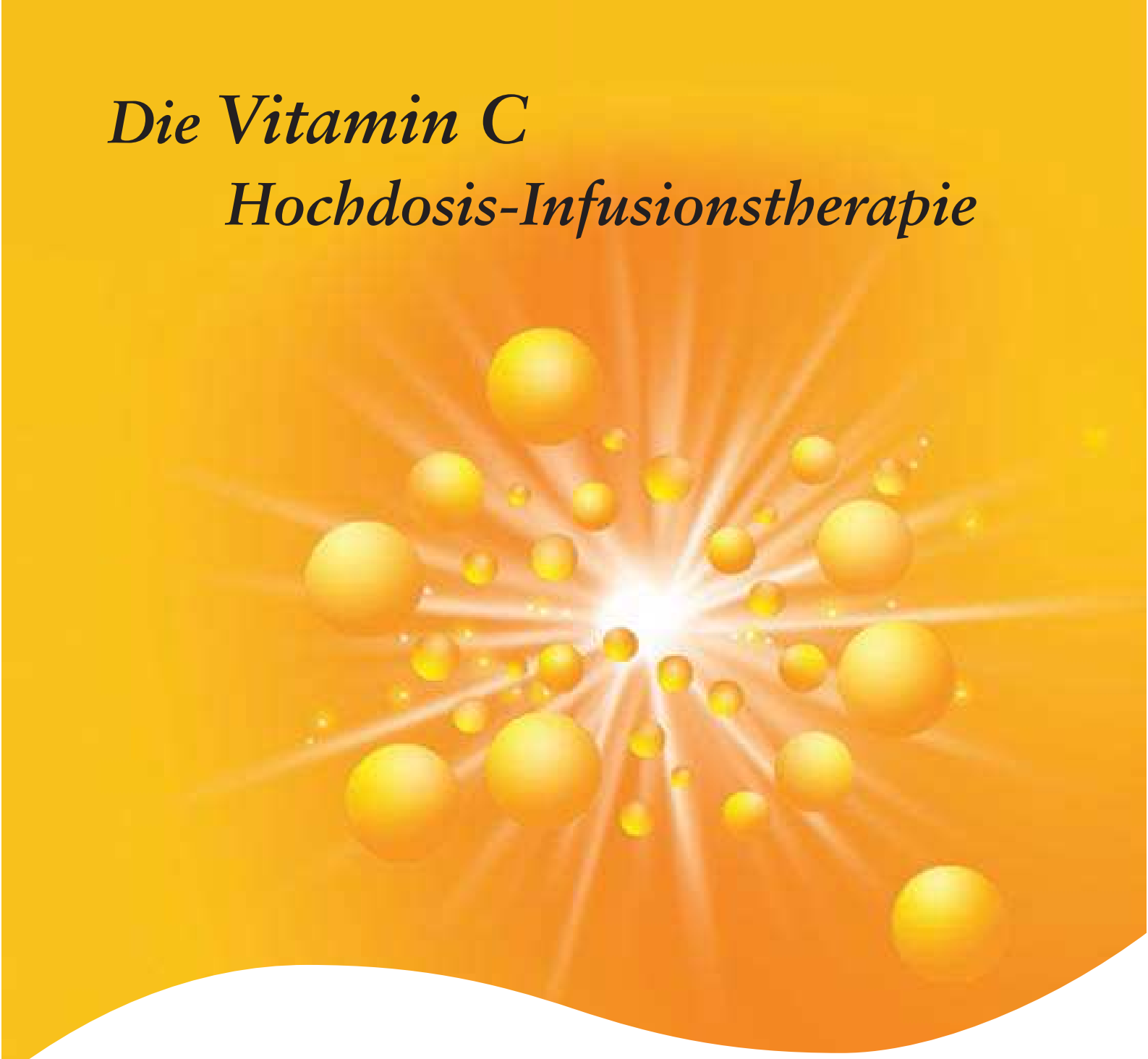
Die Vitamin C Hochdosis-Infusionstherapie



WISSENSCHAFTLICHE BELEGE

PASCOE
NATURMEDIZIN

Denken Sie auch an die Umwelt.
Papier ist eine wertvolle Ressource.
Diese und weitere Broschüren finden
Sie auch unter www.pascoe.de.

MIX
Papier aus verantwortungsvollen Quellen
FSC® C084253
FSC
www.fsc.org

Vitamin C
Hochdosis-Infusionstherapie

WISSENSCHAFTLICHE BELEGE

5. Auflage 2012
PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH
D-35383 Giessen
Tel. 0641/7960-0 · Fax 0641/7960-109
info@pascoe.de · www.pascoe.de

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der Vervielfältigung,
der fotomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung vorbehalten.

INHALT ..... **5 – 7**

1 RISIKO CHRONISCHER ENTZÜNDUNGEN! ..... **8 – 11**

2 EXPERTENKONFERENZ – SELF ..... **12 – 15**

3 ENTZÜNDUNG –
wichtiger pathophysiologischer Faktor chronischer Erkrankungen ..... **16 – 20**
3.1 Oxidativer Stress verursacht Komorbiditäten 20
3.2 Oxidativer Stress schwächt das Immunsystem 20

4 VITAMIN C –
essentieller Kofaktor vieler metabolischer Prozesse und physiologisches Antioxidans ..... **21 – 26**
4.1 Subklinische Vitamin-C-Mangelzustände sind keine Seltenheit ..... 24 – 26

5 VITAMIN C HAT PROPHYLAKTISCHE BEDEUTUNG ..... **27 – 28**

6 BIOVERFÜGBARKEIT:
Häufig sind parenterale Vitamin-C-Gaben erforderlich ..... **29 – 35**
6.1 Die orale Bioverfügbarkeit von Vitamin C ist begrenzt ..... 30 – 31
6.2 Parenterale Applikation ..... 32 – 33
6.3 Zelluläre Aufnahme ..... 34 – 35

7 VITAMIN-C-MANGEL UND OXIDATIVER STRESS –
sind für verschiedene Erkrankungen nachgewiesen ..... **36 – 89**
7.1 Entzündlich-rheumatische Erkrankungen 36
7.1.1 Vitamin C kann das kardiovaskuläre Risiko von RA-Patienten reduzieren 37
7.1.2 Vitamin C kann vor Knochenabbau und Osteoporose schützen 38

7.2 Entzündlich-allergische Atemwegserkrankungen ... 39
7.2.1 Asthma ... 39 – 40
7.2.2 Pollinosis ... 41 – 42
7.3 Entzündliche Hauterkrankungen: Atopische Dermatitis, Urtikaria und Psoriasis ... 43 – 46
7.4 Kardiovaskuläre Erkrankungen ... 47 – 51
7.5 Chronische Infektionserkrankungen ... 52 – 62
7.5.1 Bakterielle Infektionen ... 54
7.5.1.1 Chronische Sinusitis ... 54
7.5.1.2 Chronische Bronchitis ... 55 – 56
7.5.1.3 Borreliose ... 56
7.5.1.4 Harnwegsinfektionen ... 56
7.5.2 Virale Infektionen ... 56 – 62
7.5.2.1 HIV ... 57
7.5.2.2 Herpes Zoster ... 57 – 61
7.5.2.3 Hepatitis C ... 61 – 62
7.6 Wundheilung ... 63 – 64
7.7 Operationen, Traumen, Hämodialyse ... 64 – 66
7.8 Psychische und neurodegenerative Störungen ... 66 – 70
7.8.1 Depressionen und reduzierte Stresstoleranz ... 67 – 68
7.8.2 Burnout und Chronic-Fatigue-Syndrom ... 68 – 70
7.9 Krebs ... 70 – 89
7.9.1 Entzündung erhöht Krebsrisiko und -morbidität ... 71 – 72
7.9.2 Vitamin C ist als physiologisches Antioxidans ein entscheidender Faktor in der Krebsprävention ... 73
7.9.3 Vitamin-C-Infusionen verbessern die Lebensqualität ... 73 – 77
7.9.4 Könnte Vitamin C das Tumorwachstum und das Metastasenrisiko reduzieren? ... 78 – 89

8 THERAPIEKONZEPTE ... 90 – 95
8.1 Immunstimulation bei akuten und chronischen Infekten (nach Dr. Herget) ... 90
8.2 Adjuvante Therapie bei soliden Tumoren (nach Dr. Herget) ... 91
8.3 Behandlung von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (nach Dr. Herget) ... 92
8.4 Behandlung von akuten und chronischen Allergien (nach Dr. Herget) ... 93
8.5 Wundheilungsmanagement ... 94

9 DURCHFÜHRUNG EINER VITAMIN-C-INFUSION ... 95 – 97

10 HÄUFIG GESTELLTE FRAGEN ZU PASCORBIN® ... 98 – 120
10.1 Allgemein Wissenswertes über Vitamin C ... 100 – 102
10.2 Präparateinformation ... 102 – 103
10.3 Handling der Infusion ... 103 – 104
10.4 Beachtenswertes ... 105 – 108
10.5 Anwendungsbereiche ... 108 – 109
10.6 Wissenswertes ... 109 – 115
10.7 Kombinierbarkeit ... 116 – 119
10.8 Erstattung/Abrechnung ... 119 – 120

11 FACHINFORMATION PASCORBIN® ... 121 – 126

12 PRÄPARATEINFORMATION ... 127 – 134

13 LITERATURVERZEICHNIS ... 135 – 147

14 LITERATURVERZEICHNIS EXPERTENKONFERENZ ... 148 – 151

15 ABKÜRZUNGEN/AKRONYME ... 152

16 STICHWÖRTER ... 153

1 Risiko chronischer Entzündungen!

Entzündungen sind lebenswichtige Abwehrreaktionen des Organismus auf innere und äußere Reize. Am Ende einer adäquaten Entzündungsreaktion steht ein Heilungsprozess – so sollte es idealerweise sein.

Häufig kommt es jedoch zu einer Chronifizierung der anfänglichen Entzündung. In der Folge entstehen Gewebeschäden, die den entzündlichen Prozess weiter vorantreiben. Eine der Antriebskräfte chronischer Entzündungen ist oxidativer Stress. Dieser entsteht, wenn nicht genügend Antioxidantien zur Verfügung stehen, um reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS) abzufangen, bevor sie gesundes Gewebe schädigen. ROS werden von Entzündungszellen zur Beseitigung von Erregern produziert und stellen wichtige Entzündungspromotoren dar – dies ist eine physiologische und wichtige Abwehrreaktion des Immunsystems. Fehlen dem Organismus jedoch Antioxidantien, um überschüssige ROS abzufangen, entgleist die Entzündung – ein adäquater Entzündungsprozess, der zu einer Heilung führt, ist bei oxidativem Stress nicht möglich. Denn im Übermaß wirken ROS pro-inflammatorisch und verursachen Schäden an der Erbsubstanz, Lipiden und Proteinen.

Die zunehmende Belastung durch oxidativen Stress in den vergangenen Jahrzehnten und ein Mangel an Antioxidantien sind (mit)verantwortlich für die Zunahme chronisch entzündlicher Erkrankungen. Antioxidantien kommt heute eine hohe therapeutische Bedeutung zu. Vitamin C gehört zu den effektivsten physiologischen Antioxidantien in der Zelle, der Zellumgebung und im Blut und wird bei Entzündungen frühzeitig verbraucht.

Chronisch entzündliche Erkrankungen wie beispielsweise Arthritis, Allergien, Arteriosklerose, Tumore oder rezidivierende Infektionen sind nachweislich mit einem Vitamin-C-Mangel und oxidativem Stress verbunden (Lunec and Blake 1985; Shanmugasundaram, Kumar et al. 2001; Long, Maull et al. 2003; Frikke-Schmidt and Lykkesfeldt 2009).

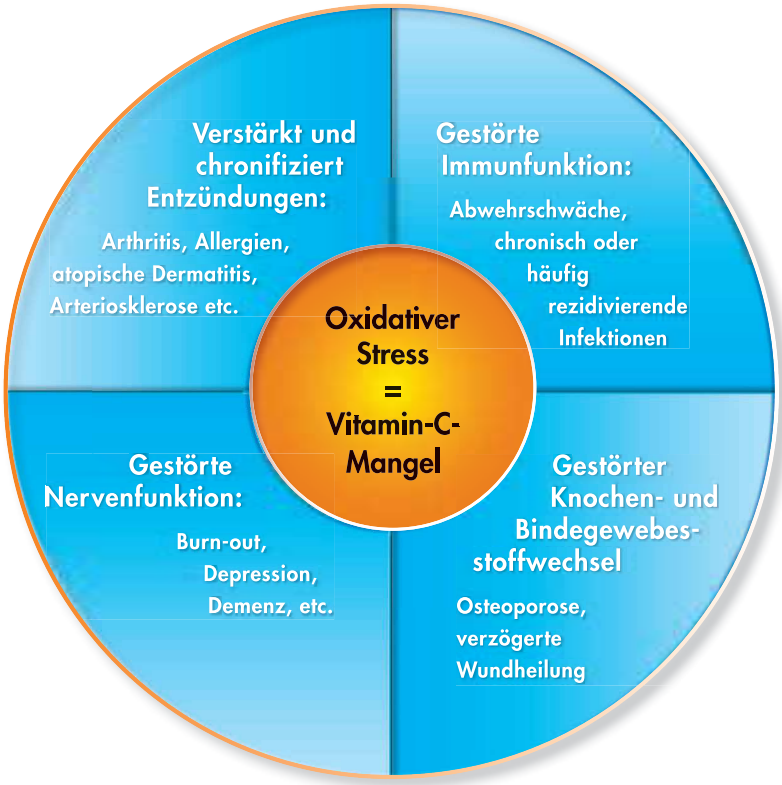


Abb. 1: *Vitamin C ist an vielen lebenswichtigen Stoffwechselschritten beteiligt und das effektivste physiologische Antioxidanz im Blut. Oxidativer Stress induziert einen Vitamin-C-Mangel, dies verstärkt die Entzündung und stört vor allem die Immun-, Nerven-, Knochen-, Haut- und Bindegewebefunktion.*

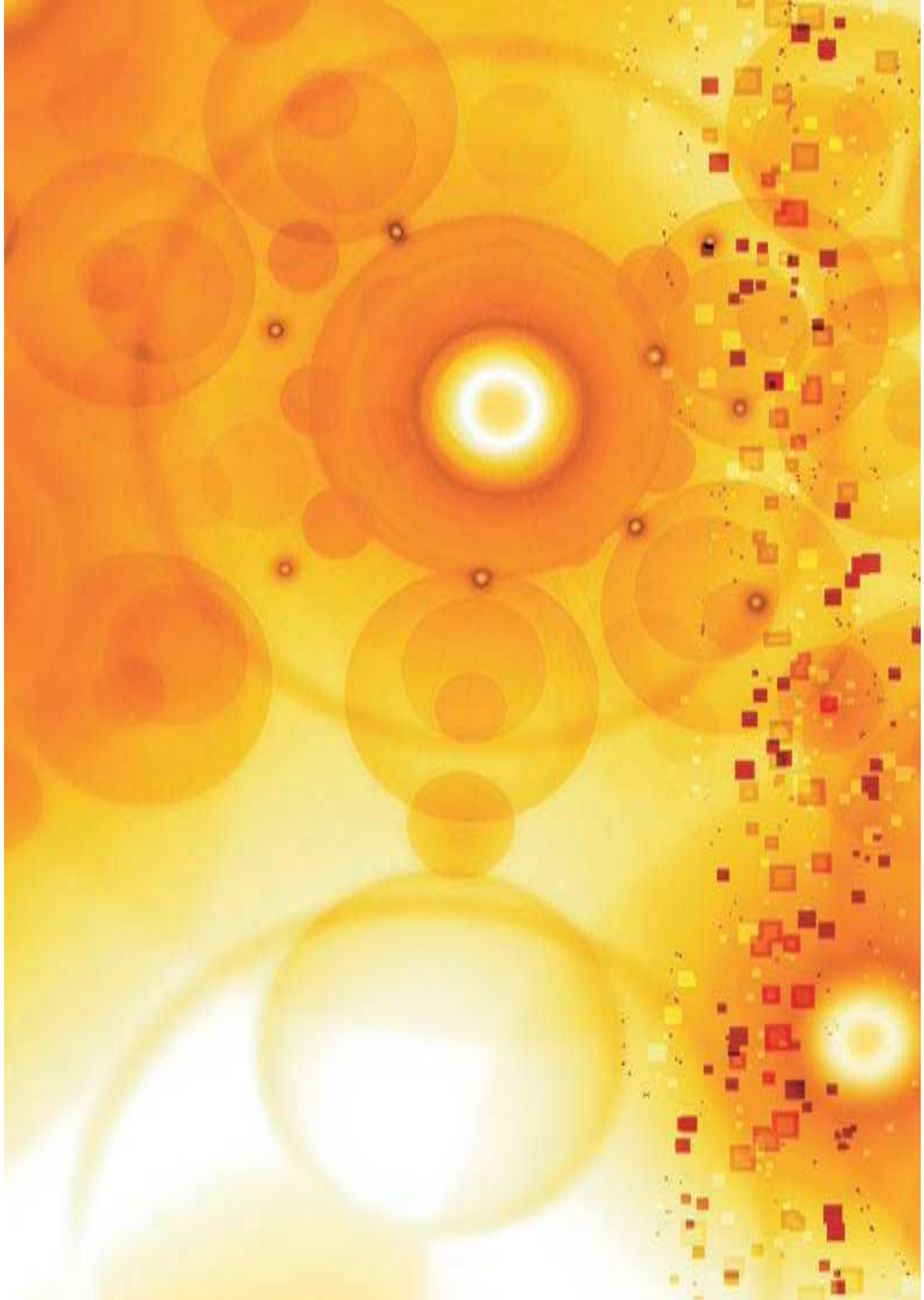
RISIKO CHRONISCHER ENTZÜNDUNGEN

Die Bekämpfung von oxidativem Stress und die Wiederherstellung physiologischer Vitamin-C-Blutspiegel gehören zu einem sinnvollen ganzheitlichem Therapiekonzept. Denn oxidativer Stress ist eine Hauptantriebskraft für Entzündungen und ein krankmachender Zustand, der für viele Komorbiditäten von Entzündungen (mit)verantwortlich ist:

- kardiovaskuläre Funktionsstörungen
- Wundheilungsstörungen
- Depressionen
- erhöhte Infektanfälligkeit
- Osteoporose

Diese Broschüre informiert...

- über die aktuelle internationale medizinische Studienlage
- über die Bedeutung einer schnellen und effektiven anti-oxidativen Therapie
  - Vitamin-C-Infusionen können Mangelzustände schnell und ohne Energie verbrauch beseitigen
  - Vitamin C ist insbesondere für Nerven-, Immun- und Wundheilungsfunktionen essentiell



EUROPÄISCHE LIGA
FÜR EIN SICHERES PATIENTEN-THERAPIE-
SELBSTMANAGEMENT e.V.

Prof. Dr. W.-D. Gerber, Kiel
Prof. Dr. D. Müller, Hamburg

Präambel

Akute und chronische Erkrankungen und die damit oft verbundene hohe Konzentration an reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS) können DNA, Lipide sowie Proteine schädigen. So spielen inflammatorische Prozesse und/oder ein reduziertes Redox-Potenzial eine entscheidende Rolle bei Entstehung, Verlauf und Prognose von z. B. Malignomen, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus, rheumatoider Arthritis, Asthma bronchiale und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Thesen

1. Progredient verlaufende entzündliche Erkrankungen gehen häufig mit einer unzureichenden antioxidativen Kapazität einher, die oft mit einem Vitamin C-Mangel [1, 2, 3, 38] verbunden ist.
2. Physiologische Plasma-Ascorbatspiegel von zumindest 0,9 mg/dl (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.) werden bei Gesunden durch eine ausgewogene Ernährung erreicht. Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen und Tumorerkrankungen wird dieser Wert weder durch Ernährungsmaßnahmen noch orale Vitamin C-Supplementierung erzielt [42, 43].
3. Experimentelle Studien zeigen, dass die antiinflammatorische Wirkung von Vitamin C 10-15 fach höhere Konzentrationen der physiologischen Werte erfordert [4, 5, 6].
4. Zum Schutz des Endothels sind pharmakodynamisch wirksame Vitamin C-Plasma-Konzentrationen von 15-40 mg/dl notwendig [8, 9, 11].
5. Aufgrund der limitierten oralen Bioverfügbarkeit [3, 7, 12, 13, 14, 15, 16] sind für eine antiinflammatorische Therapie Infusionen mit hoher Vitamin C-Dosis (7,5-15 g; entsprechend 100-200 mg/kg Körpergewicht) erforderlich [17].

6. In der Akut- und auch in der Langzeitbehandlung sind hoch dosierte Vitamin C-Infusionen gut verträglich [39, 40, 41, 44].
7. Experimentelle Untersuchungen und Kasuistiken zeigen, dass Vitamin C in hoher Dosis tumortoxisch wirkt [18, 19, 20, 21, 22, 23,29] und die Tumormasse reduzieren kann [20, 22, 24, 25, 26].
8. Die Hochdosis-Infusionstherapie verbessert in der adjuvanten und palliativen Tumortherapie die Lebensqualität [27, 28, 31, 41]. Krankheitssymptome und therapiebedingte Nebenwirkungen wie u. a. Übelkeit, Appetitverlust, Müdigkeit (Fatigue), Depressionen, Schlafstörungen, Schwindel und Blutungsneigungen werden gelindert [33].
9. Perioperative Vitamin C-Hochdosis-Infusionen können das postoperative Infektionsrisiko (Sepsis/SIRS/MOV) reduzieren [32].
10. In der onkologischen Nachsorge und im Intervall von Chemo- und Strahlentherapie haben Hochdosis-Vitamin C-Infusionen einen günstigen Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil [31, 33, 34].
11. In präklinischen Modellen wurde dokumentiert, dass Vitamin C die Wirkung bestimmter Standard-Chemotherapeutika verstärkt. Geprüft wurden beispielsweise Doxorubicin, Cisplatin, Paclitaxel, Dacarbazine, 5-Fluorouracil, Bleomycin und Gemcitabin [35, 36, 37].

Diese Thesen werden inhaltlich getragen von:





Prof. Dr. André-Michael Beer

Chefarzt der Abteilung für Naturheilkunde,
Klinik Blankenstein, Hattingen,
Leiter des Lehrbereichs Naturheilkunde und
Präventivmedizin Ruhr-Universität Bochum





Prof. Dr. Karin Kraft

Lehrstuhl für Naturheilkunde,
Klinik und Poliklinik für
Innere Medizin der Universität Rostock



Prof. Dr. Leo Auerbach

Leitung der Ambulanz für gutartige Brusterkrankungen in der Abteilung für Spezielle Gynäkologie AKH Wien, Stationsführender OA der Universitätsfrauenklinik, Brustgesundheitszentrum, Medizinische Universität Wien



Prof. Dr. Frank Czubayko

Toxikologe & Pharmakologe, Pharmakologisches Institut, Philipps-Universität, Marburg



Prof. Dr. Dr. Ulrich Borchard

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf



Prof. Dr. Jörg Schulz

Geriater, Präsident der Internationalen Gesellschaft für Präventivmedizin, Berlin



PD Dr. Harald Matthes

Ärztlicher Leiter des Gemeinschaftskrankenhauses Havelhöhe, Berlin



Prof. Dr. Dieter Müller

Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



Prof. Dr. Karl R. Aigner

Medizinischer Direktor des Medias Klinikums, Privatklinik für onkologische Chirurgie, Burghausen



Prof. Dr. Burkhard Weisser

Direktor des Instituts für Sport und Sportwissenschaften (ISS), Christian-Albrechts-Universität, Kiel

Resümee

Experimentelle und klinische Untersuchungen konnten für Vitamin C in hoher Dosis eine gute Wirkung und Wirksamkeit bei verschiedenen Tumorentitäten sowie bei akuten und chronisch entzündlichen Erkrankungen zeigen. Vitamin C-Hochdosis-Infusionen mit dem Arzneimittel PASCORBIN® 7,5 g können sicher und nebenwirkungsarm eingesetzt werden.

