von 5,5 - 7,0 aufweist.

## Hintergrund

Vitamin C hat das Potential einer chemotherapeutisch wirksamen Substanz. Im Vergleich zu den meisten Chemotherapeutika, die nachteilige Nebenwirkungen besitzen, hat Vitamin C eher zusätzliche Vorteile wie eine Erhöhung der Kollagenproduktion und Förderung der Immunfunktion.

Wir begannen mit dem Studium der Wirkungen von Vitamin C auf Tumorzellkulturen im Jahre 1991. Wir stellten fest, daß Vitamin C vorzugsweise auf Tumorzellen toxisch wirkte - es tötete Tumorzellen ab, bevor es normale Zellen abtötete. Dieses Phänomen gelangte uns zur Kenntnis zuerst durch die Arbeit von

Benade et al. 1969 (1). Sie stellten die Theorie auf, daß die vorzugsweise auf Tumorzellen ausgerichtete Toxizität auf einem relativen Mangel an Katalase in Tumorzellen beruht. Diese Theorie ist seitdem von anderen Wissenschaftlern bestätigt worden (2). Unsere ersten Befunde über die vorzugsweise Tumorzellen betreffende Vitamin-C-Toxizität wurden 1994 veröffentlicht (3). In dieser Abhandlung beschreiben wir auch einen sogenannten "Serum-Effekt". Die Toxizität von Vitamin C wurde durch die Anwesenheit von menschlichem Serum verringert. Die Hemmeffekte des Serums führten uns zu der Schlussfolgerung, daß die Vitamin-C-Konzentrationen, die in unseren ersten Untersuchungen eine toxische Wirkung auf Tumorzellen ausübten (5 - 50 mg/dl), in vivo nicht unbedingt toxisch sein würden.

Wir begannen daher mit einer Reihe von Experimenten, in denen wir versuchten, die in vivo existierende Mikroumgebung des Tumors genauer nachzuahmen. Insbesondere begannen wir, die Toxizität von Vitamin C gegenüber kultivierten Tumorzelllinien zu testen, indem wir dicht besiedelte Monolayer und dreidimensionale Hohlfaser-Tumormodelle verwendeten, um die Dreidimensionalität von Tumoren zu imitieren. Wir verwendeten menschliches Serum als Kulturmedium, um die Hemmaktivität des Serums, die in den vorhergehenden Versuchen beobachtet worden war, mit einzubeziehen. Unter diesen neuen Kulturbedingungen stellten wir fest, daß die

<sup>1</sup> Biocommunications Research Institute, 3100 N. Hillside Ave, Wichita, KS 67219

Figure 1. Vitamin C toxicity toward human colon cancer cells in different models.

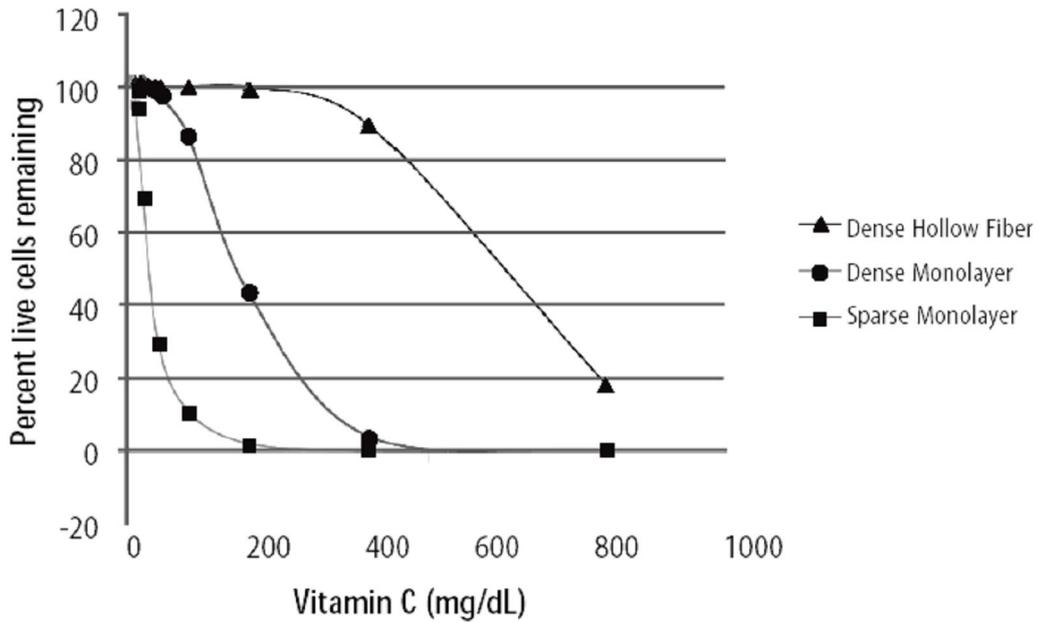


Abb. 1: Toxizität von Vitamin C für menschliche Kolonkarzinomzellen in verschiedenen Labormodellen

Figure 2. Effects of 15, 30, 60, and 65 grams of ascorbate infused over various times on plasma ascorbate concentration in a 72-year-old man.

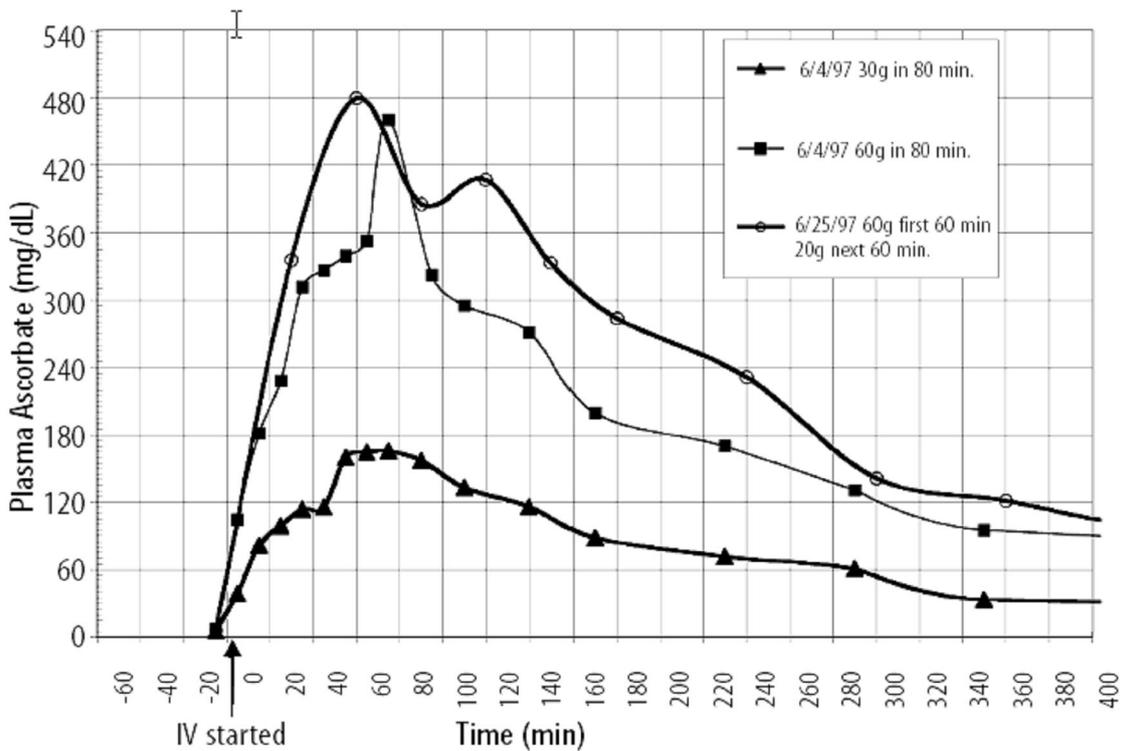


Abb. 2: Infusionen verschiedener Dauer mit 15, 30, 60 und 65 g Ascorbat und resultierende Plasmaascorbatkonzentrationen bei einem 72jährigen Mann

zytotoxische Vitamin-C-Konzentration für die meisten Tumorzelllinien tatsächlich viel höher war als früher beschrieben (Abb 1).