3 Entzündung – wichtiger pathophysiologischer Faktor chronischer Erkrankungen

In den vergangenen Jahren konnte bewiesen werden, dass chronische Entzündungen in der Ätiologie und Pathophysiologie vieler Erkrankungen eine Schlüsselrolle spielen (Kelly 1998; Bengmark 2004). Gleichzeitig wächst die Erkenntnis, dass chronische Entzündungen Folge und Ursache von oxidativem Stress sind. Reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS) sind wichtige Entzündungspromotoren, die im Zuge der Entzündungsreaktion von Makrophagen und Neutrophilen freigesetzt werden.

Extrazellulär attackieren und beseitigen sie direkt beschädigte Zellen und Infektionserreger und schaffen hierdurch die Voraussetzung für notwendige Reparaturprozesse. Intrazellulär induzieren sie redoxsensitive Signalwege und somit die Bildung vieler Entzündungsmediatoren.

ROS verursachen und verstärken auf diese Weise Entzündung, Ödeme, Leukozyteninfiltration, Schleimproduktion und Schmerz (Abb. 2). Übersteigt die entzündungsvermittelte ROS-Generierung die antioxidative Kapazität des Organismus, schädigt sie gesundes Gewebe und verstärkt dadurch die Entzündung. Diese aktivierte Entzündung setzt erneut ROS frei, erschöpft schließlich die antioxidative Kapazität und setzt einen Teufelskreis aus Gewebeschädigung und Entzündung in Gang.

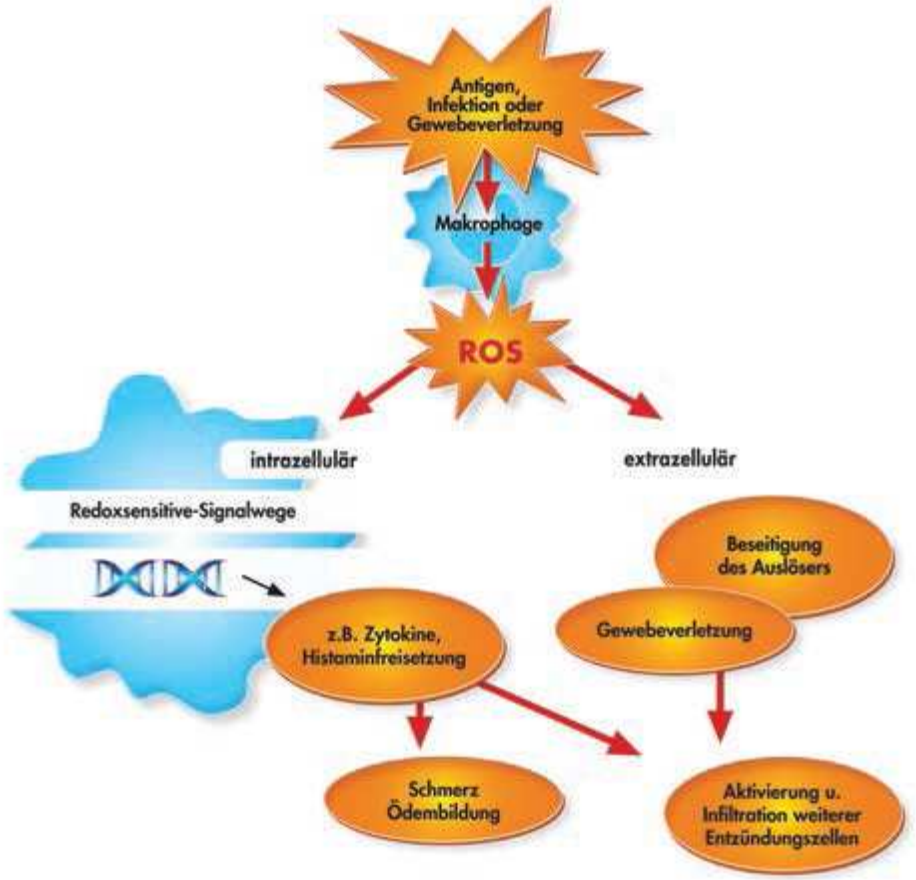


Abb. 2: ***Entzündung:*** *Pro-oxidativ = pro-entzündlich. ROS sind wichtige Entzündungsmediatoren, die extrazellulär den Entzündungsauslöser beseitigen und intrazellulär pro-entzündliche Prozesse aktivieren. Bei unzureichender antioxidativer Kapazität verursachen ROS durch Gewebeverletzung und Zytokininduktion eine anhaltende Infiltration von Entzündungszellen und somit eine Chronifizierung der Entzündung.*

Die Ursache für zu hohe ROS-Konzentrationen muss nicht primär eine Entzündung sein. Auch eine exogen bedingte ROS-Belastung (z. B. durch Bestrahlung, Chemotherapie, Zigaretten, Alkohol, Umweltbelastung) reduziert die antioxidative Kapazität und vermittelt durch das resultierende pro-oxidative Milieu pro-entzündliche Prozesse.

Bei den genannten Beispielen sind ROS primär für oxidativen Stress verantwortlich – unabhängig davon, ob sie endogen oder exogen generiert wurden – da sie die antioxidative Kapazität erschöpfen. Der auslösende primäre Faktor für oxidativen Stress kann jedoch auch eine bereits vorliegende reduzierte antioxidative Kapazität sein, beispielsweise durch eine anhaltende unzureichende Vitaminzufuhr (dauerhaft unausgewogene Ernährung, z.B. Fast Food) oder durch eine mangelhafte Resorption (Abb. 3).

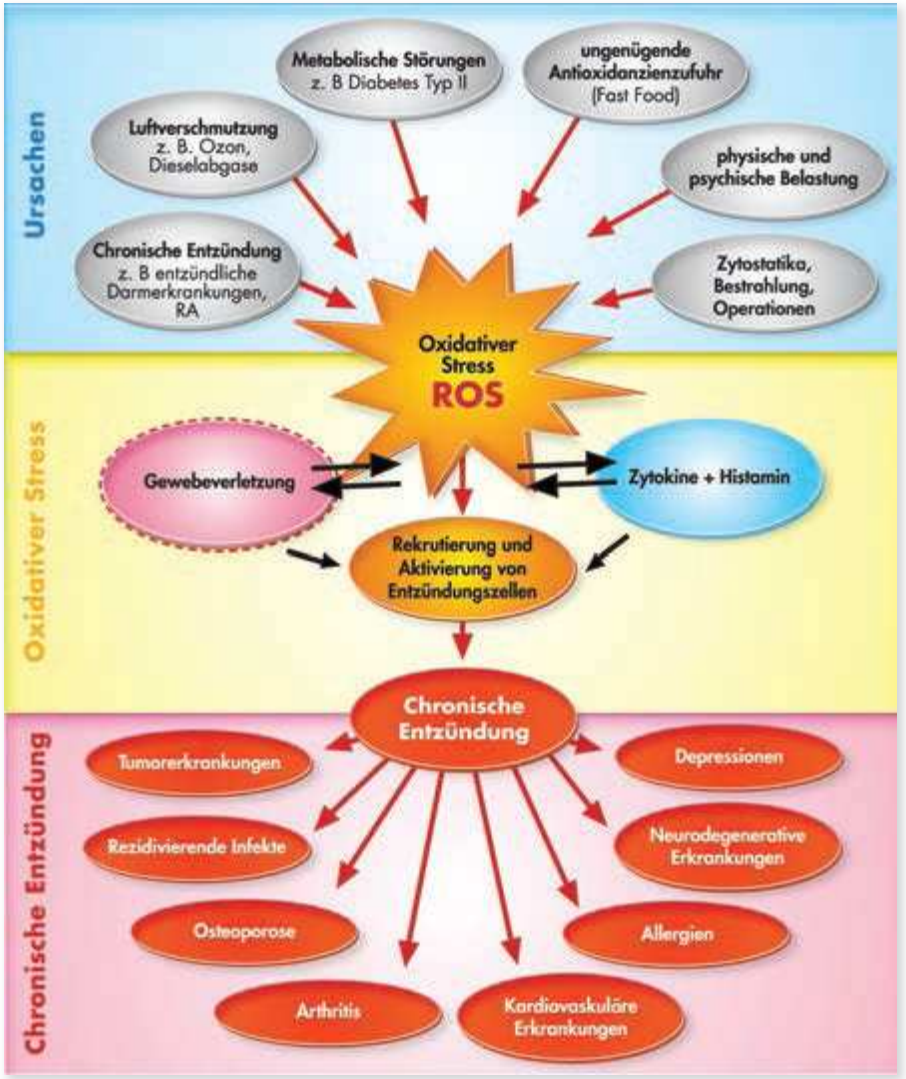


Abb. 3: ***Oxidativer Stress verursacht chronische Entzündungen.*** *Exogen und endogen verursachter oxidativer Stress ist eine bedeutende Antriebskraft chronischer Entzündungen und somit ein Schlüsselfaktor in der Ätiologie und Pathophysiologie zahlreicher Erkrankungen. (RA= Rheumatoide Arthritis)*

3.1 Oxidativer Stress verursacht Komorbiditäten

Unabhängig von seiner Ursache unterhält systemischer oxidativer Stress ein pro-entzündliches Milieu, das sich klinisch vor allem in Funktionsstörungen des vaskulären Endothels manifestiert. Dieses ist ein wichtiges Angriffsziel proinflammatorischer Zytokine und besonders empfindlich gegenüber oxidativem Stress. Eine Dysfunktion des Endothels verursacht Bluthochdruck und Arteriosklerose. Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören neben Depressionen und Osteoporose zu häufig beobachteten Komorbiditäten bei chronisch-entzündlichen Rheuma-, Darm- und Hauterkrankungen.
Immer mehr Studien belegen, dass oxidativer Stress und inflammatorische Prozesse an degenerativen Erkrankungen des Gehirns, Depressionen und Osteoporose beteiligt sind. Unbestritten ist, dass psychischer Stress oxidativen Stress noch verstärkt und den Verlauf vieler Erkrankungen verschlechtert. Oxidativer Stress und Entzündungen sind mittlerweile für eine Vielzahl häufiger Erkrankungen nachgewiesen und pathophysiologisch von großer Bedeutung (Abb. 3).

3.2 Oxidativer Stress schwächt das Immunsystem

Oxidativer Stress ist charakteristisch für rezidivierende oder chronische Infekte. Jede Infektion verbraucht Vitamin C und es kommt zu einer kontinuierlichen Reduktion der Vitamin-C-Reserven und zu oxidativem Stress – beides führt zu einer Funktionsschwäche des Immunsystems. Die Folge: Eine reduzierte Abwehrlage mit erhöhter Infektanfälligkeit. Entzündungen und oxidativer Stress bieten zudem ein gutes Milieu für neoplastische Veränderungen und wirken sich negativ auf die Überlebensprognose von Krebspatienten aus.

ENTZÜNDUNGEN

- **ROS** sind wichtige **Entzündungsmediatoren**
- **Antioxidantien** sind für **adäquate Reaktionen auf Entzündungen** essentiell
- **Oxidativer Stress** ist **Hauptantriebskraft** für **chronische Entzündungen**
- **Oxidativer Stress bewirkt Vitamin-C-Mangel**
- **Vitamin C** parenteral und hoch dosiert **wirkt anti-entzündlich**

4 Vitamin C – essentieller Kofaktor vieler metabolischer Prozesse und physiologisches Antioxidans

Vitamin C, auch Ascorbat genannt, ist ein essentieller wasserlöslicher Mikronährstoff. Aufgrund eines Enzymdefektes der L-Gulonolaktonoxidase, ist der menschliche Organismus nicht mehr in der Lage, Vitamin C zu synthetisieren. Die meisten Tiere, bis auf Primaten, Meerschweinchen, einige Vögel und Fische, bilden Vitamin C in der Leber aus Glukose. Unter Stressbedingungen erhöhen sie ihre Vitamin-C-Produktion, die ohnehin einem Vielfachen der empfohlenen Zufuhrmenge für den Menschen entspricht (Abb. 4).

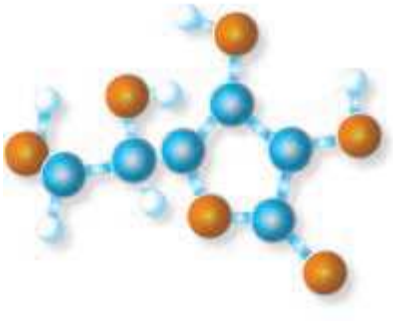


Abb. 4: Vitamin C

- Vitamin C = Ascorbinsäure = Anti-Skorbut-Säure
- Essentieller Mikronährstoff
- Wasserlöslich
- Aktive Resorption
- Vitamin-C-Synthese bei Tieren sehr viel höher als die von der DGE empfohlenen Zufuhrmengen für den Menschen
  -> extrem höhere Vitamin-C-Gewebespiegel bei Tieren
- Tiere erhöhen ihre Vitamin-C-Synthese unter experimentellen Stressbedingungen auf ca. 200mg/kg Körpergewicht

Durch seine Funktion als Elektronendonator ist Ascorbat Kofaktor vieler biochemischer Reaktionen (Abb. 5). Hierzu gehören unter anderem entgiftende Reaktionsabläufe der Leber (Hydroxylierungsreaktionen des Cytochrom-P-450-Systems), die Biosynthese bestimmter Neurotransmitter (z. B. Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin) und vieler neuroendokriner Peptide.

Des Weiteren ist Ascorbat essentieller Ko-Faktor in der Biosynthese von Kollagen (z. B. wichtig in der Wundheilung), im Katabolismus bestimmter Aminosäuren (z. B. Tyrosin) und in der Biosynthese von Carnitin, welches von entscheidender Bedeutung im Lipidmetabolismus und somit in der Energiebereitstellung ist. Vitamin C hemmt die Bildung von hepatotoxischen und kanzerogenen Nitrosaminen aus Nahrungsnitrit und sekundären Aminen.

Als starkes Reduktionsäquivalent verbessert Ascorbat die gastrointestinale Eisenresorption. Darüber hinaus gehört Vitamin C zu den effektivsten Radikalfängern und bietet Schutz vor oxidativem Stress. Als Antioxidans spielt es eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des Redoxpotentials in den extra- und intrazellulären Räumen und ermöglicht so lebenswichtige Bedingungen für den Zellstoffwechsel.

Auch bei zusätzlichem oxidativen Stress, wie beispielsweise bei chronischen Entzündungsreaktionen, fungiert Ascorbat als effektiver Radikalfänger. Besonders eindrucksvoll ist das Abfangen von ROS intravasal zu beobachten. Von allen getesteten physiologischen Antioxidantien schützt Vitamin C die Plasmabestandteile und das Gefäßendothel am effektivsten vor Lididperoxidation (Polidori and Mecocci 2002; Polidori, Mecocci et al. 2004).

Diese vielfältige antioxidative Funktion, die nahezu alle Bereiche des Organismus einschließt, und die Tatsache, dass es sich um einen natürlich vorkommenden Mikronährstoff handelt, erklären das therapeutische Potential von Vitamin C im Kampf gegen oxidativen Stress.

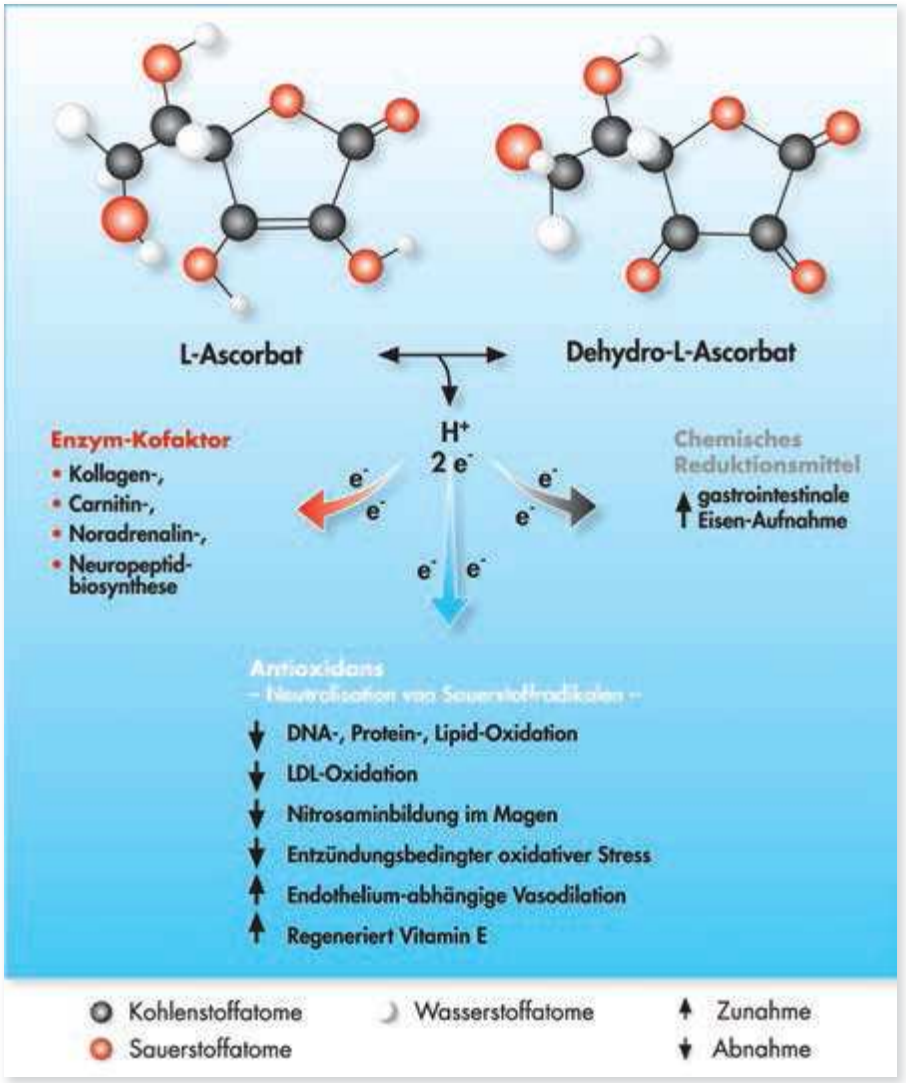


Abb. 5: ***Biologische Funktionen von Vitamin C.*** *Ascorbat ist Kofaktor vieler enzymatischer Reaktionen und eines der wichtigsten physiologischen Antioxidatien (in Anlehnung an Levine, Rumsey et al. 1999).*

4.1 Subklinische Vitamin-C-Mangelzustände sind keine Seltenheit

Bei lokalem oxidativem Stress reagiert Ascorbat mit ROS und wird zu Dehydroascorbat oxidiert, welches schnell über Glucose-Transporter in die Zelle aufgenommen wird. Hier wird Dehydroascorbat mit Hilfe von Glutathion wieder zu Ascorbat reduziert. Eine akute „physiologische" Entzündung führt demzufolge zu einer Zunahme des intrazellulären Ascorbates (Nualart, Rivas et al. 2003). So akkumuliert Ascorbat im entzündeten Gewebe zu Lasten der systemischen Ascorbatspiegel. Bei chronischen Entzündungen nimmt die Kapazität der Ascorbat-Regeneration ab. Dehydroascorbat wird metabolisiert und nicht wieder zu Ascorbat umgewandelt. Die Folge ist ein systemisches Vitamin-C-Defizit und oxidativer Stress bei vielen Erkrankungen. Da Blut- und Gewebespiegel eng korrelieren, spiegelt sich die Vitamin-C-Mangelversorgung des Organismus in defizitären Plasmakonzentrationen wieder. Offensichtliche klinische Mangelsymptome, die unter dem Begriff Skorbut zusammengefasst werden, treten erst bei Vitamin-C-Plasmaspiegeln unterhalb von 0,18mg/dl (0,01 mM) auf. Häufig verkannt werden jedoch subklinische Vitamin-C-Mangelzustände, die für viele chronische Erkrankungen nachgewiesen (Abb.6 ; Tab. 1) und ursächlich für die Chronifizierung von Entzündungen und Funktionsstörungen mitverantwortlich sind.
Subklinische Vitamin-C-Mangelsituationen manifestieren sich insbesondere durch

(1) kardiovaskuläre Funktionsstörungen,

(2) Wundheilungsstörungen,

(3) reduzierte Stresstoleranz, Depressionen und

(4) gestörte Immunfunktionen mit erhöhter Infektanfälligkeit.

Subklinische Vitamin-C-Mangelzustände sind keine Seltenheit. Die NHANES-III-Studie stellte fest, dass 10 % der untersuchten US-Amerikaner an einer ernsten Unterversorgung (<0,01 m M) und 15-20 % an einer subklinischen (0,01-0,03 mM) Unterversorgung leiden – insgesamt also ein Drittel der Bevölkerung. Die sozioökonomische Situation hat häufig Einfluss auf eine gesundheitsbewusste Ernährung. Eine schottische Untersuchung beobachtet, dass Menschen mit

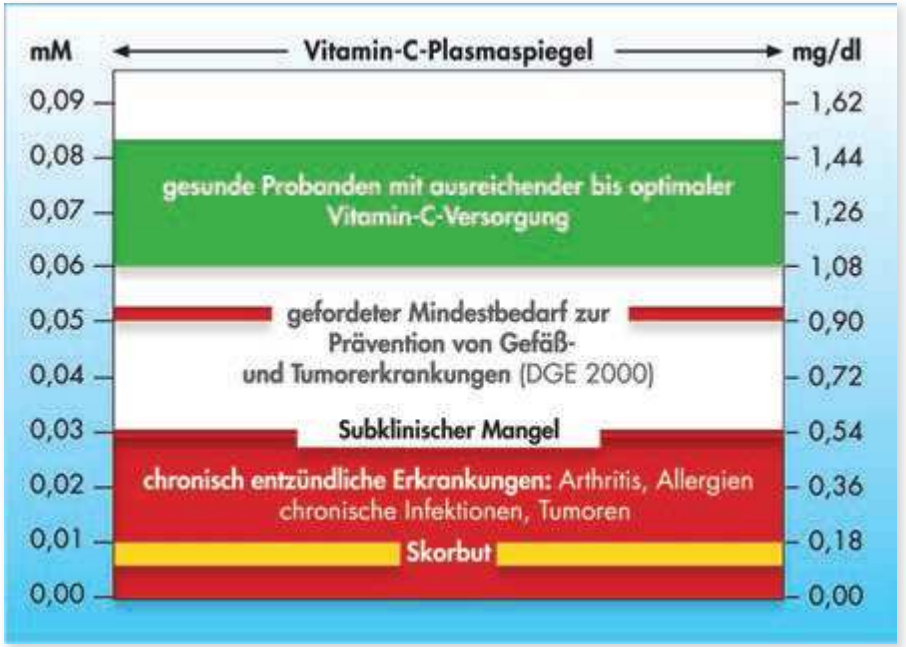


Abb. 6: *Vitamin-C-Plasmaspiegel bei Gesunden und unterschiedlichen Patientengruppen.*

einem niedrigen sozioökonomischen Status wesentlich häufiger Vitamin-C-Mangelsituationen erfahren : 44 % wiesen Vitamin-C-Blutspiegel unter 0,02 mM und 20 % unter 0,01 mM auf (Frikke-Schmidt and Lykkesfeldt 2009).
Eine erst kürzlich publizierte kanadische Studie zeigt, dass subklinische Vitamin-C-Mangelzustände und sogar Skorbut selbst unter jungen Nichtrauchern keine Seltenheit sind. Bestimmt wurden in der Zeit von 2004 bis 2008 die Vitamin-C-Blutspiegel von knapp 1000 Nichtrauchern im Alter von 20-29 Jahren (Universitätscampus). Jeder Dritte zeigte einen subklinischen Vitamin-C-Mangel (< 0,03 mM, d.h. < 0,5mg/dl) und jeder Siebte sogar defizitäre Werte unterhalb der Skorbutgrenze (<0,01 mM, d.h. < 0,2 mg/dl). Dabei korrelierte der Mangel

mit Übergewicht, Bluthochdruck und Entzündungsparametern (Cahill, Corey et al. 2009). Die Gründe für diese Unterversorgung sind sicherlich vielfältig - entscheidend werden allerdings eine vitaminarme Ernährung (FastFood) und die Zunahme chronisch metabolischer und entzündlicher Erkrankungen sein.

	Durchschnittliche Ascorbatkonzentration			Literatur bei PASCOE
	[mM]	[µM]	[mg/dl]	
Gesunde Probanden	0,061	62 – 70	1,1 – 1,23	Schorah 1996, Lunec 1985
Mindestbedarf zur Prävention von Gefäß- und Tumorerkrankungen	> 0,05	> 51	> 0,9	DGE 2000
Patienten	**Durchschnittliche Ascorbatkonzentration**			**Literatur bei PASCOE**
	[mM]	[µM]	[mg/dl]	
Auf Intensivstation	0,01	11	0,19	Schorah 1996
Mit Diabetes mellitus Typ II	0,04	34	0,6	Chen, Rajaram 2005
Arthritis	0,06	27	0,48	Lunec 1985
Chronischentzündlichen Darmerkrankungen	0,02	17	0,3	Fernandez-Banares, Abad-Lacruz 1989
Pankreatitis	0,03	32	0,57	Du 2003
Osteoporose	0,03	30	0,53	Maggio 2003
Pneumonie	0,03	30	0,53	Bakaev and Duntau 2004
Trauma, Infektion	0,06	6	0,11	Long, Maull 2003
Fortgeschrittenen Tumorerkrankungen	< 0,01 (30%) 0,01– 0,02 (40%)	< 11 (30 %) 11– 22 (40 %)	< 0,19 0,19 – 0,38	Mayland 2005

Tab. 1: *Vergleich der Ascorbat-Plasmakonzentration bei gesunden Probanden und unterschiedlichen Patientengruppen.*

5 Vitamin C hat prophylaktische Bedeutung

Eine ständig zunehmende Anzahl epidemiologischer Studien zeigt den prophylaktischen Wert einer adäquaten dietätischen Vitamin-C-Aufnahme. Hier sind vor allem die Ergebnisse der EPIC-Studie zu nennen, die 2001 in der Zeitschrift „The Lancet" publiziert wurden. Die Daten von fast 20.000 Männern und Frauen zeigen, dass eine Steigerung der Vitamin-C-Blutwerte um 0,02 mM (0,35 mg/dl) eine 20 %-ige Reduktion der Mortalität mit sich brachte (Khaw, Bingham et al. 2001) (Abb. 7). Heute ist allgemein anerkannt, dass subklinische Vitamin-C-Defizite die Langzeitgesundheit negativ beeinflussen.

Ein deutsches Konsensuspapier empfiehlt deshalb präventive Vitamin-C-Plasmaspiegel ≥ 0,9 mg/dl zur Verringerung des Arteriosklerose- und Krebsrisikos (DGE 2000). Die von der DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung) empfohlene Vitamin-C-Tagesdosis von 100 mg bezieht sich ausschließlich auf Gesunde. Ein Mehrbedarf bei Erkrankungen, die mit der Generierung von ROS einhergehen, ist unbestritten. Er ist beim gegenwärtigen Stand der Erkenntnis laut DGE nur noch nicht genau bezifferbar.

Betrachtet man die Ergebnisse der EPIC-Studie im Kontext der Empfehlungen des deutschen Konsensus-Papiers und der Vitamin-C-Blutspiegel bei chronisch entzündlichen Erkrankungen, wird eines deutlich:

Patienten mit chronischen Entzündungen fehlen im Blut mindestens 0,4 mg/dl Vitamin C – die Menge, die laut Norfolk-Studie das Mortalitätsrisiko signifikant senkt.

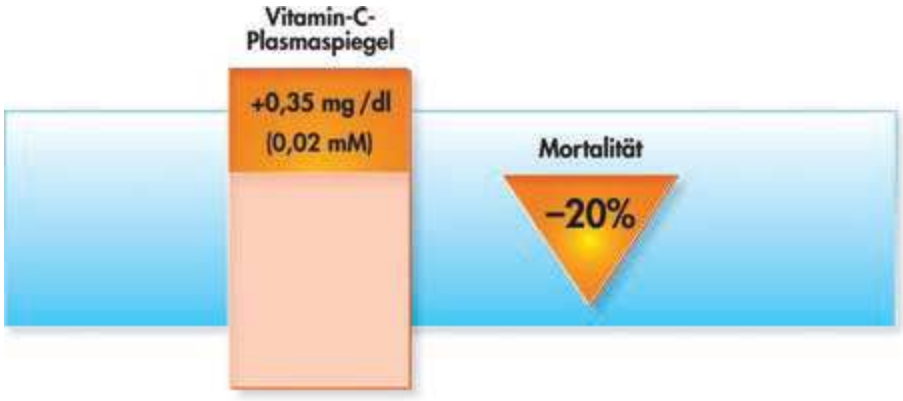


Abb. 7: *EPIC-Studie: Eine Erhöhung der Vitamin-C-Plasmaspiegel um 0,35 mg/dl kann die Mortalität um 20 % reduzieren (Khaw, Bingham et al. 2001).*

6 Bioverfügbarkeit: Häufig sind parenterale Vitamin-C-Gaben erforderlich

Anders als im prophylaktischen Bereich sind für die wirkungsvolle Behandlung von Erkrankungen, die mit Entzündungen und oxidativem Stress einhergehen, hohe Vitamin-C-Konzentrationen im Blut erforderlich. Die parenterale Applikation von Vitamin C kann die Blutspiegel schnell und ohne Energieverbrauch wiederherstellen. Bei akuten systemischen Entzündungen wie schweren Traumen, Sepsis und akuter Pankreatitis hat sich in Humanstudien gezeigt, dass parenterale Vitamin-C-Gaben im Grammbereich zur Normalisierung drastisch reduzierter Blutascorbatspiegel und zur Reduzierung proinflammatorischer Zytokinspiegel erforderlich sind (Du, Yuan et al. 2003; Long, Maull et al. 2003).

Am Beispiel der endothelialen Dysfunktion wird ebenfalls deutlich, dass häufig parenterale Vitamin-C-Gaben zur wirkungsvollen Bekämpfung von oxidativem Stress erforderlich sind. Entzündung und oxidativer Stress beeinträchtigen die Entspannungsfähigkeit der Blutgefäße - die Folge ist Bluthochdruck. Während orale Vitamin-C-Gaben die Endothelfunktion nicht verbesserten, konnte parenteral verabreichtes Vitamin C die Endothelfunktion bei Rauchern, Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und Arteriosklerose akut wieder herstellen (Ting, Timimi et al. 1996; Ting, Timimi et al. 1997; Sherman, Keaney et al. 2000; Chen, Karne et al. 2006). Die dosisabhängige anti-inflammatorische Wirkung von parenteralem hoch dosiertem Vitamin C wurde auch in experimentellen In-vivo-Studien bestätigt (Sakai, Hirano et al. 1999).

Das Ausmaß von oxidativem Stress bei Erkrankungen oder Regulationsstörungen ist noch nicht quantifizierbar. Somit ist auch der jeweilige Vitamin-C-Mehrbedarf bislang noch nicht genau bezifferbar. Vitamin C kann als hydrophiles Antioxidans parenteral in hohen Dosierungen appliziert werden und so wirkungsvoll oxidativen Stress bekämpfen, ohne dass es im Organismus akkumuliert.

6.1 Die orale Bioverfügbarkeit von Vitamin C ist begrenzt

Der Mensch hat die Fähigkeit verloren, Vitamin C in der Leber aus Glucose aufzubauen (Enzymdefekt der L-Gulonolactonoxidase).

Die Aufnahme aus der Nahrung erfolgt unter Energieverbrauch durch spezielle Na^+-abhängige Transportmoleküle (SVCT1 und SVCT2), die vor allem im Duodenum und proximalen Jejunum lokalisiert sind und aufgrund ihrer Anzahl und Aktivität die Vitamin-C-Aufnahme limitieren (Wang, Mackenzie et al. 2000; MacDonald, Thumser et al. 2002) (Abb.8).

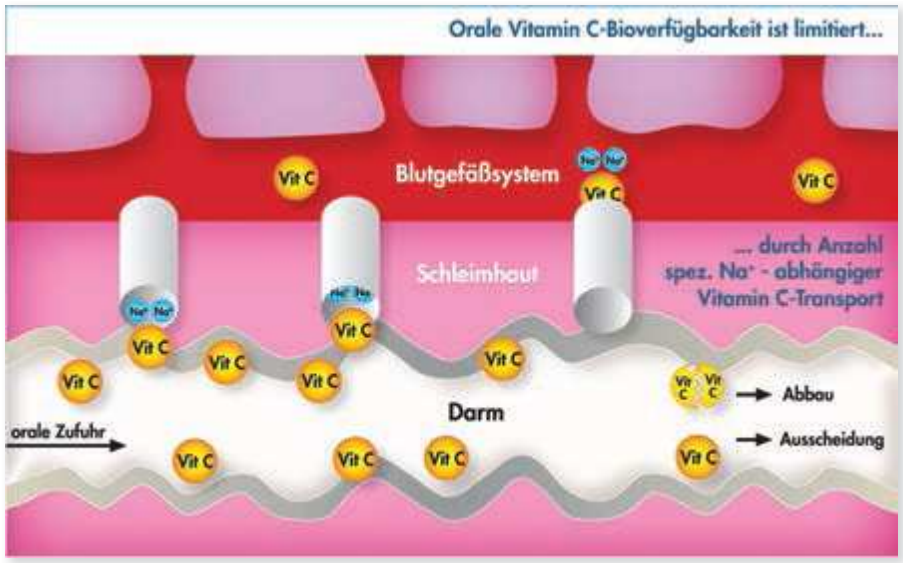


Abb. 8: *Vitamin C wird im Darm aktiv und Na^+-abhängig durch spezielle Transporter aufgenommen. Die Resorptionsquote sinkt mit steigender Einzeldosis und erreicht eine Sättigung.*

Orale Vitamin-C-Gaben von 200 mg sind optimal, da hier die Bioverfügbarkeit unter steady-state-Bedingungen bei 100 % liegt. 200 mg-Gaben können mehrfach am Tag erfolgen. Bei Dosen über einem Gramm werden jedoch weniger als 50 % resorbiert (Levine, Rumsey et al. 1999). Der nicht resorbierte Anteil wird von der Dickdarmflora teilweise zu organischen Säuren und CO_2 abgebaut. Eine Sättigung des Plasmas erfolgt durch tägliche Einnahme von einem Gramm Vitamin C. Die Plasmaspiegel pendeln sich dann auf einen konstanten Spiegel von ca. 0,08 mM ein (staedy state). Eine Zufuhr von 200 mg täglich produziert bereits eine 80 %ige Plasmasättigung (Levine, Rumsey et al. 1999). Grund hierfür ist die renale Clearanceschwelle bei ca. 0,06 mM (1 mg/dl). Vitamin C geht direkt ins Primärfiltrat und nur wenn die Vitamin-C-Blutspiegel unter die Clearanceschwelle von 0,06mM sinken findet eine energieabhängige Wiederaufnahme von Ascorbat aus dem renalen Primärfiltrat statt. Dies bedeutet, dass die enterale Vitamin-C-Resorption, die ohnehin begrenzt ist, immer wieder durch die renale Ausscheidung quasi „überholt" wird. Es ist allerdings möglich, durch extrem hohe orale Dosierungen die Blutspiegel in einem gewissen Bereich anzuheben. So wurde beispielsweise bei Tumorpatienten beobachtet, dass die wiederholte Zufuhr von extrem hohen oralen Dosierungen von 6-mal täglich 3 g Vitamin C, die Blutspiegel auf 0,22 mM (3,9 mg/dl) anheben konnte (Padayatty, Sun et al. 2004). Allerdings liegen diese Werte immer noch erheblich unter den Vitamin-C-Plasmaspiegeln die parenteral zu erzielen sind (Abb. 9).

- **VITAMIN C**
  Essentieller Mikronährstoff mit besonderer biologischer Relevanz für
  - **Immunsystem**
  - **Nervensystem**
  - **Knochen**
- **Wichtigstes physiologisches Antioxidans**
- Hohe **anti-entzündliche Plasmaspiegel** sind nur **parenteral** erzielbar

6.2 Parenterale Applikation

Die parenterale Applikation führt im Vergleich zur oralen, aufgrund der 100 % Bioverfügbarkeit, zu wesentlich höheren Vitamin-C-Blutspiegeln. Darüber hinaus bietet sie gegenüber der oralen Applikation den Vorteil, dass sie keine Energie verbraucht und im Akutfall sehr schnell wirkt.

Während die Vitamin-C-Blutspiegel nach hochdosierter oraler Einnahme eine Sättigung bei maximal 0,22 mM erfahren, können sie durch die Infusion von 7,5 g Vitamin C auf über 2 mM (40mg/dl) ansteigen. Bei Verdoppelung der parenteral applizierten Vitamin-C-Menge auf 15 g, verdoppeln sich die Blutspiegel ebenfalls (Abb. 9).

Diese hohen Blutspiegel sind allerdings nur eine begrenzte Zeit aufrecht zu erhalten, denn auch das parenteral zugeführte Vitamin C unterliegt der renalen Clearance. Bei Gesunden liegt die Halbwertszeit im Blut bei ca. 1,5 bis 2,5 Stunden.

Bei Erkrankungen mit oxidativem Stress sind für therapeutische Erfolge jedoch Vitamin-C-Plasmakonzentrationen im millimolaren Bereich – auch wenn sie nur kurzfristig aufrechtzuerhalten sind – **erforderlich, wie sie nur mittels intravenöser Infusion zu erzielen sind.**

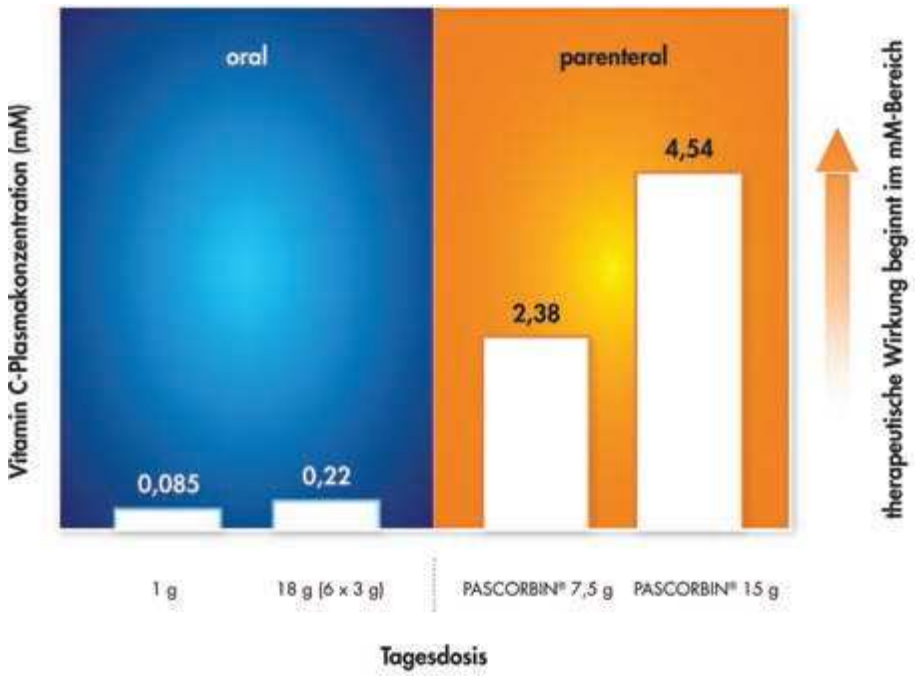


Abb. 9: *Maximale Vitamin-C-Blutspiegel nach oraler (blau) und parenteraler (orange) Gabe.*

6.3 Zelluläre Aufnahme

Die zelluläre Ascorbataufnahme erfolgt sowohl im Gewebe als auch im Darmlumen energieabhängig durch den gleichen spezifischen Natrium-abhängigen Ascorbattransporter SVCT 1 oder 2 (Wang, Mackenzie et al. 2000).

Die Fähigkeit eines Gewebes zur Ascorbataufnahme ist abhängig von der zellulären Konzentration dieser Transporter (Welch, Wang et al. 1995), die je nach Gewebetyp variiert. So akkumulieren beispielsweise Immun-und Nervenzellen extrem hohe Vitamin-C-Mengen (Abb. 15).

Ein zusätzlicher Transportmechanismus ist die Aufnahme von oxidiertem Ascorbat (Dehydroascorbat) via Glukosetransporter (GLUTs) (Rumsey, Kwon et al. 1997). Dies ist ein schnellerer Prozess als die aktive Aufnahme von Ascorbat und ermöglicht die Glutathion-abhängige Regeneration innerhalb der Zelle.

Vor allem in Phasen mit erhöhtem oxidativen Stress, wenn große Mengen Dehydroascorbat generiert werden, ist dieser Prozess von Bedeutung (Nualart, Rivas et al. 2003). Er spielt auch bei der selektiven tumortoxischen Wirkung von Vitamin C eine wichtige Rolle (siehe Kapitel 7.9).

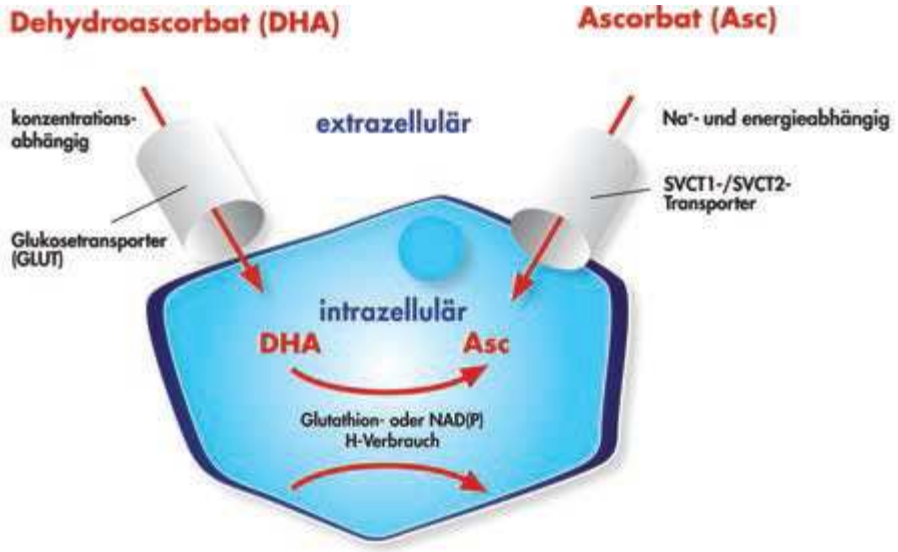


Abb. 10: Zelluläre Vitamin-C-Aufnahme. *Ascorbat wird energie- und natriumabhängig via SVCT1 oder 2-Transporter aufgenommen. Dehydroascorbat gelangt vor allem bei oxidativem Stress über Glukosetransporter (GLUT´s) in die Zelle und wird intrazellulär enzymatisch oder spontan unter Glutathion- oder NAD(P)H-verbrauch zu Ascorbat recycelt.*

7 Vitamin-C-Mangel und oxidativer Stress sind für verschiedene Erkrankungen nachgewiesen

7.1 Entzündlich-rheumatische Erkrankungen

Oxidativer Stress ist eine wichtige pathophysiologische Komponente in der Ätiologie rheumatischer Erkrankungen. Vitamin C und andere Antioxidantien reduzieren das Risiko für Rheumatoide Arthritis (RA) erheblich (Cerhan, Saag et al. 2003). Personen, die täglich weniger als 55,7 mg Vitamin C aufnehmen, haben im Vergleich zu Probanden, die das Doppelte konsumierten, ein über 3-fach gesteigertes Arthritisrisiko (Pattison, Silman et al. 2004). RA-Patienten leiden durch chronische Entzündungen an oxidativem Stress, der zu stark defizitären Vitamin-C-Konzentrationen in Entzündungszellen und im Plasma führt (Lunec and Blake 1985; Johnston, Martin et al. 1992; Maurice, Nakamura et al. 1997; Jaswal, Mehta et al. 2003; Kamanli, Naziroglu et al. 2004; Baskol, Demir et al. 2005; Remans, van Oosterhout et al. 2005).

Bereits bei juveniler rheumatoider Arthritis wird ein signifikanter Verlust der antioxidativen Kapazität und oxidativer Stress beobachtet (Ashour, Salem et al. 2000). Interventionsstudien zeigen, dass eine erhöhte orale Antioxidantienaufnahme keinen klinischen Effekt hat, obwohl die Antioxidantienspiegel von RA-Patienten negativ mit der Schwere der Erkrankung korrelieren (Hagfors, Leanderson et al. 2003; Jaswal, Mehta et al. 2003). Das lässt vermuten, dass höhere Dosen von Antioxidantien wie Vitamin C notwendig sind, um therapeutische Erfolge zu erzielen. Im Arthritis-Tiermodell reduziert hoch dosiertes parenterales Vitamin C die Entzündung deutlich und wirkt schmerzlindernd (Davis, Rosenthal et al. 1990; Sakai, Hirano et al. 1999). Fallberichte in der Literatur berichten über Einsparmöglichkeiten von Schmerzmitteln und Kortikoiden durch parenterales Vitamin C (Gröber 2002).

„Vitamin C reduziert das oxidative Milieu des entzündeten Gewebes“

Prof. Dr. G. Uhlenbruck, Direktor Institut für Immunbiologie, Köln

7.1.1 Vitamin C kann das kardiovaskuläre Risiko von RA-Patienten reduzieren

RA-Patienten leiden unter einer chronisch-systemischen Entzündung, die durch oxidativen Stress vorangetrieben wird. Hierin wird mittlerweile einer der Gründe für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko dieser Patientengruppe gesehen (del Rincon, Williams et al. 2001; Maradit-Kremers, Crowson et al. 2005; Maradit-Kremers, Nicola et al. 2005). Ergebnisse aus Bevölkerungsstudien verdeutlichen, dass erhöhte Entzündungsmarker, unabhängig von traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, mit einem signifikanten zusätzlichen Risiko für kardiovaskulär bedingten Tod bei RA-Patienten einhergehen (Maradit-Kremers, Crowson et al. 2005; Maradit-Kremers, Nicola et al. 2005).