## Vitamin-C-Pharmakokinetik beim Menschen

Angesichts der Information, daß höhere Vitamin-C-Konzentrationen benötigt werden, um um für Tumorzellen zytotoxisch zu werden, war es notwendig, mehr über die Pharmakokinetik des Vitamins C in Erfahrung zu bringen. Es gab keine Daten über die Vitamin-C-Konzentrationen, die beim Menschen nach einer hochdosierten intravenösen Vitamin-C-Gabe erreicht werden können. Wir begannen daher mit einer Reihe von Versuchen, um

### Summary

#### Clinical and Experimental Experiences with Intravenous Vitamin C

We have presented evidence that vitamin C may be useful in the treatment of cancer. In particular we have produced the following evidence: Vitamin C is toxic to tumor cells. Concentrations of vitamin C that kill tumor cells can be achieved in humans using intravenous vitamin C infusions. Infusion of a bolus of vitamin C followed by slow infusion can result in sustained concentrations of vitamin C in human plasma. Modeling of vitamin C pharmacokinetics can accurately predict plasma concentrations of vitamin C using varied infusion protocols. Lipoic acid enhances vitamin C induced tumor cell toxicity. Vitamin C in blood concentrations achievable through oral supplementation is capable of increasing collagen production by tumor cells. Vitamin C in doses up to 50 grams per day, infused slowly, are not toxic to cancer patients. Some cancer patients have had complete remissions after highdose intravenous vitamin C infusions. Concentrations of vitamin C that kill most tumor cells are not achieved after infusion of 30 grams of vitamin C. Therefore, remissions in patients treated with this dose of vitamin C are likely to have occurred as a result of vitamin C induced biological response modification effects rather than its cytotoxic effects.

pharmakokinetische Daten in Bezug auf hochdosiertes Vitamin C zu gewinnen.

Wir verabreichten einem 72 Jahre alten Mann, der sich abgesehen von einem langsam fortschreitenden, nichtmetastasierenden Prostatakarzinom in ausgezeichneter körperlicher Verfassung befand, eine Serie von Vitamin-C-Infusionen. Vor Infusionsbeginn und anschließend in bestimmten zeitlichen Abständen wurde Blut mit Hilfe eines Heparin-Locks abgenommen (nicht an der Infusionsstelle). Das Plasma wurde zentrifugiert und die Plasma-Vitamin-C-Konzentration mit Hilfe von 2,6-Dichlorphenol-Indophenol bestimmt. Einige der Ergebnisse sind in Abb. 2 dargestellt. Aufgrund dieses Versuches stellten wir fest, daß eine 30-Gramm-Infusion nicht ausreicht, um die Plasma-Vitamin-C-Spiegel auf einen Wert anzuheben, der für Tumorzellen toxisch ist (über 200 mg/dl bei dicht besiedelten Monolayern und über 400 mg/dl bei dreidimensionalen Hohlfaser-Modellen). Eine Infusion mit 60 g führte zu einem kurzen Anstieg (30 Minuten) der Plasma-Vitamin-C-Spiegel über 400 mg/dl, während 60 g, infundiert über 60 Minuten, unmittelbar gefolgt von 20 g, infundiert über die nächsten 60 Minuten, dazu führte, daß während einer Zeitspanne von 240 Minuten die Vitamin-C-Konzentration im Plasma nahe oder über 400 mg/dl lag.

## Pharmakokinetik des Ascorbats

Mit Hilfe der Ergebnisse aus den obigen Ver-

Figure 3. Two compartment model.

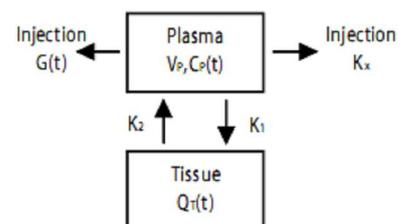


Abb. 3: Modell mit zwei Kompartimenten

**Tab. 1: Ascorbat-Pharmakokinetik in vivo**

| Datum   | 29.5.97 | 4.6.97 | 5.6.97 | 11.6.97 | 12.6.97 | 18.6.97 | 19.6.97 | 25.6.97 | 26.6.97 |
|---|---------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Dosis (g)                                       | 15      | 30     | 60     | 30      | 60      | 65      | 65      | 65      | 65      |
| Infusion (min)                                  | 45      | 80     | 160    | 40      | 80      | 60      | 60      | 60      | 60      |
| $K_x$ (min <sup>-1</sup> )<br>Renale Exkretion  | 0,026   | 0,027  | 0,024  | 0,025   | 0,022   | 0,025   | 0,022   | 0,023   | 0,027   |
| $K_1$ (min <sup>-1</sup> )<br>Resorption Gewebe | 0,195   | 0,214  | 0,653  | 0,307   | 0,124   | 0,447   | 0,200   | 0,150   | 0,884   |
| $K_2$ (min <sup>-1</sup> )<br>Gewebeefflux      | 0,066   | 0,060  | 0,165  | 0,091   | 0,038   | 0,141   | 0,062   | 0,040   | 0,235   |
| $K_2 / K_1$<br>Efflux / Resorption              | 0,337   | 0,279  | 0,253  | 0,296   | 0,302   | 0,317   | 0,310   | 0,265   | 0,266   |
| Max $C_p$<br>mg/dl                              | 125,7   | 186,1  | 285,3  | 233,3   | 417,8   | 458,4   | 495,0   | 472,8   | 397,2   |
| Durchschnitt<br>1 - 8 h<br>$C_p$ mg/dl          | 37,3    | 70,6   | 150,1  | 76,0    | 165,4   | 167,6   | 185,4   | 221,5   | 151,9   |

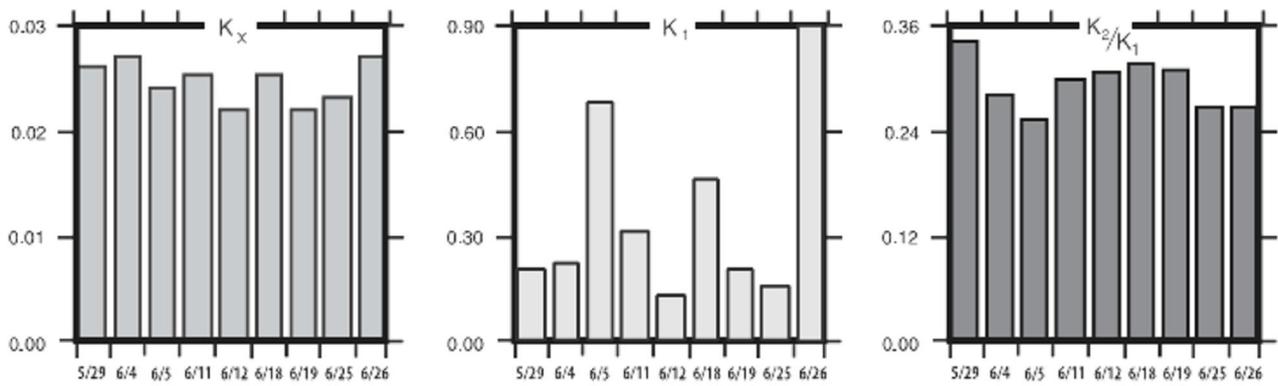
suchen entwarfen wir ein Zwei-Kompartiment-Modell mit vier einstellbaren Parametern ( $V_p$ ,  $K_x$ ,  $K_1$ ,  $K_2$ ), um die Werte darzustellen. Ein Diagramm dieses Modells und die Parameter sind in Abb. 3 am Ende der vorhergehenden Seite wiedergegeben. Der Parameter  $K_x$  stellt die Ausscheidungsrate von Ascorbat aus dem Blut (renale Exkretion) dar, während der Parameter  $K_1$  die Diffusionsrate von Ascorbat aus dem Blut ins Gewebe- und  $K_2$  die Rückdiffusionsrate von Ascorbat aus dem Gewebekompartiment in den Blutstrom darstellt.