Somit beeinflussen oxidativer Stress und entzündliche Prozesse direkt die kardiovaskuläre Gesundheit von RA-Patienten. Der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus ist sehr wahrscheinlich eine endotheliale Dysfunktion, die bei RA-Patienten bereits nachgewiesen wurde (Dessein, Joffe et al. 2005; Sattar and McInnes 2005). Der Nutzen von parenteralem hochdosierten Vitamin C auf die endothiale Funktion wird unter dem Kapitel 7.4 „Kardiovaskuläre Erkrankungen“ beschrieben.

ENTZÜNDLICHES RHEUMA

- **Vitamin C reduziert** das **Risiko**
- **Oxidativer Stress** und **Vitamin-C-Defizit** sind **nachgewiesen**
- **Hoch dosiertes Vitamin C** wirkt **anti-entzündlich**
- **Oxidativer Stress** und **Vitamin-C-Mangel** sind für **Komorbiditäten** wie **Gefäßerkrankungen, Osteoporose** und **Depressionen** mitverantwortlich



7.1.2 Vitamin C kann vor Knochenabbau und Osteoporose schützen

Bei RA-Patienten macht sich bereits nach einigen Jahren eine gelenknahe Osteoporose bemerkbar, die häufig durch die langfristige Einnahme von Medikamenten, wie z. B. Glukokortikoiden, verstärkt werden kann.

Oxidativer Stress ist ein wichtiger pathophysiologischer Faktor in der Osteoporoseentwicklung (Basu, Michaelsson et al. 2001), denn ROS stimulieren direkt und indirekt über eine TNF-α-Aktivierung die Osteoklastenaktivität und hiermit den Knochenabbau (Lean, Davies et al. 2003).

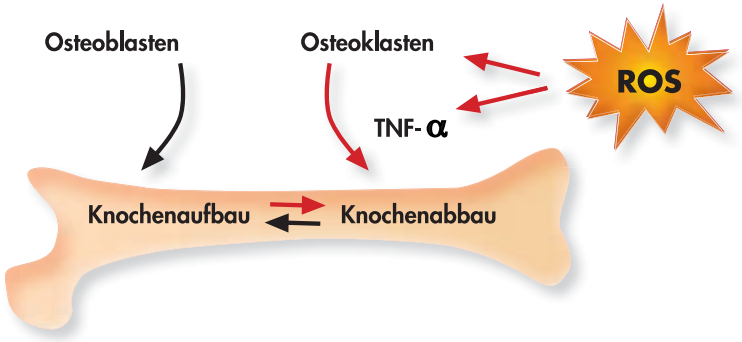


Abb.11: Oxidativer Stress induziert Knochenabbau. *ROS aktivieren direkt und über TNF-α die Osteoklasten und damit den Knochenabbau.*

Oxidativer Stress führt zu einem Vitamin-C-Mangel, der auch bei Osteoporose nachgewiesen ist (Maggio, Barabani et al. 2003). Da Vitamin C essentieller Kofaktor der Kollagen- und Calcitoninsynthese ist (Schaafsma, de Vries et al. 2001), verhindert ein Vitamin-C-Mangel einen effizienten Knochenaufbau. Experimentell stellen parenterale Vitamin-C-Gaben die antioxidative Kapazität schnell wieder her und schützen so vor Knochenabbau (Lean, Davies et al. 2003). Zudem zeigt Vitamin C einen dosisabhängigen positiven Effekt auf die Knochendichte (Hall and Greendale 1998; Ilich, Brownbill et al. 2003). So konnte bereits bei Osteoarthritis gezeigt werden, dass eine langfristige gute Vitamin-C-Versorgung die Progression verzögert (McAlindon, Jacques et al. 1996).

7.2 Entzündlich-allergische Atemwegserkrankungen

Oxidativer Stress ist ein wichtiger pathophysiologischer Faktor bei allen Entzündungen des Respirationstraktes, so auch bei allergischem Asthma und allergischer Rhinitis. Daher wird die Behandlung mit Antioxidantien als Option in der Behandlung von allergischen Atemwegserkrankungen angesehen (Bowler and Crapo 2002; Bowler, Velsor et al. 2003; Bowler 2004).

7.2.1 Asthma

Oxidativer Stress und reduzierte Vitamin-C-Plasmaspiegel sind bei Asthma nachgewiesen und sind nicht durch orale Vitamin-C-Gaben, wie sie üblicherweise prophylaktisch eingenommen werden (ca. 200 mg), korrigierbar (Aderele, Ette et al. 1985; Kalayci, Besler et al. 2000; Vural and Uzun 2000; Shanmugasundaram, Kumar et al. 2001). Dass oxidativer Stress den Krankheitsverlauf erheblich beeinträchtigt, belegen klinische Studien, die eine Abnahme der Lungenfunktion, erhöhte IgE-Spiegel und einen Anstieg mucinhaltiger Zellen im Atemwegsepithel als Folge erhöhter ROS-Konzentrationen beobachten (Shanmugasundaram, Kumar et al. 2001).

• Niesen
• Nasale Sekretion
• Lungenfunktion
• Hyperreaktivität
• Hohe IgG- und IgE-Spiegel
• Histamin- und Zytokinfreisetzung
• Eosinophileninfiltration
• Mucinhaltige Zellen und Mucinsekretion
• Körpereigene Cortisolfreisetzung

Tab. 2: *Symptome und Reaktionen, die durch ROS ausgelöst bzw. negativ beeinflusst werden (Shanmugasundaram, Kumar et al. 2001).*

Es ist anzunehmen, dass Asthmatiker von einer gezielten Antioxidantien-Therapie profitieren. Bereits nachgewiesen wurde, dass höhere Vitamin-C-Blutspiegel mit einer verbesserten Lungenfunktion einhergehen (Pearson, Britton et al. 2005) und dass mittels Vitamin C bei Asthmatikern Kortikoide eingespart werden können (Fogarty, Lewis et al. 2006).

Da in Einzelfällen bei Patienten mit bekannten Atemwegsbeschwerden (wie z. B. obstruktive und restriktive Bronchial- und Pulmonalerkrankungen) bei hochdosierter parenteraler Vitamin-C-Gabe (ab 7,5 g) akute Dyspnoen beobachtet wurden, wird empfohlen die Behandlung dieser Patienten mit niedrigen Dosierungen zu beginnen (s. Fachinformation S. 94).

7.2.2 Pollinosis

Bei einer Pollinosis wird der oxidative Stress in den Atemwegen nicht nur durch Immun- und Entzündungszellen induziert, sondern auch durch die Pollenpartikel selbst. Aktuelle Studien zeigen, dass fast alle Pollenarten ein ROS-bildendes Enzym, die NADPH-Oxidase, besitzen, das die Schleimhäute zusätzlich reizt und somit den allergischen Prozess intensiviert (Boldogh, Bacsi et al. 2005) (Abb. 12).

Diese Erkenntnis eröffnet neue Therapieoptionen: Eine gezielte Verbesserung der antioxidativen Kapazität bei Atopikern im Frühjahr könnte Inzidenz und Schwere von Allergien reduzieren. Durch oxidativen Stress verursachte defizitäre Vitamin-C-Spiegel erhöhen zudem die Histaminanflutung.

Diese kann durch pharmakologische Vitamin-C-Gaben dosisabhängig wieder gesenkt werden (Johnston, Martin et al. 1992).

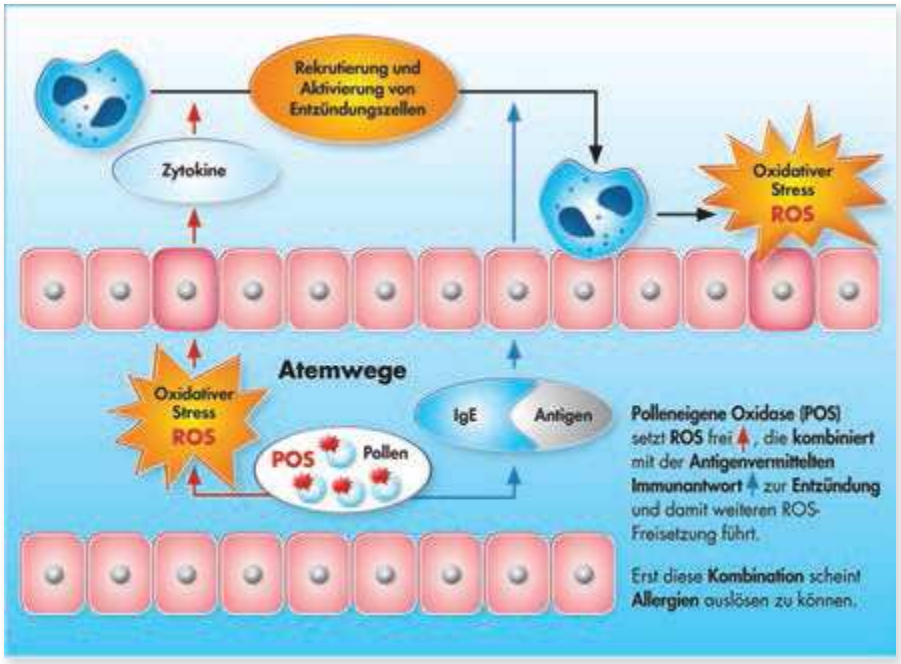


Abb. 12: ***Pollinosis: Doppelter ROS-Angriff auf die Schleimhäute.***
Polleneigene Oxidase (POS) produziert ROS, die kombiniert mit der antigenvermittelten Immunantwort zur Entzündung und damit zur weiteren ROS-Freisetzung führt. Erst diese Kombination scheint Allergien auszulösen.

7.3 Entzündliche Hauterkrankungen: Atopische Dermatitis, Urtikaria und Psoriasis

Oxidativer Stress ist ein kritischer Faktor in der Ätiologie und Pathophysiologie allergischer und entzündlicher Hauterkrankungen wie atopischer Dermatitis (AD), Urtikaria und Psoriasis (Tsuboi, Kouda et al. 1998; Omata, Tsukahara et al. 2001; Okayama 2005).

Mittlerweile kann gut belegt werden, dass zunehmende Umweltbelastung und die damit verbundene Schädigung der Sperrfunktion des Stratum corneum durch ROS ursächlich für die Zunahme der AD sowie deren Therapieresistenz in industrialisierten Gebieten verantwortlich ist (Niwa, Sumi et al. 2003).

ROS-vermittelte Proteinschäden des Stratum corneum korrelieren mit der Schwere der Erkrankung, insbesondere bei chronischen Verlaufsformen und bei akuten Krankheitsexazerbationen (z. B. eitrigen Hautinfektionen)(Omata, Tsukahara et al. 2001; Tsukahara, Shibata et al. 2003). Oxidative Schäden bei entzündlichen Hauterkrankungen bleiben häufig, wie im Falle von Psoriasispatienten, nicht auf die Haut begrenzt; auch Erythrozyten und Plasmabestandteile sind betroffen (Rocha-Pereira, Santos-Silva et al. 2004).

Vitamin C ist für die Barrierefunktion der Haut essentiell (Boxman, Kempenaar et al. 2002). Patienten mit AD und Psoriasis zeigen deutlich reduzierte kutane Vitamin-C-Spiegel (Leveque, Robin et al. 2003; Leveque, Robin et al. 2004). Bei ROS-Exposition (z. B. erhöhte Ozonwerte) reduziert sich die Vitamin-C-Konzentration in der obersten Hautschicht um mehr als die Hälfte (Thiele, Traber et al. 1997).

Während sich die Spiegel an fettlöslichen Antioxidantien wie Vitamin E und Ubichinon relativ schnell normalisieren (innerhalb von 24 Stunden nach UV-Exposition), sind für die Wiederherstellung der wasserlöslichen Antioxidantien Vitamin C und Glutathion dagegen 70 bzw. 120 Stunden notwendig (Shindo, Witt et al. 1994). Eine funktionsfähige Hautbarriere, die Schutz vor Infektionen gewährleistet, und der optimale Ablauf von Reparaturprozessen setzen Neuro-

Immun-Interaktionen voraus. Vitamin C ist essentieller Kofaktor biochemischer Nerven- und Immunfunktionen und schützt diese Zellen vor oxidativem Stress, dem sie aufgrund ihrer Stoffwechselfunktion in besonders hohem Maße ausgesetzt sind. Nerven- und Immunzellen verfügen daher über die höchsten Vitamin-C-Konzentrationen (Abb. 15).

Die Wiederherstellung physiologischer Vitamin-C-Spiegel ist folglich Voraussetzung für den Erfolg dermatologischer Heilungsprozesse, da sie für Infektprophylaxe und Wundheilung entscheidend sind.



Abb. 13: ***Oxidativer Stress bewirkt Teufelskreis bei Neurodermitis.*** *Oxidativer Stress und defizitäre Vitamin-C-Spiegel führen bei Neurodermitis durch Gewebeschäden, Nerven- und Immunstörungen zum Verlust der Hautbarriere sowie Hautinfektionen, die ihrerseits einen Teufelskreis von weiter ansteigendem oxidativem Stress verursachen.*

Mikronährstoffe	Empfohlene Tagesdosis
Vitamin C	**Oral:** 1–5 g/d (plus Quercetin) **Akut:** 7,5–15g i. v. 1–2 x /Wo.
Vitamin E	200–800 I. E.
Vitamin A	5000–25000 I. E.
β-Carotin	15–60 mg
Zink	15–45 mg (z. B. Zink-Histidin)
Selen	100–200 µg
Calcium	500–1000 mg
Gamma-Linolsäure	**Kinder (1–12 J.):** 150–300 mg **Erwachsene:** 400–1000 mg
Omega-3-Fettsäuren	2,5–6 g (auch topisch in Form von Cremes und Salben)

Tab. 3: *Therapieempfehlungen bei Neurodermitis.*
Quelle. Gröber, U. Orthomolekulare Medizin, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S. 264 (2002)

ALLERGIEN

- **Oxidativer Stress zerstört Immunbarriere** von Haut und Schleimhaut
- **Vitamin C** ist für die **Barrierefunktion essentiell**
- **ROS** sind für **Auslösung** und zahlenmäßige Zunahme **allergischer Erkrankungen (mit)verantwortlich**
- **Vitamin-C-Mangel** ist **nachgewiesen**
- **Vitamin C** wirkt **antientzündlich, senkt Histaminspiegel** und könnte **Kortikoide einsparen**

7.4 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Ursache der meisten Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist Arteriosklerose. Das Tückische der Arteriosklerose ist ihr unbemerktes Voranschreiten über Jahrzehnte hinweg – Symptome werden oft erst dann bemerkt, wenn Gefäße bereits zu 2/3 verschlossen sind. Ausgelöst wird Arteriosklerose durch eine Funktionsstörung der Gefäßinnenwand, die sogenannte endotheliale Dysfunktion. Es ist ein multifaktorielles Geschehen – ein ganz zentraler Punkt ist allerdings der Mangel des Botenstoffes Stickstoffmonoxid (NO).

Kardiovaskuläre Erkrankungen kommen bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen wesentlich häufiger vor. Entzündungen produzieren oxidativen Stress, der ursächlich für Arteriosklerose verantwortlich ist. Oxidativer Stress schädigt die Gefäße und verbraucht kontinuierlich körpereigene Antioxidanzien – es kommt beispielsweise zu einer chronischen Mangelversorgung mit Vitamin C. Vitamin C ist jedoch ausschlaggebend für gesunde Gefäße (Abb.14):

- Vitamin C schützt vor oxidativem Stress
- Vitamin C erhöht die Bioverfügbarkeit an NO
- Vitamin C ist wichtig für den Lipidstoffwechsel

Experimentelle Studien beweisen, dass ein anhaltender subklinischer Vitamin-C-Mangel pro-atherogen wirkt: Eine Unterversorgung mit Vitamin C stört den Lipidstoffwechsel und die Endothelfunktion.

Vitamin C ist wichtig für den Abbau von Cholesterin in Gallensäure und für die Carnitinsynthese. Ohne Carnitin können langkettige Fettsäuren nicht in die Mitochondrien aufgenommen werden. Unzureichende Vitamin-C-Spiegel erhöhen so Cholesterin und LDL. Für die Endothelfunktion ist Vitamin C essentiell, da es die Bioverfügbareit des Botenstoffes NO erhöht. Es unterstützt die NO-Bildung und schützt fertiges NO vor Oxidation (Frikke-Schmidt and Lykkesfeldt 2009).

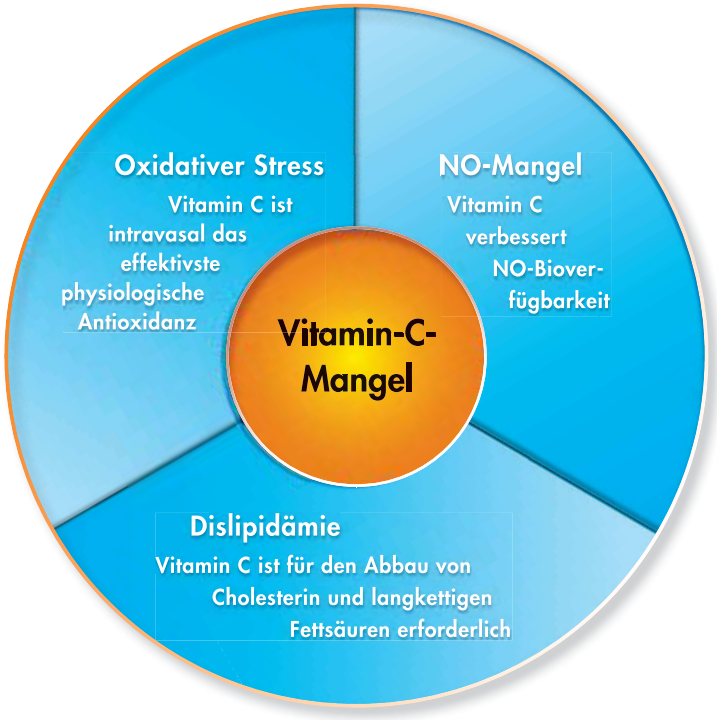


Abb. 14: *Ein Vitamin-C-Mangel wirkt pro-atherogen.*

NO entspannt unsere Gefäße und schützt vor Arteriosklerose und Thrombose. Die gefäßerweiternde Wirkung von NO ist von „Nitrosprays" bekannt, die beispielsweise akut bei Angina pectoris angewendet werden. NO veranlasst die glatte Gefäßmuskulatur zu entspannen – der Körper atmet auf.

Die Durchblutung wird gesteigert und der Blutdruck fällt. Zudem schützt NO vor schädigenden Interaktionen zwischen Immunzellen und der Gefäßinnenwand. Es reduziert die Proliferation und das Einwandern glatter Muskelzellen in das

Gefäßlumen und hemmt die Aggregation von Thrombozyten. NO schützt also vor arteriosklerotischen Veränderungen und einer übermäßigen Blutgerinnung.

Die Bioverfügbarkeit von NO wird durch oxidativen Stress d. h. ein Zuviel an reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS), massiv gestört:

1. **Direkte Zerstörung:** ROS oxidieren NO zu Peroxinitrit, das stark gefäßtoxisch ist.
2. **Hemmung der enzymatischen NO-Bildung:** Oxidativer Stress zerstört den notwendigen Co-Faktor Tetrahydrobiopterin (BH_4), ohne den kein NO gebildet werden kann. Darüber hinaus führt er zur Anflutung des Hemmstoffes ADMA (Asymmetrisches Dimethylarginin), der die NO-Bildung direkt stört.

Bei NO-Mangel kann folglich die endothel-abhängige Vasodilatation, die unter physiologischer Kontrolle steht, nicht vermittelt werden, und es kommt zu Bluthochdruck. Wie entscheidend die Blutdruckkontrolle im Hinblick auf die Lebenserwartung ist, zeigt die Auswertung der Framingham-Studie:
Patienten mit einem oberen Blutdruckwert von 120 oder weniger leben im Vergleich zu Personen mit Werten von 140 und mehr im Durchschnitt fünf Jahre länger (Franco, Peeters et al. 2005). Aktuell gibt es jedoch keine pharmakologische Therapie zur direkten Behandlung der endothelialen Dysfunktion.

Vitamin C als effektivstes, physiologisches, intravasales Antioxidans schützt die Gefäßinnenwand, Blutfette und NO vor Oxidation (Polidori, Mecocci et al. 2004) (Sherman, Keaney et al. 2000). Vitamin C fördert die Bildung von NO durch Stabilisierung des Kofaktors BH_4, da dieser sehr oxidationsempfindlich ist. Wird BH_4 oxidiert, kann er nicht mehr an die NO-Synthase binden. Diese bildet ohne BH_4 anstelle von NO reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS) und verschärft so die pro-oxidative Situation.

Im Gegensatz zu anderen biologischen Antioxidantien kann parenteral verabreichtes Vitamin C bei vielen Personen-/Patientengruppen eine gestörte Vasodilatation wieder herstellen. Wissenschaftler sehen vor allem ein therapeutisches

Potential bei Älteren. Altersbedingte Elastizitätsverluste der größeren Arterien und Durchblutungsstörungen der Extremitäten können bei Frauen und Männern durch parenterales Vitamin C reduziert werden. Frauen mit Östrogenmangel in der Postmenopause leiden im Vergleich zu Frauen vor der Menopause unter erhöhten Markern für oxidativen Stress, einer schlechteren Durchblutung der Beine und einem um knapp 40 % reduzierten Leitwert der Gefäße. Parenterales Vitamin C verbessert bei diesen Frauen die Durchblutung erheblich.

Auch Männer leiden mit zunehmendem Alter stark unter oxidativem Stress. Bei ansonsten gesunden älteren Männern sinkt im Vergleich zu Jüngeren der Blutfluss und der Leitwert in den Beingefäßen wie bei Frauen stark ab. Vitamin C i.v. kann bei Männern die Durchblutung nicht nur signifikant verbessern, sondern nahezu wiederherstellen (Moreau, Gavin et al. 2006; Jablonski, Seals et al. 2007; Moreau, DePaulis et al. 2007).

Übrigens stehen Adipositas und Durchblutungsstörungen über oxidativen Stress in einer engen Wechselwirkung miteinander. Denn Adipositas führt über oxidativen Stress zu Durchblutungsstörungen, die wiederum den physiologischen Fett- und Zuckerstoffwechsel stören und zur Hyperlipidämie und -insulinämie beitragen (Moreau, DePaulis et al. 2007). Experimentelle Untersuchungen zeigen, dass parenterales Vitamin C bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen Durchblutung und Herzkraft verbessert (McNulty, Robertson et al. 2007; Shinke, Shite et al. 2007).

Entscheidend für die Wiederherstellung vasodilatativer Effekte sind hohe Vitamin-C-Plasmaspiegel und damit die parenterale Anwendung (Jackson, Xu et al. 1998; Sherman, Keaney et al. 2000). Vitamin C wird konzentrationsabhängig parazellulär vom Blut zum Endothel transportiert (May, Qu et al. 2009). Eine orale Vitamin-C-Gabe reicht zur Wiederherstellung der gestörten Endothelfunktion häufig nicht aus (Chen, Karne et al. 2006).