Wir verwendeten das Zwei-Kompartiment-Modell, um kinetische Parameter von jedem der in vivo durchgeführten Vitamin-C-Experimente zu erhalten, im Laufe derer ausreichende Zeit-Konzentrations-Meßwerte erhalten wurden. Wir paßten zuerst alle vier Parameter an, legten dann das Blutplasma-Volumen auf 30 dl fest (nahe dem Durchschnittswert aller Experimente) und veränderten die drei K-Werte. Die Ergebnisse finden sich in Tab. 1 oben auf dieser Seite.

Die durchschnittlichen Werte der Parameter für alle Versuche sind in Tab. 2 enthalten (unten auf dieser Seite). Um zu erfahren, ob es irgendeine systematische Veränderung in den in Tab. 2 aufgeführten Werten über die Zeit gibt, wurden die Parameter  $K_x$  und das Verhältnis  $K_2/K_1$  für jeden Versuch gegen die Zeit aufgetragen. Die Ausscheidungskonstante  $K_x$  war bemerkenswert gleichmäßig ebenso wie das Verhältnis  $K_2/K_1$  (Abb. 4 am Beginn der nächsten Seite). Die Konstante für die Gewebe-Aufnahme-Rate  $K_1$  variierte aber nicht in systematischer Weise.

**Tab. 2: Mittelwerte der vier variablen Parameter**

| Parameter   | Mittelwert | SD    |
|-------------|------------|-------|
| $K_x$       | 0,025      | 0,002 |
| $K_1$       | 0,353      | 0,261 |
| $K_2$       | 0,100      | 0,067 |
| $K_2 / K_1$ | 0,292      | 0,028 |



**Abb. 4: Pharmakokinetische Variation der Werte im Beobachtungszeitraum**

Mit Hilfe des Verhältnisses  $K_2/K_1$  zeigen wir auf, daß  $K_2$  zwar auch variiert, seine Variation die Variationen von  $K_1$  aber lediglich ausgleicht. Aufgrund dieser Analyse kamen wir zu dem Schluß, daß sich die pharmakokinetischen Parameter der Person während eines Zeitraums von einem Monat mit regelmäßigen Ascorbat-Infusionen nicht veränderten.

### Weitere pharmakokinetische Studien

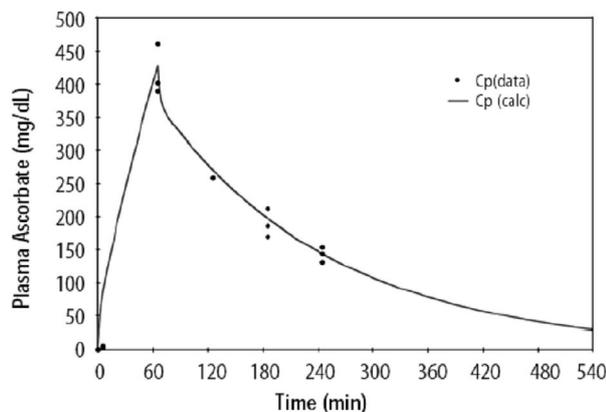
Wir trugen die Meßwerte aus drei kürzlich durchgeführten Studien (über einen Zeitraum von drei Monaten) gegen die theoretische Kurve auf, die man aus den oben an-

gegebenen Durchschnittswerten erhält. Die Ergebnisse sind in Abb. 5 (s.u.) dargestellt. Es existiert eine ausgezeichnete, eindeutige Übereinstimmung zwischen der theoretischen Kurve und den kürzlich gewonnenen Ergebnissen, was darauf hindeutet, daß die Pharmakokinetik bei dieser Person über einen Zeitraum von drei Monaten gleich blieb. Dies ist ein weiterer Beleg für die Feststellung, daß die Ascorbat-Transport-Parameter einer bestimmten Person während der Behandlungsdauer relativ konstant bleiben.

### Computer-Simulationen bestimmter Behandlungsprotokolle

Anschließend wurde ein Computerprogramm erstellt, basierend auf den oben erhaltenen pharmakokinetischen Parametern, zur Berechnung der Plasma-Ascorbat-Spiegel für verschiedene Behandlungsprotokolle. Drei Behandlungspläne wurden simuliert: A) 1 Std. mit 60 g/h, B) 2 Std. mit 60 g/h und C) 1 Std. mit 60 g/h, danach 6 Std. mit 10 g/h. Die vorausberechneten Plasma-Ascorbat-Spiegel für diese Behandlungsprotokolle sind in Abb. 6 dargestellt (siehe nächste Seite). Längere Infusionen mit höheren Dosen ergeben offensichtlich die höchsten Spitzenwerte, während mit einer Tropf-Infusion der gewünschte Plasmaspiegel aufrechterhalten werden kann.

Figure 5. Plotted data points from three recent studies against the theoretical curve based on figure four values.



**Abb. 5: Meßdaten von 3 kürzlich durchgeführten Studien aufgetragen gegen die theoretische pharmakokinetische Kurve (4 Meßzeitpunkte)**

Figure 6. Theoretical blood ascorbate levels.

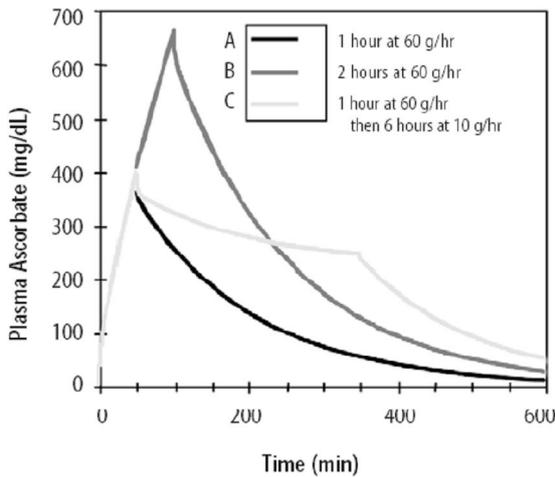


Abb. 6: Theoretische Ascorbinsäure-Plasmaspiegel

Diese Computer-Simulation kann ein nützliches Werkzeug sein, um zu ermitteln, welche Plasmaspiegel bei verschiedenen Behandlungsprotokollen zu erwarten sind, wenn die Pharmakokinetik bei einer bestimmten Person durch ein anfängliches Experiment bekannt ist.

### Wirkung des Serums einer Person, die intravenös Vitamin C erhielt, auf das Tumorzellwachstum

Um genauer die Wahrscheinlichkeit in vivo stattfindender zytotoxischer Effekte von intravenös verabreichtem Vitamin C zu untersuchen, planten wir und führten wir folgendes Experiment durch: Einem Patienten mit Prostata-Karzinom wurden 65 g Vitamin C über einen Zeitraum von 65 Minuten intravenös verabreicht (in 500 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke). Es erfolgten Blutabnahmen in Serumröhrchen vor Infusionsbeginn und anschließend in bestimmten zeitlichen Abständen mit Hilfe eines Heparin-Locks getrennt von der Infusionsstelle. Die letzte Blutabnahme fand fünf Stunden nach Infusionsbeginn statt. Ein Teil der gesammelten Serumproben wurde auf seine Vitamin-C-Konzentration hin untersucht und der Rest wurde einer Hitzeinaktivierung unterzogen und als Kulturmedium für die Prostatakrebszellen genutzt. Die Zellen wurden

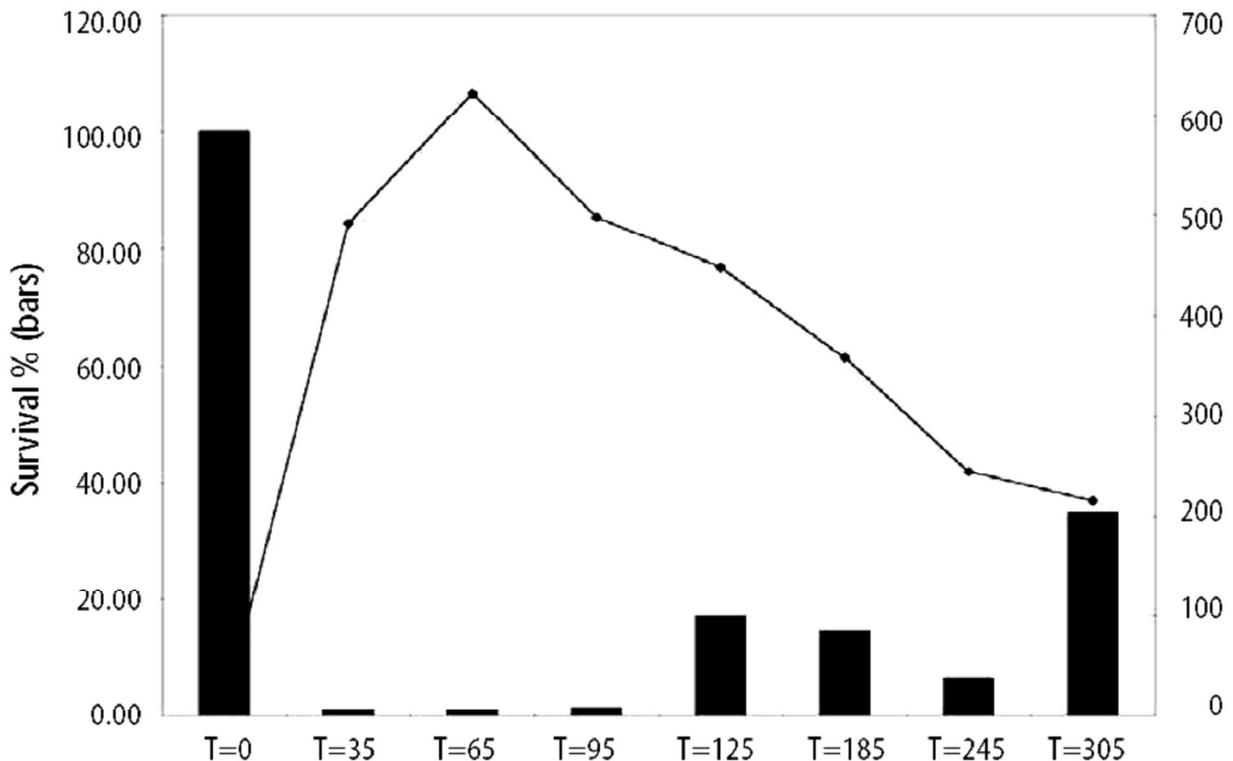


Abb. 7: Wirkungen menschlichen Serums, das vor und in Intervallen während und nach intravenöser Vitamin-C-Zufuhr (65 g in 500 ml in 65 Min.) entnommen wurde, auf menschliche Prostatakrebszellen. Bei 35, 65 und 95 Min. nach Infusionsbeginn war die Zytotoxizität > 97%.

Figure 8. Effect of lipoic acid on ascorbate efficiency: SW620 human colon carcinoma cells grown as hollow fiber solid in vitro tumors exposed for 48 hours to sodium ascorbate alone or in combination with lipoic acid sodium (combo 10:1).

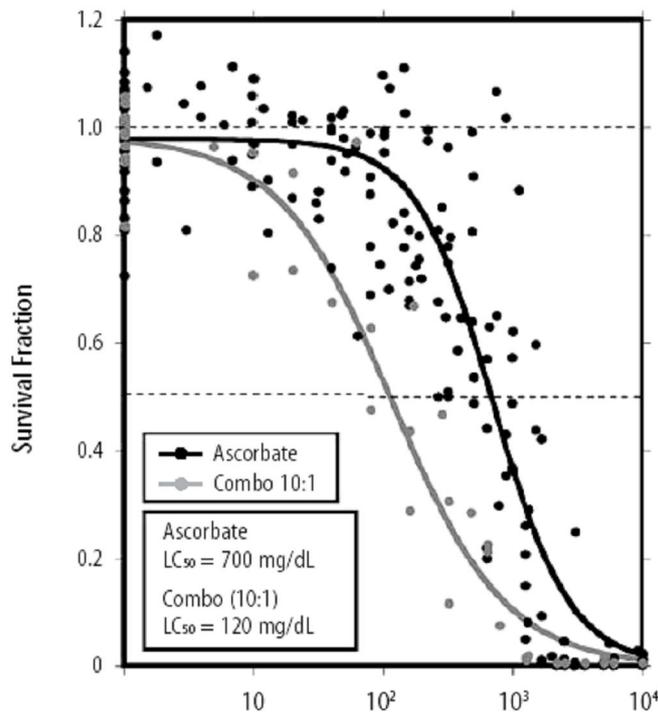


Abb. 8: Einfluß von Alphaliponsäure auf die Effizienz des Vitamins C. Menschliche Kolonkarzinomzellen (SW620), in Hohlfasern als solide In-vitro-Tumoren gezüchtet, wurden 48 Std. lang Natriumascorbat allein und Natriumascorbat in Kombination mit Alphaliponsäure (10 : 1) ausgesetzt.

5 Tage inkubiert, und danach wurde die Zahl lebensfähiger Tumorzellen bestimmt. Die Ergebnisse des Versuchs sind in Abb. 7 (am Ende der vorigen Seite) graphisch dargestellt. Mehr als 97% Zytotoxizität wurde für die Serumproben beobachtet, die 35, 65 und 95 Minuten nach Beginn der Vitamin-C-Infusion abgenommen worden waren. Während dieser Zeit war die Serumkonzentration höher als 400 mg/dl. Danach ging die Toxizität zurück. Die letzte abgenommene Blutprobe (Vitamin-C-Konzentration 213 mg/dl) führte zu einer Hemmung von 64% im Vergleich zu den Kontrollen.