VITAMIN-C-MANGEL UND OXIDATIVER STRESS

Schutz des Fettstoffwechsels und der Endothelfunktion sind es, die das therapeutische Potential von Vitamin C ausmachen (Frikke-Schmidt and Lykkesfeldt 2009). Eine dreijährige Studie bestätigt die Bedeutung von Vitamin C für unsere Gefäßgesundheit:

Eine Vitamin-C-reiche Ernährung reduziert das Voranschreiten der Arteriosklerose. Je niedriger die Vitamin-C-Blutspiegel, desto dicker die Intima-Media, desto schlechter die periphere Durchblutung und desto länger das QT-Intervall (Ellingsen, Seljeflot et al. 2009).

KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN

- **Oxidativer Stress** führt zu **Endothel-Dysfunktion**, **Durchblutungsstörungen**, **Bluthochdruck** und **Herzschwäche**
- **Parenterales Vitamin C** stellt **Endothel-Dysfunktionen** wieder her und **verbessert Durchblutung** und **Herzkraft**
- **Vitamin C verbessert NO**-Bioverfügbarkeit
- **Vitamin C unterstützt** den **Fettstoffwechsel**



7.5 Chronische Infektionserkrankungen

Das angeborene Immunsystem in Form von Neutrophilen, Makrophagen und Mastzellen ist für die direkte Bekämpfung des Infektionsauslösers verantwortlich und stellt die endgültige Abwehrlinie des Organismus dar. Neutrophile und Makrophagen generieren ROS, die den Infektionsauslöser direkt angreifen. Immunzellen benötigen deshalb hohe Vitamin-C-Konzentrationen, um sich selber vor ROS-vermittelten Schäden zu schützen (Abb. 15).

Vitamin C verbessert spezifische Immunfunktionen wie Phagozytose, Chemotaxis, Proliferation von T-Lymphozyten, Aktivität von natürlichen Killer (NK)- Zellen, Interferon-, Immunglobulin- und Komplementsynthese (Panush and Delafuente 1985). Es ist für eine optimale Immunfunktion erforderlich. Prophylaktische Vitamin-C-Gaben schützen in tierexperimentellen und humanklinischen Studien vor Infekten (Sahoo and Mukherjee 2003) und subklinische Vitamin-C-Mangelzustände erhöhen die Infektanfälligkeit. Bei akuten Infektionen kommt es durch die verstärkte ROS-Freisetzung zum verstärkten Ascorbatverbrauch.

„Parenterales Vitamin C fördert die Aktivität der natürlichen Killerzellen und steigert die Lymphozytenproliferation. Die Dauer und Schwere von Infekten wird dadurch in aller Regel reduziert."

Prof. Dr. G. Uhlenbruck, Direktor Institut für Immunbiologie, Köln

Bei chronischen oder häufig wiederkehrenden Infektionen wird die antioxidative Kapazität aufgebraucht. Es kommt zu oxidativem Stress, der sich in defizitären Ascorbatspiegeln zeigt und mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert (Madebo, Lindtjorn et al. 2003).

Hieraus resultierende Störungen der Immunantwort und erhöhte Infektanfälligkeit führen zu einem Teufelskreis. Zudem führt oxidativer Stress durch Gewebeschäden zu Komplikationen, die insbesondere Leber-, Nerven- und Gefäßfunktionen betreffen.

Herpes zoster (Post-Zoster-Neuralgien)	Chen et al. 2009
Herpes-infizierte Cornea und Tränenflüssigkeit	Terekhina, Petrovich et al. 1998
Chronische Hepatitis	Jain, Pemberton et al. 2002
Hepatitis C	Waris, Turkson et al. 2005*; Lonardo, Loria et al. 2005*; Onoda, Takahashi et al. 2004*; Koike and Moriya 2005*
Rhinosinusitis	Unal, Tamer et al. 2004
Postoperative Infektionen	Long, Maull et al. 2003
Pneumonie	Awotedu, Sofowora et al. 1984; Bakaev and Duntau 2004
Chlamydien-Pneumonie	Schmidt, Muller et al. 2005*
Lungentuberkolose	Vijayamalini and Manoharan 2004; Madebo, Lindtjorn et al. 2003; Awotedu, Sofowora et al. 1984; Bakaev and Duntau 2004
Periodontitis	Pussinen, Laatikainen et al. 2003
Trypanosomeninfektionen	Sharma and Saxena 2001

* diese Studien beinhalteten keine Ascorbatbestimmung

Tab. 5: *Oxidativer Stress und defizitäre Vitamin-C-Blutspiegel sind für viele Infektionen nachgewiesen.*

Auch eine effektive Antibiotikatherapie führt nicht zur Wiederherstellung physiologischer Ascorbatspiegel (Kowalski, Janiszewska-Drobinska et al. 2004). Daher ist bei Infekten immer eine gezielte Vitamin-C-Gabe erforderlich. Je früher diese erfolgt, desto schneller werden wieder optimale Immunbedingungen hergestellt. Die benötigte Vitamin-C-Menge ist abhängig von Ausmaß und Chronizität der Infektion.

7.5.1 Bakterielle Infektionen

Bakterielle Infektionen verursachen oxidativen Stress und eine Entzündungsantwort, die mit einer drastischen Reduktion der Blutascorbatwerte einhergeht, was sich besonders deutlich bei Sepsis zeigt.

Experimentelle Studien zeigen, dass die antibakterielle Immunfunktion bei subklinischen Vitamin-C-Spiegeln reduziert ist (Goldschmidt 1991) und dass Ascorbat bei antibiotikaresistenten Stämmen von Bedeutung ist, da es zum Verlust der für die Antibiotikaresistenz verantwortlichen Laktamaseaktivität führt (Amabile-Cuevas, Pina-Zentella et al. 1991; Shoeb, Al-Shora et al. 1995).

7.5.1.1 Chronische Sinusitis

Sinusitis wird in den meisten Fällen durch Bakterien ausgelöst, deren Wachstum durch eine Verstopfung der Nebenhöhlen begünstigt wird. Ursache der Verstopfung sind meist Schleimhautschwellungen, die durch eine Erkältung oder durch Allergien hervorgerufen werden.

Die akute und auch die chronische Sinusitis treten so häufig auf, dass man schon von einer Volkskrankheit sprechen kann. Jeder siebte Deutsche ist einmal im Jahr betroffen. Auch an der Pathogenese der chronischen Sinusitis ist oxidativer Stress in hohem Maße beteiligt, da reduzierte Antioxidantien-Konzentrationen in der nasalen Schleimhaut die Abwehrlage herabsetzen (Westerveld, Dekker et al. 1997). Das konnte vor allem für chronische Rhinosinusitiden bei Kindern nachgewiesen werden. Hier waren deutlich reduzierte Serumkonzentrationen der Antioxidantien (insbesondere Vitamin C) ein entscheidender Faktor für den Verlauf und die Behandlung (Unal, Tamer et al. 2004).

Der Einschluss von Antioxidantien in die Behandlung der akuten Sinusitis vermag oxidativen Stress zu reduzieren und so die Behandlungsdauer zu verkürzen (Nikolaev, Logunov et al. 1994).

7.5.1.2 Chronische Bronchitis

Chronische Bronchitiden sind durch starke Verschleimung mit einem zähen, nur schwer abzuhustenden Sekret und daraus folgender Atemnot charakterisiert. Gerade diese Leitsymptome werden in erheblichem Maße durch oxidativen Stress hervorgerufen, denn die Hypertrophie und Hyperplasie der Drüsenzellen in den Bronchien, die für die gesteigerte Schleimproduktion und die Verengung der Atemwege mitverantwortlich sind, sind Folgen von oxidativem Stress (Casalino-Matsuda, Monzon et al. 2004). Oxidativer Stress führt zudem zur Überproduktion von Mucin, das den Atemwegsschleim zäher (viscoelastischer) macht und die charakteristische Schleimverstopfung hervorruft (Fischer and Voynow 2000; Fischer and Voynow 2002). Chronische Atemwegsinfektionen bewirken chronischen oxidativen Stress und schwächen zudem die Infektionsresistenz.

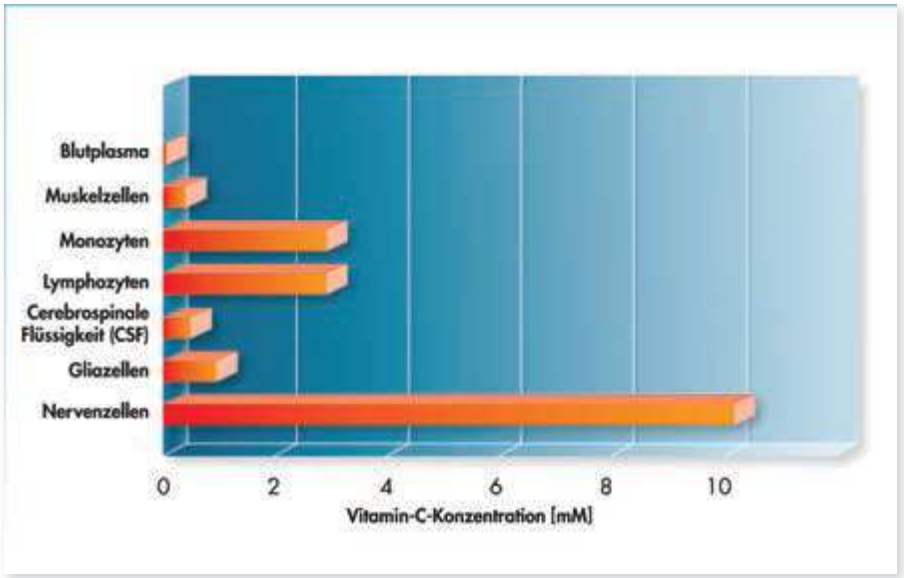


Abb. 15: Gewebespezifische Vitamin-C-Konzentrationen. *Nerven- und Immunzellen verfügen über die höchsten Vitamin-C-Konzentrationen im Organismus.*

Vitamin C bekämpft nicht nur wirkungsvoll oxidativen Stress, sondern zeigt zudem auch bakteriostatische Effekte (s. 7.5.1).

7.5.1.3 Borreliose

Das Antigenprofil und die Genexpression von Borrelia burgdorferi werden erheblich vom Redoxpotential beeinflusst (Seshu, Boylan et al. 2004). So zeigen Patienten mit Erythema migrans (nach zeckenvermittelter Borrelia-burgdoferi-Infektion), trotz Antibiotika-Therapie, deutliche Anzeichen von oxidativem Stress, der wahrscheinlich für das Auftreten späterer Borreliosesymptome mitverantwortlich ist.

7.5.1.4 Harnwegsinfektionen

Prophylaktische orale Vitamin-C-Gaben reduzieren das Risiko für Harnwegsinfektionen (Ochoa-Brust, Fernandez et al. 2007). Vitamin C wird über die Nieren ausgeschieden, so dass nach parenteraler Gabe hohe Vitamin-C-Konzentrationen im Primärfiltrat und Endharn entstehen. Fallberichte und Fallkontrollstudien bei Harninfekten und -inkontinenz dokumentieren einen therapeutischen Nutzen durch parenterales Vitamin C (Keimreduktion im Urin, Verbesserung Dysurie und Kontinenz). Bei Implantation eines Tension free Vaginal Tape (TVT) senkt Vitamin C postoperativ die Harninfektrate (Schmidt 2007).

7.5.2 Virale Infektionen

Chronische Virusinfekte führen zu oxidativem Stress, der häufig übersehen wird. Dieser reduziert nicht nur die Infektionsresistenz, sondern bedingt wahrscheinlich auch das erhöhte Risiko für Komorbiditäten, wie kardiovaskuläre Erkrankungen und Dyslipidämie, die mit chronischen Virusinfekten einhergehen. Dyslipidämie ist eine Stoffwechselstörung aufgrund gestörter Leberfunktion. Sie verursacht Arteriosklerose und kann so das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Durch ihre vaskuläre Versorgung und ihre Rolle in der Ausscheidung von Xenobiotika, wird die Leber nicht nur von leberspezifischen Viren angegriffen, sondern kann auch von den Folgen einer nicht-hepatischen viralen Infektion betroffen sein. So ist oxidativer Stress innerhalb der Leber ein häufiges Merkmal chronischer viraler Infektionen. Eine Behandlung mit hoch dosierten Antioxidantien wird als eine wichtige therapeutische Option bei der Behandlung chronischer viraler Infektionen und assoziierter Erkrankungen vorgeschlagen (Stehbens 2004).

VITAMIN-C-MANGEL UND OXIDATIVER STRESS

7.5.2.1 HIV

Oxidativer Stress gilt als wichtiger pathophysiologischer Faktor bei HIV-Infektionen. Insbesondere symptomatische Patienten leiden unter oxidativem Stress und einem Mangel an Antioxidantien – die Vitamin-C-Spiegel sind im Vergleich zur Kontrollgruppe halbiert und liegen deutlich im defizitären Bereich. Ausgelöst wird der oxidative Stress durch das Virus, die permanente Entzündungsreaktion und die antivirale Behandlung. Er begünstigt die Ausbreitung des Virus, verstärkt das Immundefizit und verursacht neurodegenerative, kognitive und vaskuläre Störungen (Valcour and Shiramizu 2004; Lanzillotti and Tang 2005; Valcour, Shikuma et al. 2005; Suresh, Annam et al. 2009).

7.5.2.2 Herpes Zoster

Defizitäre Vitamin-C-Blutspiegel scheinen, eine wichtige pathophysiologische Rolle bei Herpesinfektionen und in der Entwicklung von Post-Zoster-Neuralgien (PZN) zu spielen. Patienten mit PZN weisen beispielsweise signifikant reduzierte Vitamin-C-Blutspiegel auf (Chen, Chang et al. 2009). Es gibt in der Literatur einige Fallberichte und Studien, die eine deutliche Besserung der Haut- und Schmerzsymptomatik durch Vitamin-C-Infusuionen dokumentieren (Goldbaum 1982; Gröber 2002; Chen, Chu et al. 2006; Schencking, Sandholzer et al. 2010; Schencking and Kraft 2011). Grund hierfür sind die essentielle Bedeutung von Vitamin C für die Immun- und Nervenfunktion und die antientzündlichen Effekte die zur Vermeidung bzw. Reduktion von Nervenschädigungen bei Herpesinfektionen beitragen können. In einer placebokon-

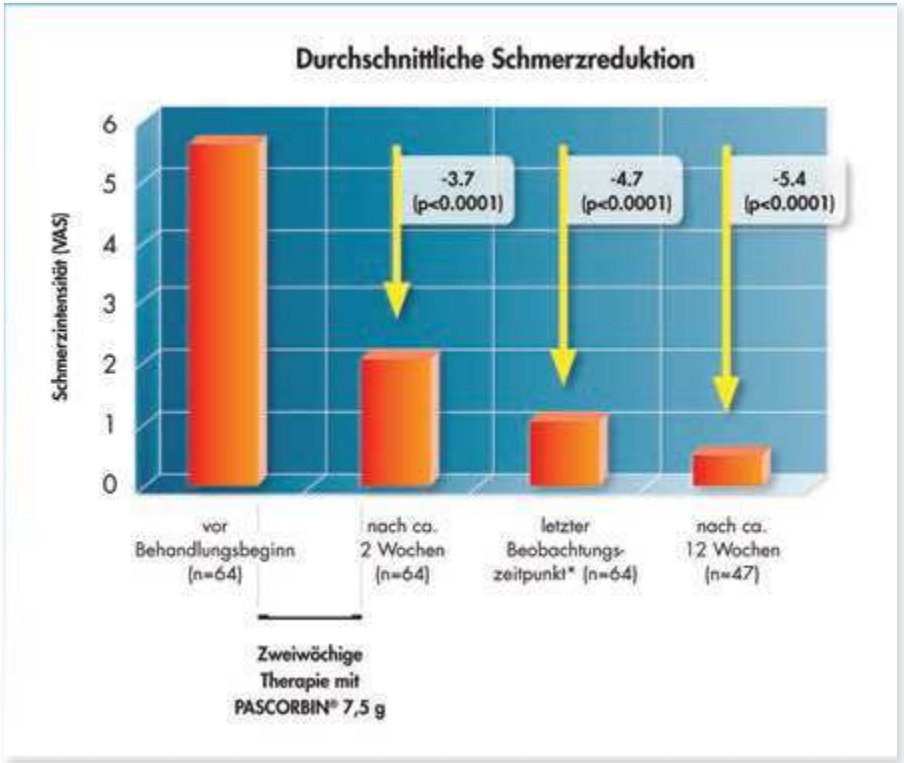
trollierten Studie wurde beobachtet, dass Vitamin-C-Injektionen bei Patienten mit PZN innerhalb weniger Tage spontan auftretende Schmerzen signifikant reduzierten, aber keinen Einfluss auf evozierte Berührungsschmerzen hatten (Chen, Chang et al. 2009).

Eine multizentrische Beobachtungsstudie bei Patienten mit symptomatischem Herpes Zoster, dokumentierte den Verlauf einer ca. 2-wöchigen klinischen Phase, in der PASCORBIN® 7,5 g/50 ml zusätzlich zur Standard-Therapie infundiert wurde, und einer Nachbeobachtung von ca. 12 weiteren Wochen (Schencking, Vollbracht et al. 2012). Die Schmerz- und Hautsymptomatik sowie häufig auftretende begleitende Beschwerden, wie beispielsweise Müdigkeit, wurden somit ca. 2 und 14 Wochen nach Behandlungsbeginn beurteilt und statistisch mit den Ausgangswerten verglichen. PASCORBIN® 7,5 g wurde durchschnittlich 2 bis 3-mal pro Woche verabreicht. Interessanterweise erhielten mehr als ein Drittel der Patienten keine weitere medikamentöse Therapie gegen Herpes Zoster. 92,2% der Patienten (n=59) profitierten von einer Schmerzlinderung. Die Abnahme der Schmerzintensität wurde mit einer 10 Punkte visuellen Analogskala (VAS) bestimmt.

Die durchschnittliche Schmerzintensität sank von anfangs 5.8 Punkten nach 2 Wochen auf 2.2 Punkte und nach weiteren 12 Wochen auf 0.6 Punkte. Dies entspricht einer signifikanten Schmerzreduktion von durchschnittlich 3.7 Punkten in den ersten 2 Wochen und von 5.4 Punkten im weiteren Behandlungsverlauf ($p < 0,0001$)(Abb.16). Verglichen mit einer aktuellen Studie (Drolet, Brisson et al. 2010), die den Schmerzverlauf einer rein konventionellen Therapie mit Virostatika und Analgetika mit der gleichen Methodik bestimmte, ist dies eine wesentlich schnellere und effektivere Schmerzreduktion.

Zudem litten nur 6,4 % der Patienten am Ende der Nachbeobachtungszeit unter einer Post-Zoster-Neuralgie, definiert als Schmerzen die mehr als 90 Tage nach Ausbruch der Dermatome bestehen. Dies bedeutet im Verhältnis zu aktuellen vergleichbaren Studien, die das Auftreten von PZN mit 24% angeben (Drolet, Brisson et al. 2010), ein deutlich reduziertes PZN-Risiko.

VITAMIN-C-MANGEL UND OXIDATIVER STRESS



* Letzter Beobachtungszeitpunkt: Im Gegensatz zu einer klinischen Studie, kann bei einer Beobachtungsstudie nicht vorgegeben werden, wann die Patienten sich in der Praxis vorstellen müssen. Aus diesem Grund liegen nicht für alle Patienten die Werte nach 12 Wochen vor. Beispielsweise nehmen Patienten , die früher mit ihrem Gesundheitszustand zufrieden sind einen weiteren Termin nach 12 Wochen häufig nicht mehr war. Aus diesem Grund verwendet man bei Beobachtungsstudien zusätzlich den Wert der letzten Beobachtung , d.h den Wert der beim letzten Termin bzw. Beobachtungszeitpunkt vorlag.

Abb. 16: Ergebnisse der Beobachtungsstudie PASCORBIN® 7,5 g bei Herpes Zoster: *Verlauf der durchschnittlichen Schmerzintensität, bestimmt mittels 10 Punkte Visueller Analogskala (VAS) (rote Säulen) sowie die durchschnittliche Schmerzreduktion (gelb) im Vergleich zu den Ausgangswerten.*

Auch die Anzahl der Dermatome und Effloreszenzen sowie das Auftreten von hämorrhagischen Bläschen zwischen Behandlungsbeginn und den beiden Folgevisiten, nach 2 und weiteren 12 Wochen, waren signifikant reduziert ($p \leq 0{,}0003$). Weitere übliche Beschwerden wie allgemeine Müdigkeit und eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit besserten sich im Verlauf der Behandlung deutlich.

Die Daten zeigen, dass die adjuvante Anwendung von PASCORBIN® 7,5 g einen positiven Einfluss auf Herpes-Zoster-assoziierte Schmerzen, dermatologische Beschwerden, die Entwicklung von Post-Zoster-Neuralgien und auf häufige Begleitbeschwerden wie Müdigkeit und eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit hat (Schencking, Vollbracht et al. 2012).

Die höchsten Vitamin-C-Konzentrationen finden sich in Immun- und Nervenzellen und es ist daher wenig verwunderlich, dass Patienten mit Virusinfektionen, wie etwa dem Herpes Zoster, häufig einen Vitamin-C-Mangel aufweisen.

„Dies liegt wahrscheinlich an der gesteigerten Vitamin-C-Utilisation zur Entgiftung reaktiver Sauerstoffverbindungen während der Infektion“

Frau Prof Dr. Karin Kraft, Inter Medical Report Mai 2012

Indikation	Vitamin-C-Dosierung
Rheumatischer Formenkreis	7,5 – 15 g (i. v.) 1–2x pro Woche akut
Rhinitis	7,5 – 15 g (i. v.) 1–2x pro Woche akut
Neurodermitis	7,5 – 15 g (i. v.) 1–2x pro Woche
HIV-Infektion /AIDS	7,5 – 15 g (i. v.) z. B. 1–4x pro Monat
Herpes-Infektionen	7,5 – 30 g (i. v.) akut
Krebserkrankungen	7,5 – 15 g (i. v.) z. B. 1-3x pro Woche

Tab. 5: *Dosierung der Vitamin C Hochdosis-Infusions-Therapie bei ausgewählten Indikationen nach Gröber 2002.*

7.5.2.3 Hepatitis C

Bei Hepatitis C gilt die Stoffwechselstörung als bedeutendes pathophysiologisches Indikationsmerkmal. Das Virus attackiert nicht nur die Leber, sondern aktiviert direkt oxidative Prozesse, um den Infektionsprozess zu ermöglichen (Koike and Moriya 2005). Das Virus selbst codiert ein Protein, das die ROS-Bildung aktiviert und hierdurch Enzym- und Mitochondrienschäden verursacht (Okuda, Li et al. 2002). Dies wiederum führt zur Dysfunktion antiviraler Immunreaktionen und verhindert so die Virus Eradikation (Thoren, Romero et al. 2004).

Bei Hepatitis-C-Infektionen führen Stoffwechselstörungen und oxidativer Stress zu Hepatosteatose (Fettleber) und eingeschränkter Insulinsensitivität. Der kompensatorische Anstieg der Insulinspiegel könnte ein kausaler Faktor in der anschließenden Entstehung einer Leberfibrose sein.

Folglich sollte die Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen, besonders bei Patienten mit Resistenzen gegen die antivirale Behandlung, auch die durch den oxidativen Stress induzierte Stoffwechselstörung mit einbeziehen. Bei Hepatitis-C-Infektionen wird der schwere oxidative Stress als einer der verursachenden Faktoren der hohen Inzidenz der Hepatokarzinogenese angesehen (Stehbens 2004; Koike and Moriya 2005). Antioxidantien können durch Bekämpfung von

oxidativem Stress Progression und pathologische Komplikationen bei Leberinfektionen reduzieren (Salem, El-Refaei et al. 2003).