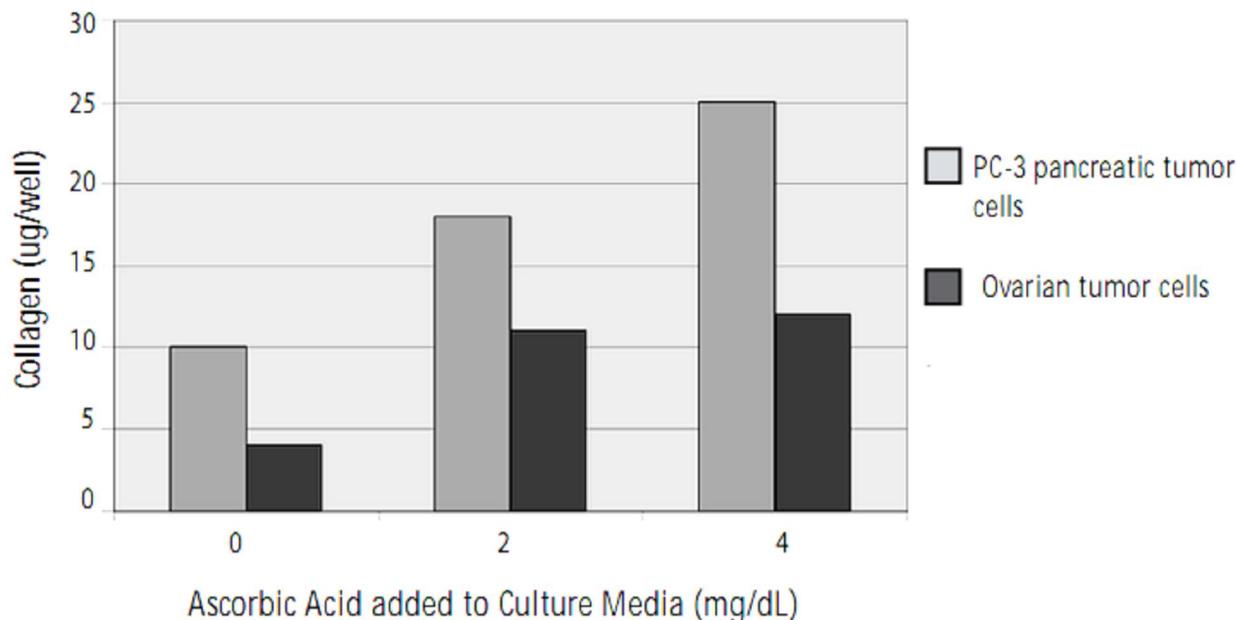
### Potenzierung der vorzugsweise auf Tumorzellen ausgerichteten Toxizität von Vitamin C

Da es schwierig ist, Plasma-Vitamin-C-Konzentrationen von über 200 mg/dl aufrechtzuerhalten, begannen wir nach Wegen zu suchen,

die Empfindlichkeit von Tumorzellen für Vitamin C zu erhöhen. Dabei stellten wir fest, daß Liponsäure (ein wasser- und fettlösliches Antioxidans, welches Vitamin C recycelt), die toxischen Effekte von Vitamin C auf den Tumor erhöhen kann. Abb. 8 (s.o.) zeigt die Dosis-Wirkungs-Kurve bei Tumorzellen in einem Hohlfaser-Tumormodell, die Vitamin C mit und ohne Liponsäure ausgesetzt wurden. Liponsäure verringert die Vitamin-C-Dosis, die benötigt wird, um 50% der Tumorzellen abzutöten, von 700 mg/dl auf 120 mg/dl.

### Wirkung von hochdosiertem Vitamin C auf die Kollagenproduktion der Tumorzelle

Es ist bekannt, daß Vitamin C für die Hydroxylierung von Prolin benötigt wird und daß niedrige Vitamin-C-Spiegel ein limitierender Faktor für die Kollagensynthese sein können.



**Abb. 9: Wirkung von Vitamin C auf die Kollagenproduktion von Tumorzellen**

Da viele Tumorzellen Kollagenase und andere proteolytische Enzyme bilden, wollten wir messen, ob eine Vitamin-C-Supplementation die Kollagensynthese der Tumorzellen erhöht und hierdurch einen ausgleichenden Effekt auf die Kollagenase ausübt. In einem Experiment versetzten wir Tumorzellkulturen mit Vitamin-C-Konzentrationen (2 und 4 mg/dl), die durch eine orale Supplementation erreichbar sind, und bestimmten das gebildete Kollagen (5). Wir stellten tatsächlich fest, daß diese Vitamin-C-Konzentrationen die Kollagensynthese stark erhöhten. Die Werte sind in Abb. 9 zusammengefaßt. Es ist interessant zu betonen, daß wir bei den Tests, in denen wir die Zytotoxizität von Vitamin C gegenüber PC-3 humanen Prostatakarzinom-Zelllinien untersuchten, bei Konzentrationen von 300 mg/dl unfähig waren, die übrig gebliebenen lebenden Zellen mit Trypsin/EDTA von den Kulturgefäßen zu lösen. In einigen Fällen war eine mehrtägige Behandlung mit hohen Konzentrationen von Kollagenase erforderlich, um die Zellen abzulösen. Einer von uns erinnert sich daran, die Zellen buchstäblich von den Plastikgefäßen abgebröckelt zu haben. Prostata-

krebszellen sind sehr resistent gegenüber hohen Vitamin-C-Dosen. Es kann sein, daß sie so rasch das Vitamin C für eine Kollagenbildung nutzen, daß es nicht so viel Zeit wie bei anderen Zelllinien hat, um zur Wirkung zu gelangen, und daher weniger toxisch für die Tumorzellen ist. Von klinischer Bedeutung ist die Tatsache, daß wir mehrere Patienten mit Prostatakarzinom erlebt haben, die über viele Jahre kontinuierlich oral hohe Vitamin-C-Dosen aufnahmen und trotz einer relativ grossen intrakapsulären Tumorlast keine Progression ins metastatische Stadium zeigten. Möglicherweise haben sich die Tumorzellen bei diesen Patienten aufgrund der hohen Kollagensynthese an Ort und Stelle "miteinander verklebt".

### Klinische Erfahrungen

Wir haben keine toxischen Reaktionen auf eine hochdosierte intravenöse Vitamin-C-Anwendung beobachtet. Alle Patienten wurden zuvor auf ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Defizit untersucht.

## **Intravenöse Vitamin-C-Behandlung bei Patienten mit Nierenzellkarzinom**

Einer der Autoren (HDR) berichtete 1990 über positive Effekte einer Vitamin-C-Therapie bei einem Patienten mit einem Adenokarzinom der Niere (4). Es handelte sich um einen 70-jährigen Mann weißer Hautfarbe, bei dem ein Adenokarzinom der rechten Niere diagnostiziert worden war. Kurz nach der Nephrektomie der rechten Niere entwickelte er Metastasen in Lunge und Leber. Der Patient entschied sich, die Standard-Therapie nicht fortzusetzen. Auf seinen Wunsch hin erhielt er eine intravenöse Vitamin-C-Therapie, beginnend mit 30 g zweimal pro Woche. Sechs Wochen nach Therapiebeginn fühlte sich der Patient gut, seine Untersuchungsergebnisse waren normal und seine Metastasen schrumpften. 15 Monate nach der ersten Therapie berichtete der Onkologe des Patienten, daß dieser sich wohl fühle und absolut keine Anzeichen einer Krankheitsprogression zeige. Der Patient blieb 14 Jahre krebsfrei. Er starb im Alter von 84 Jahren an dekompensierter Herzinsuffizienz.