Experimentelle Studien mit hoch dosiertem parenteralem Vitamin C zeigen vor allem einen Schutz der entgiftenden Enzymkomplexe (Tantcheva, Stoeva et al. 2003) und der mikrovaskulären Funktion (Kim and Lee 2004). Der therapeutische Nutzen von parenteralem Vitamin in Kombination mit weiteren Antioxidantien konnte in einer Phase-I-Studie bei Hepatitis C verifiziert werden. In dieser Studie wurde Vitamin C als Infusion 2-mal wöchentlich für 10 Wochen in einer Dosierung von 10 g verabreicht.

Die Therapie führte zur signifikanten Verbesserung histologischer Parameter, Normalisierung der Enzymfunktion und Reduktion der Viruslast (Melhem, Stern et al. 2005).

INFEKTIONEN

- **Immunzellen produzieren** zur Bekämpfung des Erregers **ROS**
- **Hohe Vitamin-C-Konzentrationen** in **Immunzellen** sind für **Immunfunktion** und zum **Schutz** vor **ROS notwendig**
- **Vitamin-C-Bedarf** ist bei Infektionen **stark erhöht**
- **Oxidativer Stress begünstigt chronische Infektionen**
- **Oxidativer Stress** ist **verantwortlich** für **Symptomatik** und **Komplikationen**
- **Oxidativer Stress** und **Vitamin-C-Mangel bewirken** einen **Teufelskreis** aus **Infektanfälligkeit** und rezidivierenden Infekten
- **Therapeutischer Nutzen** von **hoch dosiertem Vitamin C** bei viralen Infektionen **nachgewiesen**

7.6 Wundheilung

Vitamin C ist an allen Phasen der Wundheilung beteiligt: adäquater Entzündungsablauf, Gewebeneuaufbau und Vaskularisation. Operation und Wundheilung verursachen einen hohen metabolischen Verbrauch an Vitamin C, der ohne ausreichende Substitution zu einer Mangelsituation mit schwerwiegenden Folgen führt: Infektionen, Wundheilungsstörungen und Ödeme (Rumelin, Jaehde et al. 2005). Vitamin C ist essentieller Ko-Faktor der Kollagen hydroxylierenden Enzyme Lysinhydroxylase und Prolinhydroxylase und somit unmittelbar an der Kollagensynthese beteiligt.

Wundheilungsprozesse setzen aber auch ein Ineinandergreifen neurosensorischer und immunologischer Reaktionen voraus (Kawamoto and Matsuda 2004). Für diese Aufgabe benötigen Immun- und Nervensystem ausreichend hohe Vitamin-C-Konzentrationen.

Folglich ist der Vitamin-C-Bedarf bei Heilungsprozessen abhängig vom Ausmaß der Wunde stark erhöht (Peterkofsky 1991). Nach parenteraler Applikation akkumuliert Vitamin C in der Wundregion (Yu, Kurata et al. 1991).

Experimentelle Studien bestätigen, dass parenterales Vitamin C die Wund- und Frakturheilung beschleunigt (Zugbelastbarkeit und Hydroxyprolingehalt, erhöhter Kallusindex und mechanische Festigkeit)(Yilmaz, Erdemli et al. 2001; Sarisözen, Durak et al. 2002; Alcantara-Martos, Delgado-Martinez et al. 2007; Cevikel, Tuncyurek et al. 2008).

Auch bei gleichzeitiger Bestrahlung kann die Wundheilung durch parenterales Vitamin C verbessert werden (Jagetia, Rajanikant et al. 2007).

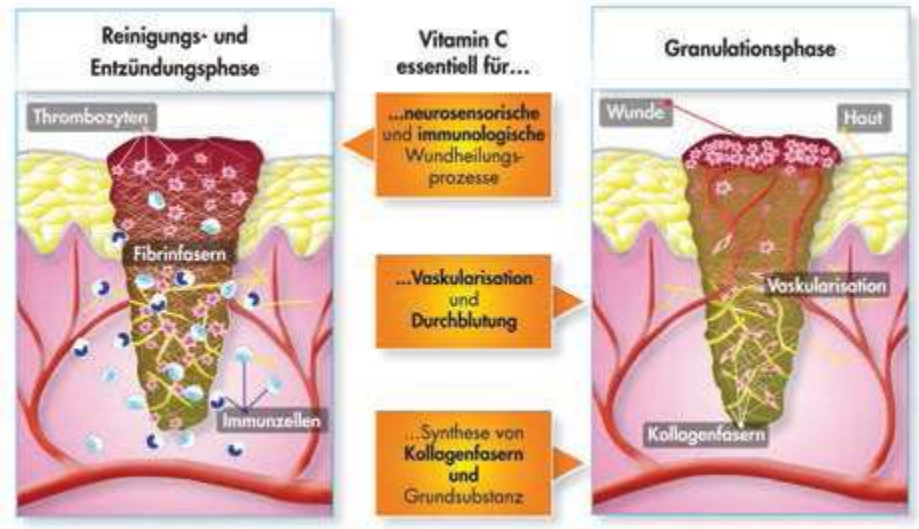


Abb. 17: *Phasen der Wundheilung und Bedarf an Vitamin C.*

7.7 Operationen, Traumen, Hämodialyse

Die routinemäßige Vitamin-C-Substitution bei parenteraler Ernährung (PE) – meist 100 bis 300 mg – kann eine Mangelsituation häufig nicht verhindern (Tbl. 6). Insbesondere bei Operationen, Traumen, Verbrennungen und schweren Infektionen bzw. Entzündungen steigt der tägliche Vitamin-C-Bedarf auf ca. 1-3 g i.v. an. Diese Menge ist erforderlich, um die Blutspiegel wieder in den Normbereich zu bekommen, denn oxidativer Stress und Wundheilung verbrauchen viel Vitamin C (Nathens, Neff et al. 2002; Long, Maull et al. 2003; Berger 2009; Rumelin 2009).

Vitamin C ist an vielen essentiellen Stoffwechselschritten beteiligt, beispielsweise der Kollagensynthese und der Immunfunktion. Ein Mangel führt zu Wundheilungsstörungen, Fragilität der Gefäße und einer unzureichenden Immunantwort

Gruppe	Vitamin C (mg/dl)
Intensivpatienten	0,19
Gesunde Patienten	1,10
Patienten mit Gastritis oder Diabetes mellitus	0,80

Tab. 6: *Vergleich der Vitamin-C-Blutspiegel bei Intensivpatienten, anderen Patientengruppen und gesunden Kontrollprobanden (nach Schorah et al. 1996).*

(Campos, Groth et al. 2008). Frühzeitige Vitamin-C-Injektionen können das Risiko für systemische Entzündungen, Organschäden und bakterielle Infektionen reduzieren (Armour, Tyml et al. 2001; Nathens, Neff et al. 2002).

Wissenschaftliche Abhandlungen und Konsensusgespräche sehen ein großes therapeutisches Potential von parenteralem Vitamin C bei kritisch Kranken. Denn die Mikrozirkulation ist besonders empfindlich gegenüber oxidativem Stress –Durchblutungsstörungen spielen bei Sepsis und Organversagen eine bedeutende pathophysiologische Rolle (Lehr, Germann et al. 2006; Biesalski and McGregor 2007).

Hämodialyse-Patienten leiden unter einem Mangel an wasserlöslichen Vitaminen wie Vitamin C (Handelman 2007) und oxidativem Stress, der ursächlich für die häufig auftretenden Gefäßerkrankungen (mit)verantwortlich ist. Hinzu kommt oftmals eine Resistenz gegenüber Erythropoetin. Ein wesentlicher Grund ist ein funktionaler Eisenmangel, d.h. ein Mangel der trotz normaler Eisenwerte bzw. sogar bei Eisenüberladung auftritt. In diesen Fällen lässt sich die Erythropoetinantwort effektiv mit Vitamin-C-Injektionen (3-mal wöchentlich 300-500 mg) verbessern. Vitamin C wird mittlerweile als adjuvante Therapie empfohlen, denn eine Meta-Analyse konstatiert eine höhere Effektivität, als die bislang durchgeführte Standardtherapie. Vitamin C erhöht die Konzentration

an Hämoglobin, verbessert die Transferrinsättigung und senkt den Bedarf an Erythropoetin (Deved, Poyah et al. 2009). Es erleichtert die Mobilisierung von Eisen aus inerten Körperspeichern und den Einbau in Protoporphyrin. Einige Autoren empfehlen als Vorsichtsmaßnahme (aufgrund einer möglichen Erhöhung des Oxalatspiegels) mit parenteralen Vitamin-C-Dosierungen von 100 mg dreimal wöchentlich zu beginnen.

Wenn sich diese Dosierung als zu niedrig erweist, empfehlen sie die durch Studien bestätigte höhere Dosierung von 300-500 mg Vitamin C. Interessanterweise führen orale Vitamin-C-Gaben zu keiner verbesserten Erythropoetinantwort (Tarng 2007). Nach der Dialyse verbessern Vitamin-C-Injektionen von 500 mg zudem die antioxidative Kapazität und reduzieren oxidativen Stress und pathologisch erhöhte Ferritin-, Eisen- und Triglyceridspiegel (Ferretti, Bacchetti et al. 2008).

7.8 Psychische und neurodegenerative Störungen

Unser Gehirn ist besonders empfindlich gegenüber oxidativem Stress, denn es enthält eine Vielzahl mehrfach ungesättigter Fettsäuren, Katecholamine und Monoamine, die leicht durch ROS zerstört werden. Zum Schutz enthält das Gehirn die mit Abstand höchsten Vitamin-C-Konzentrationen im Organismus (Abb. 15). Denn auch unter physiologischen Bedingungen entstehen im oxidativen Energiestoffwechsel ROS – und das Gehirn hat mit 20 % den höchsten Sauerstoffumsatz.

Oxidativer Stress und ein Mangel an Vitamin C stören die Hirnfunktion. Vitamin C ist für die Neurotransmitter- und Neuropeptidbiosynthese erforderlich. So erklärt sich die Verbindung zwischen oxidativem Stress und Symptomen der Angst und Depression (Grossi, Perski et al. 2003; Ozcan, Gulec et al. 2004).

7.8.1 Depressionen und reduzierte Stresstoleranz

Die Therapieerfolge mit klassischen Antidepressiva sind ernüchternd. Weniger als die Hälfte der mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) behandelten Patienten erfährt eine zufriedenstellende Wirkung (Hoffer, Levine et al. 2008). Ein wesentlicher Grund dieser unbefriedigenden Behandlungsergebnisse rückt in den letzten Jahren in den Fokus der Wissenschaft: Die Ursachen der Depression und die Neurochemie werden bei der konventionellen Behandlung zu sehr vernachlässigt.

Häufig haben wir es mit (Dauer-)Stress als auslösender und energiezehrender Ursache zu tun. Dieser braucht die ohnehin meist am Limit liegenden Vitaminressourcen schnell auf und führt zur Erschöpfung, die im Burnout oder in Depressionen enden kann.

Besonders B-Vitamine und Vitamin C sind für das Energie- und Regenerationspotential von Herz und Nerven essentiell. Bei einem Vitamin-B-Mangel – hierunter leiden mehr als die Hälfte aller depressiven Patienten – fallen lebenswichtige neurochemische Stoffwechselwege schlichtweg aus: Die Folge sind ein Mangel an Neurotransmittern, unzureichende Ausbildung der Myelinscheide, Energiemangel und oxidativer Stress – um nur die wichtigsten zu nennen.

Werden B-Vitamine begleitend zur konventionellen Therapie eingesetzt, verbessern sie die Ansprechrate signifikant (Gröber 2002; Hoffer, Levine et al. 2008; Farah 2009; Karakula, Opolska et al. 2009; Sarris, Schoendorfer et al. 2009). Experimentell konnte eine unterstützende Wirkung konventioneller Antidepressiva (SSRI, trizyklische Antidepressiva) auch durch Vitamin C beobachtet werden.

Auch der Umgang mit Stress wird durch ausreichende Vitamin-C-Konzentrationen erleichtert. Vitamin C im Grammbereich verbessert in Prüfungssituationen die Stresstoleranz und wirkt sich positiv auf Blutdruck und Kortisolspiegel aus (Brody, Preut et al. 2002). Erklärbar ist dies unter anderem durch seine neuroprotektive Funktion und seine Bedeutung für die Glukokortikoidsynthese und die Endothelfunktion.

Neben einem Mangel an Energie und Neurotransmittern, werden bei Depressionen neurodegenerative Prozesse beobachtet. Diese werden größtenteils durch oxidativen Stress verursacht, der die Nervenstruktur schädigt und eine wichtige Rolle bei der Progression spielt. Patienten mit Depressionen leiden nachgewiesenermaßen an oxidativem Stress und mangelhaften Vitamin-C-Blutspiegel (Khanzode, Dakhale et al. 2003; Beaune, Martin et al. 2007; Chang, Chen et al. 2007). Oxidativer Stress korreliert mit der Schwere der depressiven Symptome, denn ROS zerstören Membranen und Neurotransmitter (Khanzode, Dakhale et al. 2003; Sarandol, Sarandol et al. 2007). Die schnelle Wiederherstellung der antioxidativen Kapazität ist deshalb therapeutisch sehr wichtig.

Chronische subklinische Entzündungen, die nachweislich mit oxidativem Stress einhergehen, erhöhen das Risiko für Depressionen und unterhalten die Progression. Dies erklärt zum Teil, warum Menschen mit chronischen Entzündungen wie Rheumatiker und Krebskranke häufiger an Depressionen leiden – zusätzlich zum psychischen Leidensdruck (Capuron, Su et al. 2008).

7.8.2 Burnout und Chronic-Fatigue-Syndrom

Oxidativer Stress ist wichtiger pathophysiologischer Faktor bei Burnout und dem Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS). Während beim Burnout vor allem psychovegetative Beschwerden wie Müdigkeit, Erschöpfung, reduzierte Leistungsfähigkeit und verminderte Stresstoleranz im Vordergrund stehen, finden sich beim CFS verstärkt körperliche Symptome wie Muskelschmerzen und -dysfunktionen. Obwohl die genauen pathophysiologischen Vorgänge noch nicht geklärt sind, sind sich Wissenschaftler, Ärzte und Betroffene einig, dass psychischem Stress eine bedeutende Rolle zukommt.

Psychischer Stress wird von pro-oxidativen und pro-inflammatorischen Vorgängen begleitet (Hapuarachchi, Chalmers et al. 2003). Als Auslöser des Burnout-Syndroms wird Stress über längere Zeit – häufig am Arbeitsplatz – vermutet. Es umfasst eine ganze Reihe an Störungen einschließlich Depression und Fatigue. Interessant in diesem Zusammenhang ist eine Doppelblindstudie bei 141 gesunden Büroangestellten, die untersuchte wie sich die Infusion von 10 g Vitamin C auf Müdigkeit/Fatigue auswirkt. Der Fatiguescore war zwei Stunden nach der Infusion in der Vitamin-C-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant reduziert und dieser Effekt hielt bis zum folgenden Tag an. Zudem reduzierten sich durch die Vitamin-C-Infusion auch die Marker für oxidativen Stress. Insbesondere Probanden mit niedrigen Vitamin-C-Ausgangswerten im Blut profizierten von der Vitamin-C-Infusion (Suh, Bae et al. 2012). Fatigue ist häufig auch bei Tumorpatienten ein ernstzunehmendes Problem, das durch Vitamin-C-Infusionen reduzierbar ist (Vollbracht, Schneider et al. 2011).

VITAMIN-C-MANGEL UND OXIDATIVER STRESS

Akuter psychologischer Stress verursacht oxidativen Stress und bei Burnout-Patienten wurden erhöhte Marker für oxidativen Stress nachgewiesen (Grossi, Perski et al. 2003). Ein weiterer Hinweis für systemischen oxidativen Stress bei Burnout-Patienten ist außerdem das nachgewiesene erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall bei Frauen mit Burnout-Syndrom (Toker, Shirom et al. 2005).

Die Symptome von CFS und Burnout überschneiden sich häufig. Bei beiden treten erhöhte Marker für oxidativen Stress auf, die direkt mit der Symptomschwere korrelieren (Richards, Roberts et al. 2000); (Vecchiet, Cipollone et al. 2003). CFS-Patienten zeigen eine eingeschränkte körperliche Bewegungskapazität (Jammes, Steinberg et al. 2005; Snell, Vanness et al. 2005) und das Muskelgewebe dieser Patienten ist nachgewiesenermaßen durch oxidativen Stress geschädigt (Chaudhuri and Behan 2004). Wissenschaftler versprechen sich viel von der Einbindung antioxidativer Nährstoffe in das Therapieregime beim CFS, besonders mit Blick auf die Muskelsymptomatik (Hyperalgesie) (Vecchiet, Cipollone et al. 2003).

Tierexperimentelle Studien bestätigen bereits den therapeutischen Nutzen einer Antioxidantientherapie (Dessein, Joffe et al. 2005). Vitamin-C-Injektionen erscheinen besonders vielversprechend, da CFS-Patienten bei körperlicher Anstrengung einen frühzeitigen Vitamin-C-Verbrauch haben (Jammes, Steinberg et al. 2005).

NERVENSYSTEM

- **Nervenzellen benötigen** aufgrund des hohen Sauerstoffverbrauchs **besonders effektiven Schutz vor oxidativem Stress**
- **Nervenzellen** verfügen über die **höchsten Vitamin-C-Konzentrationen** im **Organismus**
- **Psychischer Stress** verstärkt **oxidativen** und **entzündlichen Stress**
- **Oxidativer Stress** und **Vitamin-C-Mangel wurden bei Depressionen nachgewiesen**
- **Oxidativer Stress zerstört Nerven** und **Neurotransmitter -> Progression neurodegenerativer Erkrankungen**
- **Vitamin C** wirkt **neuroprotektiv, erhöht** die **Stresstoleranz** und ist für die **Neurotransmitterbildung erforderlich**
- **Oxidativer Stress** korreliert bei **Burnout** und **Fatigue** mit der **Schwere der Symptome**
- **Therapeutischer Nutzen durch Vitamin C experimentell bestätigt**

7.9 Krebs

Oxidativer Stress und Entzündungen gehören zu entscheidenden pathologischen Schlüsselfaktoren in der Tumorentstehung und im Verlauf onkologischer Erkrankungen. Vitamin C als effektives physiologisches Antioxidans mit antientzündlicher Wirkung wird sowohl präventiv als auch palliativ therapeutisch eingesetzt. Tumor und Therapie führen nachgewiesenermaßen zu defizitären Vitamin-C-Plasmaspiegeln, die nicht ausreichen, um lebenswichtige Stoffwechselfunktionen aufrecht zu erhalten und ausreichenden Schutz vor oxidativem Stress zu gewährleisten. Die Wiederherstellung adäquater physiologischer Vitamin-C-Spiegel, vorzugsweise parenteral und hochdosiert, reduziert therapie- und

krankheitsbedingte Symptome. Neueren experimentellen Studien zufolge könnten hochdosierte Vitamin-C-Infusionen nicht nur in der Palliativmedizin, sondern auch in der Frontline-Chemotherapie von Nutzen sein. Denn die nachgewiesene selektive tumorzytoxische Wirkung macht den Einsatz biologisch plausibel und wird durch aktuelle Fallbeschreibungen, die den Qualitätsanforderungen des National Cancer Institutes (NCI) standhalten, unterstützt.

7.9.1 Entzündung erhöht Krebsrisiko und -morbidität

Entzündung ist ein bedeutender Faktor sowohl in der Karzinogenese als auch hinsichtlich der Schwächung des Körpers bei bereits vorhandenem Tumor. Dies gilt insbesondere für das Auftreten bestimmter Komorbiditäten und Nebenwirkungen der Primärbehandlung. Mittlerweile ist erwiesen, dass oxidativer Stress eine entscheidende Rolle in der Krebsentstehung spielt (Ambs, Hussain et al. 1999; Hussain, Hofseth et al. 2003).

Oxidativer Stress ist an allen Stadien der Karzinogenese beteiligt. Heute gibt es umfangreiche klinische und experimentelle Evidenz dafür, dass chronische Entzündungen eine der häufigsten Ursachen für ein oxidatives Milieu darstellen und das Tumorrisiko stark erhöhen. So erhöhen chronische Darmentzündungen und vor allem chronische Entzündungen durch Viren wie Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren oder Bakterien, wie Helicobacter pylori, das Entartungsrisiko (Stehbens 2004; Koike and Moriya 2005; Israel and Peek 2006). Pro-oxidative und pro-entzündliche Prozesse induzieren und stimulieren sich gegenseitig und sind hierdurch nicht nur an der Tumorentstehung, sondern auch an vielen Komplikationen der Erkrankung und Therapie beteiligt. Es wird angenommen, dass mindestens jede fünfte Krebserkrankung auf dem Boden einer chronischen Entzündung entsteht (Ärztezeitung 2005).

Die tumor- und entzündungsbedingte ROS-Generierung wird durch chirurgische Eingriffe, Chemo- und Strahlentherapie weiter intensiviert und spiegelt sich in massiv reduzierten Ascorbatspiegeln wieder, die teilweise bis an die Skorbutgrenze reichen (Marcus, Petrylak et al. 1991; Fain, Mathieu et al. 1998).

Oxidativer Stress manifestiert sich in einer subakuten Entzündungslage und korreliert mit einer Abnahme der Vitamin-C-Spiegel. Das beobachtete Vitamin-C-Defizit bei terminalen Krebspatienten verschlechtert die Überlebensprognose deutlich (Mayland, Bennett et al. 2005).

Vitamin-C-Mangel bzw. eine generell erschöpfte antioxidative Kapazität sind ein häufig unterschätztes Problem bei Tumorpatienten. Werden defizitäre Vitamin-C-Spiegel nicht ausreichend ausgeglichen, befinden sich Tumorpatienten bereits vor Beginn der Chemo- und Strahlentherapie in einem Zustand stark verminderter systemischer antioxidativer Kapazität. Das nicht tumoröse Gewebe hat keinen ausreichenden Schutz vor ROS, die durch die Therapie sogar noch verstärkt anfallen.

Die Folge sind unter anderem entzündliche Schleimhauterkrankungen wie Mukositis in Mund und Speiseröhre, die häufig Dosis limitierend sind und in vielen Fällen zum Abbruch der konventionellen onkologischen Therapie führen. Außerdem erhöhen Entzündungsreaktionen das Anämierisiko (Maccio, Madeddu et al. 2005).

„Die Mangelsituation an Vitamin C bei Krebspatienten lässt sich durch parenterales Vitamin C sehr erfolgreich beherrschen."

Prof. Dr. Dr. med. Ulrich Borchard, Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Düsseldorf

7.9.2 Vitamin C ist als physiologisches Antioxidans ein entscheidender Faktor in der Krebsprävention

Vitamin C als effektives intra- und extrazelluläres Antioxidans ist ein wichtiger Bestandteil der Tumorprävention, wie epidemiologische Studien zeigen (Block 1991; Khaw, Bingham et al. 2001). Es schützt die DNA vor oxidativem Stress, der eine unstabile DNA – also das Programm für die Karzinogenese – verursacht.

Außerdem sorgt es für eine korrekte interzelluläre Kommunikation, in dem es die Zell-Zell-Kanäle (Gap-Junctions) vor der zerstörerischen Wirkung von ROS schützt (Lee, Lee et al. 2002). Ein eindruckvolles Beispiel dieser präventiven Wirkung zeigt sich bei Helicobacter pylori (Hp)-Infektionen (Simon, Hudes et al. 2003). Neue Beobachtungen sprechen sogar dafür, dass Helicobacter-pylori-Infektionen nur bei einer geringen Vitamin-C-Zufuhr tatsächlich ein Risiko für Magenkrebs darstellen (Kim, Lee et al. 2005).

Durch die Anhebung des pH-Wertes bei Hp-Infektionen kommt es zur verstärkten Nitrosaminbildung, einem wesentlichen Faktor in der Kanzerogenese. Vitamin C blockiert dosisabhängig die Nitrosaminbildung im Magen (Mirvish, Grandjean et al. 1998) und inhibiert das Wachstum von Magenkrebszellen (Zhang, Abdullahi et al. 2002).

7.9.3 Vitamin-C-Infusionen verbessern die Lebensqualität

Die Möglichkeiten parenteraler Vitamin-C-Gaben hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität wurden bereits 1991 von Cameron, basierend auf seinen Erfahrungen im Vale of Leven Hospital, beschrieben (Cameron 1991) und durch neue Studien bestätigt (Yeom, Jung et al. 2007).

Viele krankheits- und therapiebedingte Nebenwirkungen gehen auf oxidativen Stress bzw. fehlende antioxidative Schutzmechanismen zurück. Defizitäre Vitamin-C-Spiegel führen vor allem zu Funktionsverlusten des Immun-, Gefäß- und Nervensystems.

Brustkrebspatientinnen leiden häufig unter Müdigkeit und Erschöpfung - bis hin zum Fatigue-Syndrom. Mehreren Studien zufolge weisen viele onkologische Patienten einen Vitamin-C- Mangel auf.

Parenterales Vitamin C bekämpft oxidativen Stress und korrigiert rasch defizitäre Vitamin-C-Spiegel. Es verbessert bei terminalen Krebspatienten körperliche, emotionale und kognitive Funktionen und reduziert Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen und Appetitlosigkeit (Yeom, Jung et al. 2007).

Eine retrospektive, multizentrische, epidemiologische Kohortenstudie unter der wissenschaftlichen Leitung des Instituts zur wissenschaftlichen Evaluation Naturheilkundlicher Verfahren an der Universität Köln untersuchte den Stellenwert von PASCORBIN® 7,5 g in der Onkologie in Bezug auf die Lebensqualität. Daten von 125 Brustkrebspatientinnen (UICC-Stadien IIa bis IIIb), dokumentiert von 15 Gynäkologen und Allgemeinmedizinern, wurden für die Studie ausgewertet. Davon erhielten 53 Patientinnen zusätzlich zur konventionellen Standardtherapie PASCORBIN® 7,5 g für mindestens 4 Wochen. Vitamin C wurde zeitversetzt zur Standardtherapie infundiert.

Ziel war es, die Verträglichkeit von Vitamin-C-Infusionen und deren Wirksamkeit in Bezug auf Auftreten und Schwere von tumor- und therapiebedingten Beschwerden zu evaluieren.

Die Gesamtauswertung über alle Symptome zeigt, dass die Beschwerden in der Vitamin-C-Gruppe während der Standardtherapie um 37 % und während der Nachsorge um 53 % reduziert waren (Abb. 18). Signifikante Verbesserungen konnten insbesondere bei Übelkeit, Appetitverlust, Müdigkeit/Fatigue, Depressionen, Schlafstörungen, Schwindel und Blutungsneigung dokumentiert werden.

Die komplementäre Behandlung von Brustkrebspatientinnen mit hochdosierten Vitamin-C-Infusionen war gut verträglich und führte zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, die auch mittels ECOG Leistungsstatus und Karnofsky-Index erfasst wurde (Vollbracht, Schneider et al. 2011).

VITAMIN-C-MANGEL UND OXIDATIVER STRESS

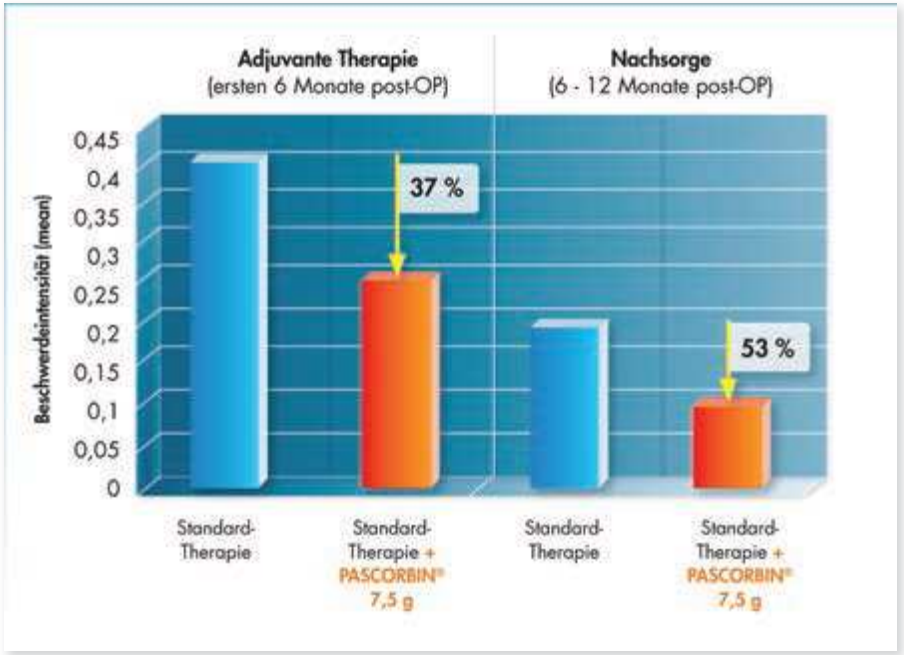


Abb. 18: *PASCORBIN®-Infusionen reduzierten tumor- und therapiebedingte Beschwerden von Brustkrebspatientinnen während der Standardtherapie um 37 % und um 53 % in der Tumornachsorge. Durchschnittlicher Gesamtscore der Beschwerden adjustiert nach Alter, Ausgangsbeschwerden, Chemo-, Strahlen- und Hormontherapie (Vollbracht, Schneider et al. 2011).*

Zu den primär durch oxidativen Stress (mit)verursachten Nebenwirkungen gehören vor allem:

- Symptome des Verdauungstraktes wie Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit
- Neurodegenerative Symptome wie Depressionen und Gedächtnisstörungen
- Symptome des Fatigue-Syndroms wie Müdigkeit, Mattigkeit, Erschöpfung, Antriebslosigkeit und Schlafstörungen
- Anämie/Erythropoetinresistenz (siehe auch Kapitel 7.7. Hämodialyse)
- Stoffwechselstörungen wie Dislipidämie

Wissenschaftler fordern konsequenterweise, dass die Zufuhrempfehlungen von Antioxidantien bei onkologischen Patienten neu eruiert werden müssen. Denn eine höhere Zufuhr von Antioxidantien, insbesondere Vitamin C, ist eindeutig mit weniger Chemotherapie bedingten Nebenwirkungen und weniger oxidativen DNA-Schäden assoziiert (Kennedy, Tucker et al. 2004).

Fatigue ist ein häufig unterschätztes Problem, das die Hälfte aller Tumorpatienten betrifft und für die Betroffenen und Angehörigen den Leidensdruck verstärkt. Charakteristisch ist, dass sich trotz Schlaf- und Ruhephasen keine Verbesserung einstellt. Neben dem akuten, durch Chemo- oder Strahlentherapie ausgelösten Fatigue-Syndrom, beobachtet man häufig eine chronische Form, die erst Jahre nach der Therapie auftreten kann. Ernährungsmaßnahmen mit ausreichender Vitamingabe gewinnen daher neben psychologischer Betreuung und körperlichen Aktivitäten langfristig immer mehr an Bedeutung.

Dislipidämie wird durch den Tumor bzw. die Zytostatikatherapie verursacht. Experimentelle Studien zeigen eine Normalisierung des Lipidprofils durch eine langfristige hoch dosierte Vitamin-C-Gabe (200 mg/kg KG für 120 Tage) bei Krebserkrankungen und adjuvant zur Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluoruracil (Muralikrishnan, Amalan Stanley et al. 2001). Die adjuvante orale Einnahme der Antioxidantien Vitamin C und E reduziert die unter Tamoxifentherapie erhöhten Triglycerid- und VLDL-Cholesterinwerte und führt im Vergleich zur Kontrollgruppe zu günstigeren HDL- und LDL-Werten (Babu, Sundravel et al. 2000). Auch bei chronischer Strahlen-Proktitis (Prostata-Ca und gynäkologische Tumore) können Antioxidantien wie Vitamin C und E die Symptome anhaltend verbessern (Kennedy, Bruninga et al. 2001).

„Allgemeinzustand und Lebensqualität von Tumorpatienten werden durch parenterale Vitamin-C-Gaben nachweislich verbessert."

Prof. Dr. med. Wolfgang Giebel, Chefarzt Potenz-Reha-Zentrum und der urologischen Abteilung der gisunt-Klinik für integrative Medizin, Schönebeck

7.9.4 Könnte Vitamin C das Tumorwachstum und das Metastasenrisiko reduzieren?

Ob Vitamin C auch in der Frontline-Chemotherapie von therapeutischem Nutzen sein könnte, bleibt ein kontrovers diskutiertes Thema. Ergebnisse neuerer Studien, hauptsächlich aus experimentellen Untersuchungen, unterstützen diese Annahme. Die Geschichte von Vitamin C in der Tumortherapie begann mit der Publikation von Cameron und Pauling 1978 in dem einflussreichen Journal PNAS (Cameron and Pauling 1978).

Sie berichteten, dass hoch dosiertes Vitamin C die Überlebenszeit terminaler Krebspatienten verlängerte. Es handelte sich um eine Control-Observation-Studie mit 100 behandelten und 100 nicht behandelten Patienten. Das Behandlungsregime bestand aus 10 g Vitamin C pro Tag, die 10 Tage parenteral verabreicht wurden.

Die Schulmedizin war skeptisch und kritisierte das Studiendesign, vor allem weil die Studie nicht randomisiert war. Ebenso wurde die Vergleichbarkeit der zwei Gruppen bezweifelt. Kurz nach dieser Studie führte die renommierte Mayo Clinic (USA) zwei separate Studien durch, die "State of the Art" waren: Randomisierte, kontrolliert prospektive Studien (Creagan, Moertel et al. 1979; Moertel, Fleming et al. 1985). Sie verabreichten ebenfalls 10 g Vitamin C pro Tag, verzeichneten jedoch keine Wirkung und widerlegten so die Ergebnisse von Cameron & Pauling.

Oral versus Parenteral

Es gab allerdings einen entscheidenden Unterschied zwischen der Studie von Cameron & Pauling und den beiden Studien der Mayo Clinic. Cameron & Pauling begannen mit parenteralem Vitamin, während in den Studien der Mayo Clinic über die gesamte Studiendauer nur orales Vitamin C verabreicht wurde.

Dieser entscheidende Unterschied zwischen der Cameron & Pauling-Studie und den Studien der Mayo Clinic hinsichtlich der Darreichungsform von Vitamin C wurde von der Schulmedizin ignoriert, bis die Gruppe von Mark Levine forderte, dass die Rolle von Vitamin C in der Krebstherapie neu bewertet werden

müsse (Padayatty, Sun et al. 2004). Levines Gruppe hatte schon früher gezeigt, dass pharmakologische Vitamin-C-Konzentrationen im Körper nur über die parenterale und nicht die orale Gabe (Levine, Conry-Cantilena et al. 1996) möglich sind.

Nach Gabe von parenteral verabreichtem Vitamin C im Grammbereich können Ascorbatkonzentrationen im Blut von über 1 mM über mehrere Stunden erreicht werden. Gute Evidenz gibt es für die Annahme, dass millimolare Konzentrationen für eine therapeutische Wirkung erforderlich sind. Eine von der Levine-Gruppe in PNAS veröffentlichte In-vitro-Studie zeigte ganz klar, dass pharmakologische millimolare Konzentrationen von Vitamin C tatsächlich zytotoxische Effekte auf Tumorzellen ausüben, ohne jeglichen toxischen Effekt auf normale Zellen auszuüben.

Die Vitamin-C-Exposition führte sowohl konzentrations- als auch zeitabhängig bei verschiedenen humanen Krebszellen durch Generierung von Wasserstoffperoxid im Extrazellulärraum der Tumorzelle zum krebsspezifischen Zelltod. Im Blut kommt es nicht zu erhöhten Wasserstoffperoxid-Konzentrationen, so dass es ein geeignetes Trägermedium darstellt (Chen, Espey et al. 2005). (Abb. 19)

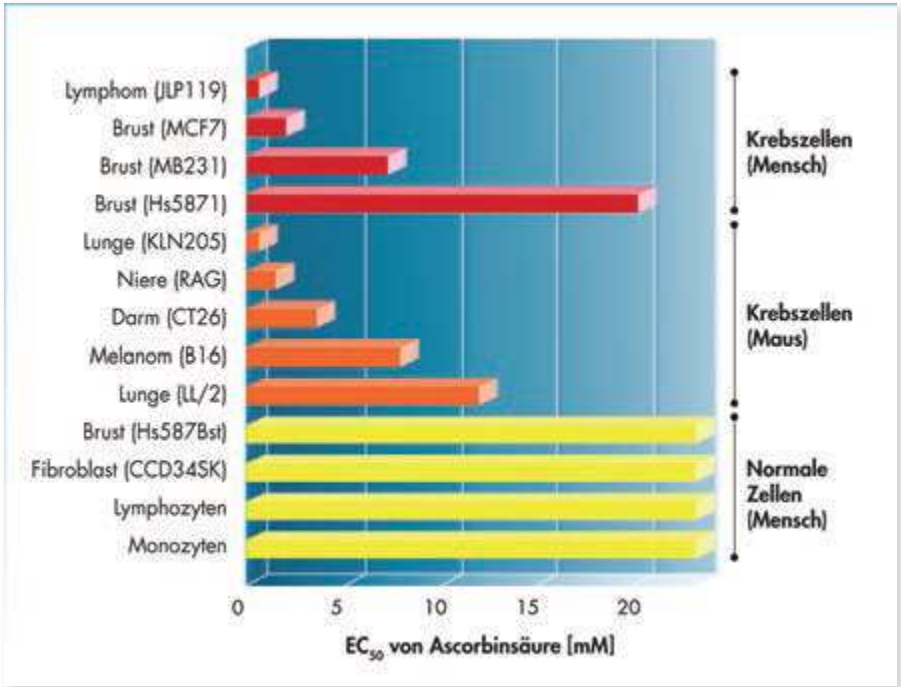


Abb. 19: ***Vitamin C wirkt selektiv toxisch auf Tumorzellen.***
Benötigte Ascorbat-Konzentration zum Abtöten von 50 % der untersuchten Zellen (EC50-Wert) nach 1-stündiger Inkubation. Krebszellen von Mensch (rot) und Maus (orange) werden selektiv getötet; nichtmaligne, normale menschliche Zellen (gelb) werden durch Ascorbat nicht im Wachstum gestört [175].

Diese In-vitro-Ergebnisse werden durch tierexperimentelle Xenograft-Modell-Studien mit Glioblastomen, Pankreas-, Prostata-, Leber- und Ovarialkarzinomen gestützt: Vitamin C reduzierte in diesen Studien die Tumormasse signifikant um 22 bis 70 % im Vergleich zu Kontroll- bzw. Placebogruppen (Abb.19). Vitamin C wurde den Tieren, je nach Studiendesign, täglich als Injektion in einer Dosierung zwischen 500 bis 4000mg/kg Körpergewicht für ca. 12-30 Tage verabreicht.

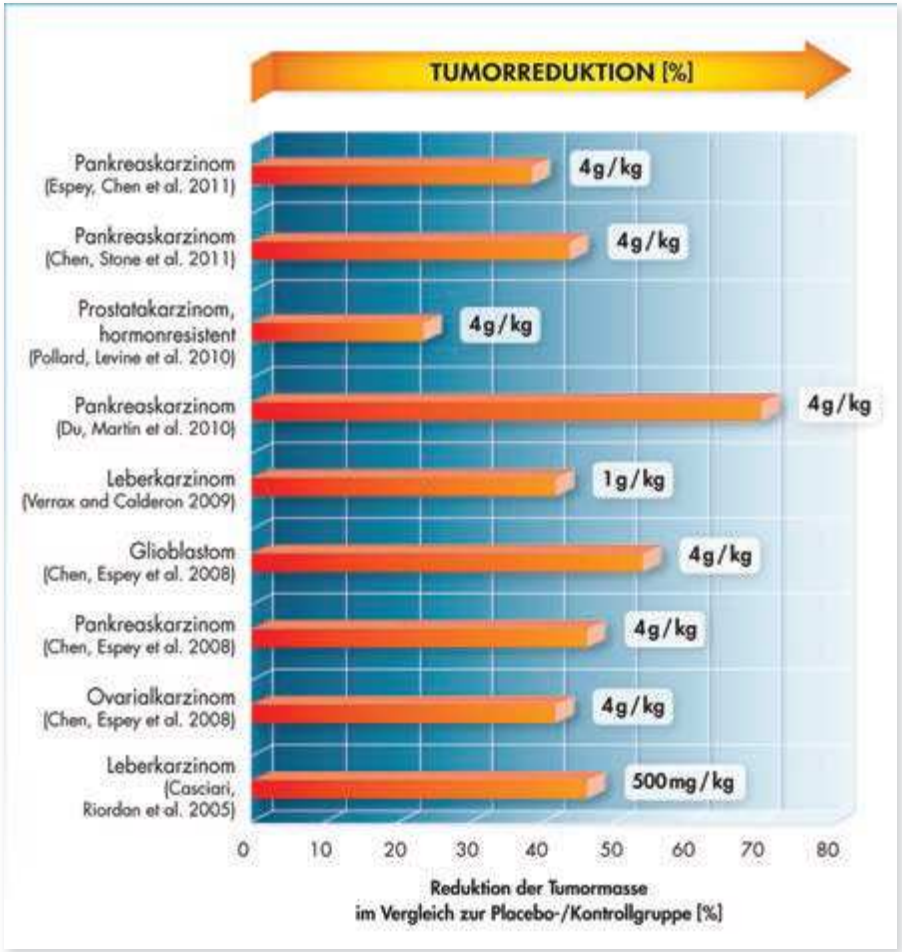


Abb. 20: *Unterschiedliche tierexperimentelle Studien bei verschiedenen Tumoren beobachten eine sign. Reduktion der Tumormasse im Vergleich zur Kontroll- oder Placebogruppe. Parenterale Vitamin-C-Dosierung in mg/kg Körpergewicht).*

Auch in Bezug auf das Metastasenrisiko scheint Vitamin C ein protektiver Effekt zuzukommen. Erste tierexperimentelle Xenograft-Modell-Studien mit Glioblastom- und hormonresistenten Prostatakarzinomzellen beobachten nach pharmakologischen Vitamin-C-Injektionen signifikant weniger Metastasen (Chen, Espey et al. 2008; Pollard, Levine et al. 2010).

Dabei scheint die Begrenzung der Angiogenese, eine wichtige Bedeutung zu spielen. Beim tierexperimentellen Sarkommodell, also einem Tumor der frühzeitig in die Blutgefäße metastasiert, reduzieren pharmakologische Vitamin-C-Injektionen die Angiogenese. Bei Tieren mit Sarkom ist die Genexpression für den endothelialen Wachstumsfaktor VEGF und für die Matrixmetalloproteinase-2 (MMP2) stark erhöht. MMP2 ist ein Enzym, das die Basalmembran zerstört und zusammen mit dem Wachstumsfaktor VEGF die Angio- und Vaskulogenese und somit die Metastasierung vorantreibt.

Bemerkenswerterweise beobachteten die Wissenschaftler, dass die Genexpression von VEGF und MMP2 bei Tieren die pharmakologische Vitamin-C-Injektionen erhielten nicht anstieg, sondern im Normbereich gesunder Tiere blieb (Yeom, Lee et al. 2009).

Die nachgewiesene selektive tumorzytoxische Wirkung macht den Einsatz biologisch plausibel und wird durch aktuelle Fallbeschreibungen bei Nieren-, Blasenkarzinom und B-Zelllymphom* (Padayatty, Riordan et al. 2006), die den Qualitätsanforderungen des NCI standhalten, unterstützt. Zwei dieser Fallberichte entsprechen komplett den Qualitätsanforderungen des NCI für evidenzbasierte Fälle („best-cases"), der dritte verfehlte nur knapp ein Kriterium. Alle drei berichten von einer kompletten Remission des Primärtumors nach Infusion hoher Vitamin-C-Dosierungen.

Da die experimentelle Datenlage bei Leukämien und malignen Lymphomen teilweise heterogen ist, konzentrieren sich Empfehlungen von PASCOE zur Vitamin-C-Infusionstherapie auf den Bereich solider Tumore bei Vitamin C-Mangel.

VITAMIN-C-MANGEL UND OXIDATIVER STRESS

Zwar gibt es viele publizierte, erfolgreiche Fallberichte im Zusammenhang mit parenteral hoch dosiertem Vitamin C, die Fallberichte von Padayatty und Kollegen sind aber die ersten, die explizit den neuen Richtlinien des NCI, einschließlich einer unabhängigen pathologischen Bewertung durch das National Institute of Health (NIH), entsprechen.

Eine klinische Phase-I-Studie zur Dosisfindung und Toxizität von Vitamin C bei Tumorpatienten in fortgeschrittenem Zustand ohne weiterführende schulmedizinische Behandlungsoption zeigte, dass eine parenterale Vitamin-C-Dosierung bis zu 1,5 g pro Kilogramm Körpergewicht verträglich ist. Durch diese extrem hohe Dosierung konnten Vitamin-C-Blutspiegel von 5 mM über 7 Stunden erzielt werden. Ein objektives Ansprechen des Tumors, 6 Patienten erhielten die maximale Dosierung von 1,5 g, konnte allerdings nicht festgestellt werden. Die Autoren planen eine Phase-II-Studie, die intravenöses Vitamin C und Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs kombiniert (Hoffer, Levine et al. 2008).

Zeitversetzter Einsatz zur Chemo- und Strahlentherapie

Aus theoretischen Erwägungen heraus wurde bisher angenommen, dass Vitamin C die Wirkung der Chemo- und Strahlentherapie reduzieren könnte. Der klinische Beweis zur Stützung dieser Annahme fehlt jedoch. Da die Wirkung der Strahlentherapie vermutlich auf der Generierung von ROS basiert, könnte man sich in diesem Fall einen Wirkverlust durch Antioxidantien vorstellen. Auch bei der Frontline-Chemotherapie wird ein zeitversetzter Einsatz von Vitamin C empfohlen, obwohl diese Notwendigkeit für viele Chemotherapeutika nicht gesichert ist.

Aufgrund fehlender klinischer Daten, sollte die Vitamin-C-Hochdosistherapie zeitversetzt zu einer Strahlen- oder Chemotherapie erfolgen:

- Wird Vitamin C vor oder nach einer Strahlentherapie infundiert, so ist ein Abstand von jeweils 24 Stunden empfehlenswert.
- **Vor der Chemotherapie sollte ein Abstand von 24 Stunden eingehalten werden**
- **Nach der Chemotherapie** sollte in der Regel ein Abstand von mindestens 24 Stunden eingehalten werden.
  Bei Chemotherapeutika deren Halbwertzeit jedoch größer als 6h ist, sollte der Abstand auf **3-4 Halbwertzeiten** erweitert werden

Wichtiger Hinweis: Da viele Chemotherapeutika die Nieren stark beeinträchtigen können, sollte die Nierenfunktion engmaschig kontrolliert werden, denn Vitamin-C-Infusionen können bei Niereninsuffizienz das Risiko für Nierensteine erhöhen.