In einem zweiten Fallbericht, veröffentlicht 1998 (5), wird eine weitere Komplettremission bei einem Patienten mit metastasierendem Nierenzellkarzinom beschrieben. Es handelte sich um eine 52 Jahre alte Frau weißer Hautfarbe aus Wisconsin, bei der im September 1995 die Erkrankung im nicht-metastasierenden Stadium festgestellt wurde. Im Oktober 1996 wurden acht Lungenmetastasen entdeckt; sieben in der rechten Lunge und eine in der linken (1 - 3 cm groß). Die Patientin lehnte Chemotherapie und Strahlenbehandlung ab. Sie erhielt ab Oktober 1996 eine intravenöse Vitamin-C-Therapie und zusätzlich spezielle Nahrungsergänzungen, um festgestellte Nährstoffmängel zu beheben, sowie eine Nahrungsergänzung mit einem breiten Nährstoffspektrum. Die Vitamin-C-Dosis betrug zu

Beginn 15 g und wurde anschließend nach zwei Wochen auf 65 g erhöht. Die Patientin erhielt zwei Infusionen pro Woche. Die intravenöse Vitamin-C-Therapie wurde bis zum 6. Juni 1997 fortgesetzt. Eine zu dieser Zeit vorgenommene Röntgenuntersuchung zeigte die Rückbildung aller Lungenmetastasen bis auf eine. Die Patientin brach die Vitamin-C-Infusionen zu dieser Zeit ab und nahm weiterhin das orale Breitspektrum-Nährstoffsupplement. Ein Röntgenbericht über eine Brustaufnahme am 15. Januar 1998 stellte fest, daß keine signifikanten Infiltrate nachweisbar waren, und es wurde eine Rückbildung der Metastase im linken oberen Lungenlappen beobachtet. Im Februar 1999 zeigte eine Röntgenaufnahme der Brust keinen Lungenbefall und der Patientin ging es nach eigenen Aussagen gut.

## **Kombinierte intravenöse Vitamin-C-Therapie und Chemotherapie bei einem Patienten mit Kolorektalkarzinom Stadium IV**

Im April 1997 suchte ein 51 Jahre alter Mann weißer Hautfarbe aus Wichita, Kansas, das erste Mal unser Zentrum auf. Außer einem bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 ging es ihm gut bis zu dem Zeitpunkt, wo er schmerzloses hellrotes Darmbluten entwickelte. Eine Untersuchung zeigte das Vorhandensein einer distalen Kolonläsion. Am 31. Dezember 1997 unterzog er sich einer vorderen Kolonresektion und Appendektomie in einem örtlichen Krankenhaus. Der Kolontumor hatte die Darmwand penetriert und war in das das Kolon umgebende Fettgewebe eingedrungen. Zwei große Lebermetastasen wurden während der Operation entdeckt, eine wurde biopsiert. Die Untersuchung ergab, daß es sich um ein mäßig differenziertes Adenokarzinom handelte. Die Leberbiopsie zeigte eine Metastasierung des Adenokarzinoms. Nach der Operation erhielt er eine Chemotherapie mit wöchentlich 5-FU

und Leucovorin über zwölf Zyklen, wobei es zu einer Senkung der CEA-Werte von 90,2 auf 67,7 kam. Der Patient und seine Frau erkundigten sich bei dem behandelnden Onkologen nach einer intravenösen Vitamin-C-Therapie zusätzlich zur Chemotherapie. Der Onkologe teilte ihnen mit, daß Vitamin C keinerlei Nutzen besitze.

Der Patient begab sich ins Pittsburg University Hospital, wo er sich einer Resektion der Lebersegmente drei und fünf unterzog. Der Bericht des Pathologen zeigte ein metastasierendes Adenokarzinom entlang des Kolons, vor allem im desmoplastischen Gewebe und angrenzenden Leberparenchym zwischen Leber und Bauchwand. Die Segmente drei und fünf enthielten zahlreiche Knoten. Der CEA-Wert betrug postoperativ 9,8. Der Onkologe der Pittsburg University teilte ihm seine schlechte Prognose mit und riet ihm, nach Hause zu gehen und wieder mit einer Chemotherapie zu beginnen. Er und seine Frau fragten diesen Onkologen, ob er intravenös Vitamin C er-

halten sollte. Er antwortete: „Mir sind keine Studien bekannt, die zeigen, daß dies (Vitamin C) die Progression von Krebs verhindern oder verzögern würde.“

Trotz der beiden nicht hoffnungsvollen Empfehlungen bezüglich einer intravenösen Vitamin-C-Anwendung kehrte der Patient zu unserem Zentrum zurück, um Infusionen zu erhalten, nachdem er sich von der Operation im Juni 1997 erholt hatte. Er erhielt zusätzlich wöchentlich eine 5-FU- (1100 mg) und Leucovorin- (1300 mg) -Therapie von seinem Onkologen vor Ort. Bei der ersten Infusion erhielt er 15 g Vitamin C über eine Stunde. Die Dosis wurde während der zweimal wöchentlich stattfindenden Infusionen schrittweise erhöht. Am 9. September 1997 betrug die Vitamin-C-Konzentration nach der Infusion (100 g in 1000 ml sterilen Wassers, infundiert über zwei Stunden) 355 mg/dl. Danach wurden zweimal wöchentlich 100 g Vitamin C infundiert. Die meisten dieser Infusionen

(Anzeige eliminiert)

gab ihm seine Frau zu Hause. Zusätzlich wurde ihm eine orale Vitamin- und Mineralstoffsupplementation empfohlen, um diagnostizierte erniedrigte Nährstoffwerte wieder zu normalisieren.

Er behielt die Vitamin-C-Infusionen bei bis zum Februar 1998, als er für einen Urlaub nach Florida reiste. Während des Urlaubs setzte er die 5-FU/Leucovorin-Injektionen fort. Nach zwei Wochen ohne Vitamin-C-Infusionen begann er an Übelkeit, Diarrhöe, Magenschmerzen und Stomatitis zu leiden, übliche Nebenwirkungen einer 5-FU-Therapie. Die Nebenwirkungen hörten auf, als er wieder mit der intravenösen Anwendung von Vitamin C begann. Er setzte die Chemotherapie fort und erhielt weiterhin 100 g Vitamin C intravenös zweimal wöchentlich bis zum 1. April 1998. Außer der oben erwähnten kurzen Periode von Nebenwirkungen hatte er keine anderen Beschwerden während des Jahres der Chemotherapie. Es traten nie eine Leukopenie, Thrombozytopenie oder Anämie auf.

Im April 1998 begannen wir die intravenös verabreichten Vitamin-C-Mengen zu verringern. Die Dosis wurde zunächst für zwei Monate auf 75 g einmal pro Woche, dann für zwei Monate auf 75 g jede zweite Woche, danach für zwei Monate auf 75 g einmal pro Monat und schließlich für sechs Monate auf 50 g einmal pro Monat reduziert. Die CEA-Werte des Patienten sanken am 31. Juli 1997 in den Normbereich und blieben nach seinem Schreiben (20. März 1999) normal (unter 3 ng/ml). Ein CT im Oktober 1998 zeigte keinerlei Hinweise auf eine Metastasierung. Während eines Gesprächs letzte Woche beschrieb er sich selbst als "vollkommen gesund".

Kommentar: Dieser Bericht zeigt vier Dinge bezüglich der intravenösen Anwendung von Vitamin C bei diesem Patienten: 1. Die intravenöse Verabreichung von Vitamin C wurde

von seinen Onkologen nicht unterstützt. 2. Er hielt sich in Bezug auf die Anwendung von Vitamin C nicht an den Rat der Onkologen. 3. Die einzigen negativen Nebenwirkungen der Chemotherapie traten während der Unterbrechung der Vitamin-C-Infusionen auf und verschwanden bei Wiederaufnahme der Vitamin-C-Therapie und 4. Bei diesem Patienten störte die intravenöse Verabreichung von Vitamin C die Chemotherapie nicht, wie durch seine Komplettremission demonstriert wurde.

### **Kombinierte intravenöse Vitamin-C- und Chemotherapie bei einem Patienten mit Pankreaskarzinom**

Im Oktober 1997 suchte ein 70 Jahre alter Mann weißer Hautfarbe aus dem Südosten von Kansas das erste Mal unser Zentrum auf. Nach einer chirurgischen Exploration im Dezember 1997 war bei ihm ein gering differenziertes mucinöses Pankreaskarzinom diagnostiziert worden. Während der Operation wurde eine starke Metastasierung festgestellt, die alle abdominalen Organe betraf. Im Januar wurde eine Behandlung mit Gemzar begonnen. Er entwickelte eine allergische Reaktion auf Gemzar und wurde für neun Wochen auf 5-FU gesetzt. Im Juni 1997 erhielt er erneut Gemzar zusammen mit Decadron, um die Allergie zu bekämpfen. Trotz der Chemotherapie stiegen seine CA-19-9-Werte weiter an, bis er unser Zentrum aufsuchte. Zu dieser Zeit betrug sein CA-19-9-Wert 7400 U/ml (normal unter 33). Bei seiner ersten Vitamin-C-Infusion erhielt er 15 g über eine Stunde. Seine Plasma-Vitamin-C-Konzentration betrug 34 mg/dl unmittelbar nach der Infusion. Wir erwarten, daß der Plasmaspiegel einer gesunden Person 120 - 200 mg/dl erreicht. Bei seinem ersten Besuch wurde er ebenfalls auf ein Nährstoffprogramm mit einem breiten Spektrum an Nährstoffen gesetzt. Die Dosis des intravenös verabreichten Vitamin C wurde auf

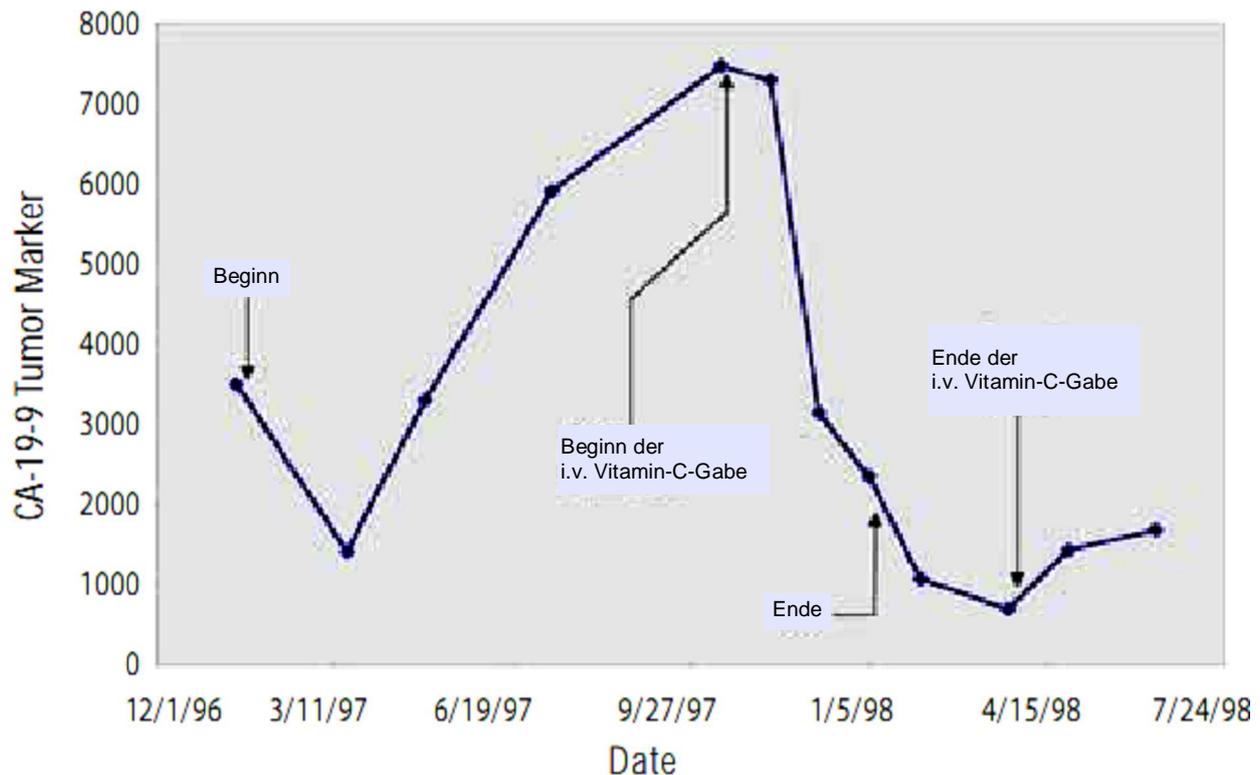


Abb. 10: Patient mit Pankreaskarzinom

75 g zweimal wöchentlich erhöht. Während dieser Behandlung sanken bis April 1998 seine CA-19-9-Konzentrationen, als er die Befunde des CT von Abdomen und Becken erhielt, die keine Veränderung im Vergleich zum CT im Januar zeigten. Er berichtete, daß er das Gefühl habe, sein Geld zu verschwenden und brach die Vitamin-C-Infusionen ab.

Der Verlauf der CA-19-9-Werte ist in Abb. 10 dargestellt. Die Befunde dieses Patienten deuten daraufhin, daß das intravenös verabreichte Vitamin C zytostatisch gewirkt hat. Als der Patient das Behandlungsprotokoll absetzte, wurde der Tumor wieder aktiv. Die vorliegenden Befunde deuten ebenfalls daraufhin, daß das intravenöse Vitamin C unabhängig von der Chemotherapie gewirkt hat, wenn man bedenkt, daß die CA-19-9-Werte weiter abfielen, nachdem die Chemotherapie abgesetzt worden war. Dieser Patient starb zu Hause am 4. Juli 1998.

### **Rückbildung eines Non-Hodgkin-Lymphoms mit intravenös verabreichtem Vitamin C - Zwei Fallberichte**

Bei einer 66 Jahre alten Frau weißer Hautfarbe wurde im Januar 1995 ein großes perispinales malignes Non-Hodgkin-Lymphom diagnostiziert. Ihr Onkologe empfahl ihr eine lokale Strahlentherapie und eine Chemotherapie mit Adriamycin. Sie begann am 17.1.1995 mit der lokalen Strahlentherapie fünfmal pro Woche für fünf Wochen, verweigerte aber die Chemotherapie. Am 13.1.1995 begann sie mit einer intravenösen Vitamin-C-Therapie, 15 g in 250 ml Ringerlactatlösung zweimal pro Woche, die sie nach Beendigung der Strahlentherapie fortsetzte. Sie begann auch verschiedene orale Supplemente einzunehmen, um labor-diagnostisch festgestellte Mangelzustände auszugleichen, sowie empirisch Coenzym Q10 200 mg zweimal täglich. Sie wurde in dieser Zeit auch erfolgreich gegen einen Darmparasiten behandelt. Am 6. Mai suchte sie erneut ihren Onkologen mit geschwollenen und schmerz-

haften supraklavikulären Lymphknoten auf. Ein Lymphknoten wurde entfernt, und man stellte in ihm maligne Lymphomzellen fest. Sie verweigerte trotz Empfehlung eine Chemotherapie und weitere Bestrahlungen und setzte die intravenöse Vitamin-C-Behandlung und die Einnahme der oralen Supplemente fort. Innerhalb von sechs Wochen waren die supraklavikulären Lymphknoten kaum noch tastbar. Sie setzte die Vitamin-C-Infusionen bis zum 24.12.1996 fort. Die Patientin wurde in regelmäßigen Abständen körperlich untersucht und hatte keinen Rückfall. Während eines Telefonats am 23.3.1999 ging es ihr gut und sie war ohne Rückfall geblieben. Kommentar: Hier handelt es sich um einen seltenen Fall - die Patientin verweigerte eine Chemotherapie, die aller Wahrscheinlichkeit nach kurativ gewesen wäre. Sie hatte ebenfalls einen sogenannten Rückfall während der Vitamin-C-Therapie, Monate nachdem die Strahlentherapie beendet war. Es besteht die Möglichkeit, daß die Lymphomzellen in den Lymphknoten dort bereits bei der ersten Diagnose vorhanden waren und die Adenopathie während der Immunerkennung dieser Zellen auftrat. Ebenso von Bedeutung ist die Tatsache, daß die Patientin nur 15 g Vitamin C in der Infusion erhielt. Nach unserem Modell ist diese Dosis nicht hoch genug, um zytotoxische Vitamin-C-Konzentrationen im Blut zu erreichen. Die Wirkung von Vitamin C kann daher nur seiner Eigenschaft als Biological Response Modifier zugeschrieben werden.

Im Herbst 1994 wurde bei einem weißen Farmer aus dem Westen von Kansas ein ausgedehntes Non-Hodgkin-Lymphom diagnostiziert. Biopsien und CT zeigten eine bilaterale Tumor-Beteiligung der vorderen und hinteren cervikalen, inguinalen, axillären und mediastinalen Lymphknotenkapsel. Der Knochenmarksbefund war negativ bezüglich maligner Zellen. Es erfolgte für acht Monate eine Chemotherapie, die zu einer Remission führte. Im

Juli 1997 kam es zu einem Gewichtsverlust (13,6 kg). Der Patient suchte erneut seinen Onkologen auf und ein CT ergab einen Rückfall. Er wurde im September 1997 auf eine Chemotherapie gesetzt. Im Dezember 1997 entwickelte er eine Leukopenie und einen ausgedehnten linksseitigen Herpes Zoster. Die Chemotherapie wurde aus diesem Grund abgebrochen. Im März 1998 wurde er Patient in unserem Zentrum und erhielt eine intravenöse Vitamin-C-Therapie und orale Nährstoffsupplemente einschließlich Liponsäure. Seine Vitamin-C-Dosis wurde gesteigert bis zu 50 g in 500 ml sterilisiertem Wasser zweimal wöchentlich. Diese Dosierung wurde elf Monate beibehalten. Ein CT drei Monate nach Beginn der Vitamin-C-Therapie zeigte keine Hinweise auf Malignität. Ein weiteres CT im Februar 1999 war ebenfalls einwandfrei und er wurde von seinem Onkologen als in Komplettemission befindlich erklärt. Anzumerken ist ebenfalls, daß der Patient von Schlafmitteln abhängig war, als er das erste Mal unser Zentrum aufsuchte. Nach drei Monaten intravenöser Vitamin-C-Therapie ersetzte er die Schlafmittel durch Kava-Tee.

### **Intravenöse Vitamin-C-Therapie bei einer Patientin mit metastasierendem Brustkrebs im Endstadium**

Im Jahre 1995 wurde eine im Krankenhaus befindliche 68 Jahre alte Frau mit stark metastasiertem Brustkrebs im Endstadium aufgesucht (6). Ihr letztes Knochen-CT zeigte Metastasen "in nahezu jedem Knochen ihres Skeletts". Sie litt an Knochenschmerzen, die durch Betäubungsmittel nicht unter Kontrolle gebracht werden konnten. Zur Zeit ihrer ersten Konsultation hatte sie Blutgerinnsel in beiden subklavikulären Venen und kurz danach eine Entzündung des Unterhautbindegewebes links an Arm und Hand aufgrund der Tatsache, daß bei einer Blut-

abnahme irrtümlich eine Arterie angezapft worden war. Nachdem die Blutgerinnsel mit Activase R behandelt worden waren, erhielt sie eine intravenöse Vitamin-C-Therapie, zu Beginn 30 g pro Tag, ansteigend auf 100 g pro Tag über fünf Stunden. Innerhalb einer Woche begann die einst bettlägerige Patientin in den Krankenhaushallen umherzugehen. Mehrere Angestellte des Krankenhauses berichteten, daß sie wie ein neuer Mensch aussah. Ihre Entzündung des Unterhautbindegewebes ging zurück und sie wurde aus dem Krankenhaus entlassen. Zu Hause erhielt sie dreimal wöchentlich 100 g Vitamin C intravenös. Drei Monate nach Beginn der Vitamin-C-Therapie zeigte ein Knochen-CT die Rückbildung mehrerer Schädelmetastasen. Sechs Monate nach Beginn der Vitamin-C-Therapie fiel sie beim Einkaufen auf der Straße hin und starb in der Folge an den Komplikationen ihrer pathologisch bedingten Frakturen.

## Schlußfolgerung

Wir haben Hinweise dafür vorgelegt, daß Vitamin C in der Krebsbehandlung von Nutzen sein kann. Insbesondere haben wir folgendes nachgewiesen: Vitamin C ist toxisch für Tumorzellen. Mit Hilfe der intravenösen Anwendung von Vitamin C können im menschlichen Körper Vitamin-C-Konzentrationen erreicht werden, die Tumorzellen abtöten. Eine Bolusinfusion von Vitamin C, gefolgt von einer langsamen Infusion, kann zur Aufrechterhaltung der Vitamin-C-Konzentrationen im menschlichen Blutplasma führen. Durch Erstellung eines Modells der Vitamin-C-Pharmakokinetik kann die Plasmakonzentration für verschiedene Infusions-Protokolle genau vorausberechnet werden. Liponsäure steigert die durch Vitamin C induzierte Tumorzelltoxizität. Vitamin C ist bei Blutkonzentrationen, die durch orale Supplementation erreichbar sind, in der Lage, die Kolla-

gensynthese der Tumorzellen zu erhöhen. Vitamin C ist in Dosierungen bis 50 g pro Tag, langsam infundiert, nicht toxisch für Krebspatienten. Manche Krebspatienten hatten eine Komplettremission nach hochdosierter intravenöser Vitamin-C-Verabreichung. Vitamin-C-Konzentrationen, die die meisten Tumorzellen abtöten, werden nach Infusion von 30 g Vitamin C nicht erreicht. Remissionen bei Patienten, die mit dieser Vitamin-C-Dosis behandelt wurden, sind wahrscheinlich eher als Ergebnis der Funktion von Vitamin C als Biological Response Modifier aufgetreten als durch seine zytotoxischen Effekte.

## Literaturverzeichnis

1. Benade L, Howard T, Burk D: Synergistic killing of Ehrlich ascites carcinoma cells by ascorbate and 3-amino-1,2,4-triazole. *Oncology* 1969; 23: 33-43.
2. Maramag C, Menon M, Balaji KC, Reddy PG, Laxmanan S: Effect of vitamin C on prostate cancer cells in vitro: effect on cell number, viability, and DNA synthesis. *Prostate* 1997; 32: 188-95.
3. Riordan NH, et al: Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapeutic agent. *Med Hypoth* 1994; 9: 207-213.
4. Riordan HD, Jackson JA, Schultz M: Case study: High-dose intravenous vitamin C in the treatment of a patient with adenocarcinoma of the kidney. *J Orthomol Med* 1990; 5: 5-7.
5. Riordan HD, Jackson JA, Riordan NH, Schultz M: High-dose intravenous vitamin C in the treatment of a patient with renal cell carcinoma of the kidney. *J Orthomol Med* 1998; 13: 72-73.
6. Riordan N, Jackson JA, Riordan HD: Intravenous vitamin C in a terminal cancer patient. *J Orthomol Med* 1996; 11: 80-82.