Vitamin C & Chemo- und Strahlentherapie

In den vergangenen Jahren gibt es allerdings immer mehr experimentelle Hinweise dafür, dass Vitamin C die Wirksamkeit bestimmter Chemotherapeutika verstärken könnte. Pharmakologische In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Vitamin C die zytotoxische Wirkung bestimmter Standardchemotherapeutika verstärkt – wie etwa Doxorubicin, Cisplatin, Paclitaxel, Dacarbazine, 5-Fluoruracil, Bleomycin (Prasad, Sinha et al. 1979; Kurbacher, Wagner et al. 1996). Auch die Wirkung von PASCORBIN® in Kombination mit unterschiedlichen Zytostatika wie Docetaxel, Epirubicin, Irinotecan, 5-FU, Oxaliplatin und Vinorelbin wurde in-vitro untersucht. Dabei zeigte sich, dass PASCORBIN® die tumortoxische Wirkung von Docetaxel, Epirubicin, Irinotecan und 5-FU auf Prostatakarzinomzellen verstärkt, die Wirkung von Oxaliplatin und Vinorelbin blieb unverändert (Fromberg, Gutsch et al. 2011).

Eine Ausnahme betrifft möglichweise den Proteasominhibitor Bortezomib (Perrone, Hideshima et al. 2009). Die Autoren dieser experimentellen Studie geben an, dass bereits Vitamin-C-Plasmaspiegel, die durch orale Einnahme von >500 mg erreicht werden, den Wirkmechanismus inhibieren.

Sie vermuten, eine direkte Bindung zwischen der Hydroxylgruppe des Vitamin C und der Borsäure des Protease-Inhibitors, die die Affinität von Bortezomib zum Proteosom reduziert. Die Hemmung betrifft folglich nur Protease-Inhibitoren mit Borsäure (Llobet, Eritja et al. 2008; Perrone, Hideshima et al. 2009).

Eine präklinische Studie bei Pankreaskrebs beobachtet synergistische Effekte von Vitamin C auf die Wirksamkeit von Gemcitabin. Die Kombination von hohen Vitamin-C-Konzentrationen und Gemcitabin zeigte synergistische tumorzytotoxische Effekte bei acht Pankreastumorzelllinien. Der epitheliale Phenotyp des Tumors und eine Resistenz gegenüber Gemcitabin waren dabei unerheblich. In einem tierexperimentellen Xenograft-Modell verstärkten pharmakologische Vitamin-C-Injektionen die wachstumsinhibierende Wirkung von Gemcitabin. Bei einem Gemcitabin resistenten Tumor führte die Kombination mit Vitamin C sogar zu einer 50%igen Wachstumsinhibition (Espey, Chen et al. 2011). Eine kurze Zeit später durchgeführte Phase-I-Studie bei 14 Patienten mit neu diagnostiziertem, inoperablem, metastasiertem Pankreaskarzinom (duktales Adenokarzinom Stadium IV) untersuchte die Verträglichkeit und die Effekte einer achtwöchigen Kombination von Gemcitabin, Erlotinib und hochdosierten Vitamin-C-Infusionen (50-100 g Vitamin C; 3x wöchentlich).

Von den 14 Patienten beendeten 9 die Studie. Unter Anwendung der RECIST 1.0 Kriterien zeigten 7 der 9 Patienten ein stabiles Krankheitsbild und 2 einen progressive Verlauf. Die Kombination der Standardtherapie mit extrem hochdosierten Vitamin-C-Infusionen führte nicht zu einer Zunahme der sicherheitsrelevanten Toxizität. Die Autoren sprechen sich für eine längere Phase-II-Studie aus (Monti, Mitchell et al. 2012).

Es gibt immer mehr Hinweise dafür, dass Vitamin C ein größeres Potential in der Frontline-Chemotherapie haben könnte als bisher angenommen. Für eine wirkliche Bewertung dieses Potentials bedarf es natürlich weiterer klinischer Studien. Der Einsatz von parenteralem Vitamin C in der palliativen Krebsbehandlung zur Verbesserung der Lebensqualität wird jedoch durch die gute Studienlage unterstützt. Solange weitere klinische Daten fehlen wird empfohlen, die adjuvante parenterale Vitamin-C-Gabe zeitversetzt zur Chemo- bzw. Strahlentherapie durchzuführen.

VITAMIN-C-MANGEL UND OXIDATIVER STRESS

TUMORE

- **Vitamin-C-Defizit** und **oxidativer Stress** wird bei Krebspatienten durch konventionelle Therapien weiter intensiviert
- **Entzündungsgeschehen schmälert Prognose** und **induziert Vitamin-C-Mangel**
- **Vitamin C kann** tumor- und therapiebedingte **Nebenwirkungen vermindern** und so die **Lebensqualität verbessern**
- **Vitamin C besitzt chemotherapeutisches Potential**



VITAMIN-C-MANGEL UND OXIDATIVER STRESS

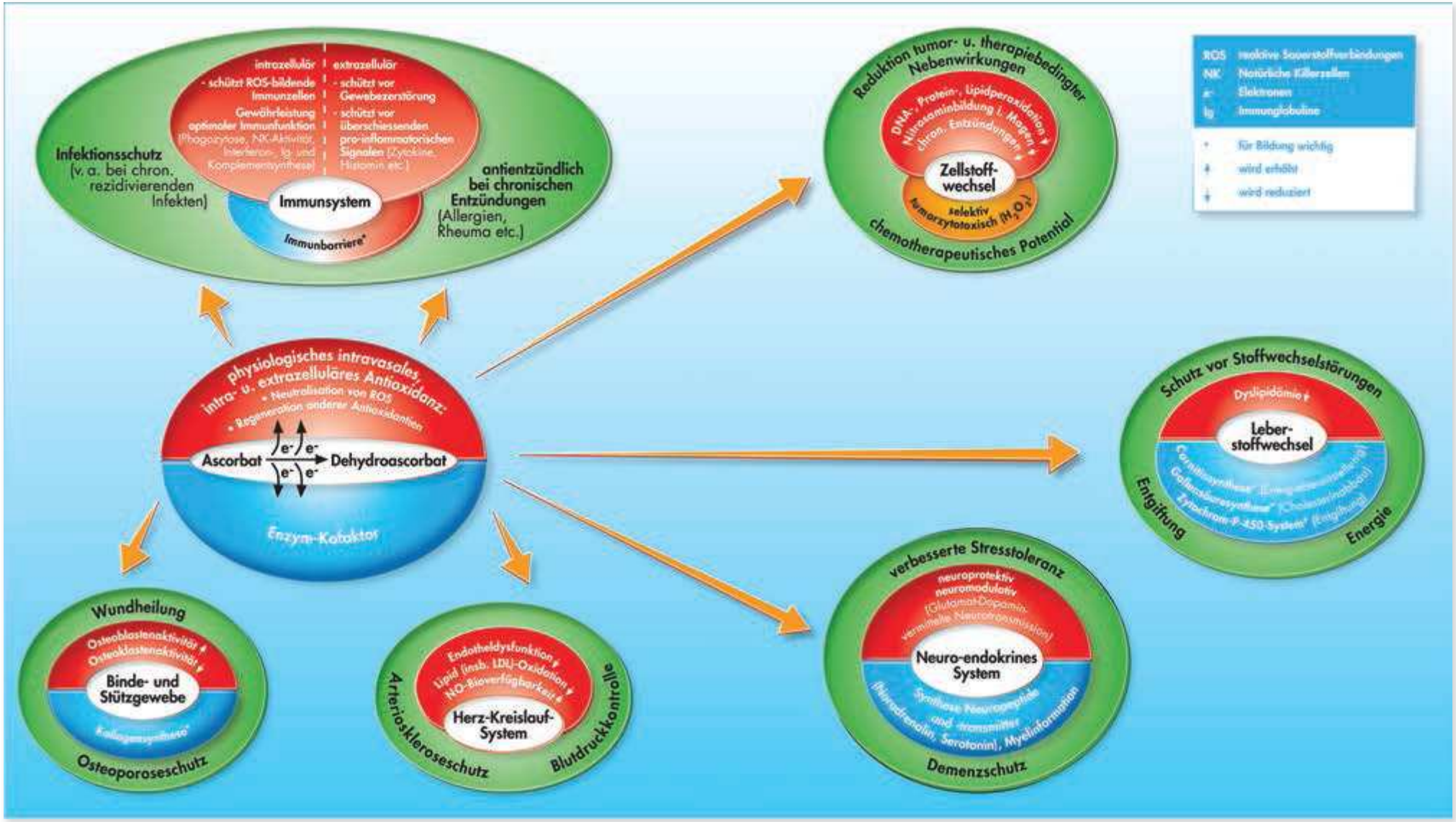


Abb. 21: *Biochemische und physiologische Funktionen von Vitamin C.*

8.1 Immunstimulation bei akuten und chronischen Infekten (nach Dr. Herget)

Eine erhöhte Infektanfälligkeit ist meist mit einem gravierenden Vitamin-C-Mangel verbunden. Mit Beginn einer Viruserkrankung sinkt der Vitamin-C-Spiegel in den Leukozyten innerhalb weniger Stunden ab und erreicht teilweise Konzentrationen wie sie bei Skorbut beobachtet werden.*

BEI VITAMIN-C-MANGEL:

2–6 Wochen

PASCORBIN® 7,5 g Ascorbinsäure / 50 ml
mit 100 ml isotonischer Kochsalzlösung
verdünnt 2–3 x wöchentlich
als intravenöse Kurzinfusion

An therapiefreien Tagen **VITAMIN C 100-PASCOE®** oral 5 x täglich 2 Tabletten.

Während der gesamten Vitamin C Hochdosis-Infusions-Therapie ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr von mindestens 1 bis 3 Litern pro Tag zu achten.

ZUR INJEKTIONSTHERAPIE:

INFEKT 1-Injektopas® N
BRONCHO-Injektopas® SL
PASCOLEUCYN-Injektopas®
2–3 x wöchentlich 2 ml i.v. oder i.m.

ZUR KONSTITUTIONSTHERAPIE:

LYMPHDIARAL®-Injektopas L
2–3 x wöchentlich 2 ml i.v. oder i.m.

PHOSPHORUS Similiaplex® + ARSENUM JODATUM Similiaplex® N + SCROPHULARIA Similiaplex®
2–3 x täglich 15-20 Tropfen

ZUR BEHANDLUNG DES LOKALEN LYMPHSYSTEMS:

LYMPHDIARAL® sensitiv Salbe N
2 x täglich auf das betroffene Lymphabflussgebiet auftragen.

LYMPHDIARAL® Halstabletten
Bei akuten Zuständen bis zu 6 x täglich
1 Tablette im Mund zergehen lassen.

Dieses Therapieschema stellt lediglich eine allgemeine Empfehlung von Dr. Herget dar.
Selbstverständlich entscheiden Sie als Therapeut abhängig von der Erkrankung und dem Zustand des Patienten über die individuelle Dosierung und Häufigkeit der Anwendung.

* vgl. S. 53 ff.

8.2 Adjuvante Therapie bei soliden Tumoren (nach Dr. Herget)

Viele Tumorpatienten weisen einen erheblichen Vitamin-C-Mangel auf. Besonders Chemo- und Strahlentherapie tragen zu einem weiteren Absinken des Vitamin-C-Spiegels bei.*

BEI VITAMIN-C-MANGEL:

6 Wochen → **PASCORBIN® 7,5 g Ascorbinsäure / 50 ml**
mit 100 ml isotonischer Kochsalzlösung
verdünnt 2–3 x wöchentlich
als intravenöse Kurzinfusion

3 Wochen → Therapiepause

6 Wochen → **PASCORBIN® 7,5 g Ascorbinsäure / 50 ml**
mit 100 ml isotonischer Kochsalzlösung
verdünnt 2–3 x wöchentlich
als intravenöse Kurzinfusion

- Wird Vitamin C vor oder nach einer **Strahlentherapie** infundiert, so ist ein Abstand von jeweils 24 Stunden empfehlenswert.
- **Vor der Chemotherapie** sollte ein Abstand von 24 Stunden eingehalten werden.
- **Nach der Chemotherapie** sollte in der Regel ein Abstand von mindestens 24 Stunden eingehalten werden. Bei Chemotherapeutika deren Halbwertzeit jedoch größer als 6 Stunden ist, sollte der Abstand auf 3-4 Halbwertzeiten erweitert werden.

Während der gesamten Vitamin C Hochdosis-Infusions-Therapie ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr von mindestens 1 bis 3 Litern pro Tag zu achten.

An therapiefreien Tagen **VITAMIN C 100-PASCOE®** oral 5 x täglich 2 Tabletten.

ZUR KONSTITUTIONSTHERAPIE:

CONIUM SIMILIAPLEX® + THUJA SIMILIAPLEX® H
oral je 3 x täglich 10 Tropfen
VISCUM CPL.-Injektopas® 1–3 x wöchentlich 1–2 ml i.m., s.c. oder i.v.
LYMPHDIARAL® Basistropfen SL oral 3 x täglich 10 Tropfen
LYMPHDIARAL®-Injektopas L 3 x wöchentlich 2 ml i.m., s.c. oder i.v.

ALS NAHRUNGSERGÄNZUNG:

ARONIA-PASCOE® oral 2 x täglich 2 Kapseln zur Unterstützung der antioxidativen Mechanismen des Körpers

Dieses Therapieschema stellt lediglich eine allgemeine Empfehlung von Dr. Herget dar.
Selbstverständlich entscheiden Sie als Therapeut abhängig von der Erkrankung und dem Zustand des Patienten über die individuelle Dosierung und Häufigkeit der Anwendung.

* vgl. S. 70 ff.

8.3 Behandlung von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (nach Dr. Herget)

Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen weisen aufgrund des erhöhten Verbrauchs von Antioxidantien sehr oft einen erheblichen Vitamin-C-Mangel auf. Der oxidative Stress im rheumatischen Schub trägt zu einem weiteren Absinken des Vitamin-C-Spiegels bei.*

BEI VITAMIN-C-MANGEL:

4 Wochen → **PASCORBIN® 7,5 g Ascorbinsäure / 50 ml**
mit 100 ml isotonischer Kochsalzlösung
verdünnt 2–3 x wöchentlich
als intravenöse Kurzinfusion

Wiederholung der Infusionstherapie mit PASCORBIN® 7,5 g Ascorbinsäure/50 ml sobald sich ein weiterer Rheuma-Schub abzeichnet.
An therapiefreien Tagen **VITAMIN C 100-PASCOE®** oral 5 x täglich 2 Tabletten.
Während der gesamten Vitamin C Hochdosis-Infusions-Therapie ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr von mindestens 1 bis 3 Litern pro Tag zu achten.

ZUR INJEKTIONSTHERAPIE:

→ **PASCOE®-Agil HOM-Injektopas**
2–3 x wöchentlich 1–2 ml i.c., s.c. oder i.m.
(eventuell 0,5 bis 1 ml Eigenblut).

→ **RHEUMA-PASC® SL Injektionslösung**
2–3 x wöchentlich 1–2 ml s.c. oder i.m.

BEI DEGENERATIVEN GELENKERKRANKUNGEN:

→ **PASCOE®-Agil 240 mg Tabletten**
oral 2 x täglich 2 Tabletten

ZUR KONSTITUTIONSTHERAPIE:

→ **SYMPHYTUM Similiaplex® + LEDUM Similiaplex® + DULCAMARA Similiaplex®**
je 1–3 x täglich 10 Tropfen

→ **LYMPHDIARAL®-Injektopas L**
max. 1–2 ml/Tag s.c., i.m. oder i.v.

ALS NAHRUNGSERGÄNZUNG:

→ **BASENTABS pH-balance PASCOE®**
oral 2–3 x täglich 3 Tabletten zur Entsäuerung

Dieses Therapieschema stellt lediglich eine allgemeine Empfehlung von Dr. Herget dar.
Selbstverständlich entscheiden Sie als Therapeut abhängig von der Erkrankung und dem Zustand des Patienten über die individuelle Dosierung und Häufigkeit der Anwendung.

* vgl. S. 36 ff.

8.4 Behandlung von akuten und chronischen Allergien (nach Dr. Herget)

Patienten mit allergischen Erkrankungen weisen aufgrund des erhöhten Verbrauchs von Antioxidantien sehr oft einen erheblichen Vitamin-C-Mangel auf. Ursache hierfür ist eine vermehrte Entstehung freier Radikale aufgrund der allergiebedingten Entzündungsreaktionen.

BEI VITAMIN-C-MANGEL:

→ **PASCORBIN® 7,5 g Ascorbinsäure / 50 ml**
mit 100 ml isotonischer Kochsalzlösung

→ **1.–2. Woche** 2–4 x wöchentlich
als intravenöse Kurzinfusion

→ **ab 3. Woche** 1–2 x wöchentlich bis
zur Beschwerdefreiheit

An therapiefreien Tagen **VITAMIN C 100-PASCOE®** oral 5 x täglich 2 Tabletten.
Während der gesamten Vitamin C Hochdosis-Infusions-Therapie ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr von mindestens 1 bis 3 Litern pro Tag zu achten.

ZUR REGULATIONSSTHERAPIE:

→ **parenteral:** **ALLERGIE-Injektopas® SL**
„akut" ansteigend von 0,5–1,0 ml,
1 x wöchentlich s.c. oder i.m.

→ **und/oder:** **PASCALLERG®** 3 x täglich 1 Tablette

„chronisch" Unspezifische desensibilisierende Injektionstherapie
(siehe PASCOE Kompendium – Allergie Seite 39).

ZUR KONSTITUTIONSTHERAPIE:

→ **KALIUM CHLORATUM I Similiaplex®**
PHOSPHORUS Similiaplex®
LYMPHDIARAL® Basistropfen SL
jeweils 1–3 x täglich 5 Tropfen

ALS NAHRUNGSERGÄNZUNG:

→ **BASENTABS pH-balance PASCOE®**
3 x täglich 2–3 Tabletten zur Entsäuerung

→ **ARONIA-PASCOE®**
2 x täglich 1–2 Kapseln zur Unterstützung bei oxidativem Stress

Dieses Therapieschema stellt lediglich eine allgemeine Empfehlung von Dr. Herget dar. Selbstverständlich entscheiden Sie als Therapeut abhängig von der Erkrankung und dem Zustand des Patienten über die individuelle Dosierung und Häufigkeit der Anwendung.

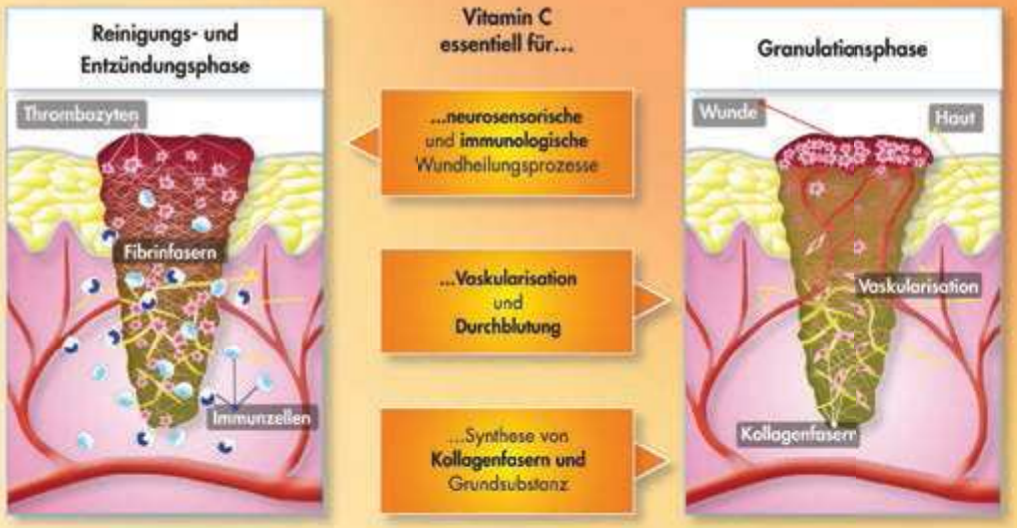
* vgl. S. 39 ff.

Postoperativer klinischer Vitamin-C-Mangel durch verstärkten metabolischen Verbrauch (Rümelin 2005):

- **Vitamin-C-Mangel begünstigt postoperative Komplikationen** (Infektionen, Wundheilungsstörungen, Ödeme etc.)

Parenteral hochdosiertes Vitamin C mit besonderem therapeutischen **Benefit** *(Nathens 2002, Cevikel 2008)* bei klinischen Vitamin-C-Mangelzuständen:

- **Unterstützende Wundheilung** (Kollagensynthese, Kontraktionsfähigkeit, Zugbelastbarkeit) *(Cevikel 2008, Jagetia 2007)*
- **Erhöhte Festigkeit des Kallus** *(Alcantara-Martos 2007)*



Behandlungsbeispiel:		**PASCORBIN® 7,5 g Ascorbinsäure / 50 ml plus Trägerlösung** (z. B. 100 ml NaCl-Lsg. 0,9%)
präoperativ	1 Tag vorher	1 Infusion
postoperativ	1. bis 3. Tag	Täglich eine Infusion
	2. bis 4. Woche	1–2 x wöchentlich eine Infusion

Dieses Therapieschema stellt lediglich eine allgemeine Empfehlung der Firma PASCOE dar. Selbstverständlich entscheiden Sie als Therapeut abhängig von der Erkrankung und dem Zustand des Patienten über die individuelle Dosierung und Häufigkeit der Anwendung.

DURCHFÜHRUNG EINER VITAMIN-C-INFUSION



9 Durchführung einer Vitamin-C-Infusion



Sie benötigen:

- PASCORBIN® 7,5 g Ascorbinsäure/50 ml
- 100 ml Isotonische Kochsalzlösung
- Transferset für sterile Flüssigkeiten
- Infusionsbesteck
- Venenverweilkanüle (Butterfly)
- Hautdesinfektionsmittel

Vorbereitung der Vitamin-C-Infusion (unter sterilen Bedingungen)



1. Injektionsflasche mit dem Transferset anstechen. Berühren Sie das Transferset nur an der Schutzhülse.



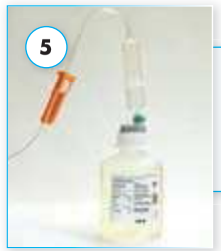
2. Die Injektionsflasche aufrecht stellen und die Hülse vom oberen Teil des Transfersets entfernen.



3. Die PASCORBIN®-Flasche auf das Transferset aufsetzen und zügig durchstechen.



4. Den Inhalt der PASCORBIN®-Flasche vollständig in die Injektionsflasche laufen lassen.



5. Den Flascheninhalt durch leichtes Schwenken mischen. Transferset entfernen, das Infusionsbesteck aufstecken und den Durchflussregler schließen. Die Infusionslösung ist unmittelbar zu verwenden.

Die Infusionslösung sollte nicht zu kühl sein (Raumtemperatur ist empfehlenswert).

Anlegen einer Vitamin-C-Infusion (unter sterilen Bedingungen)



1. Venenstauschlauch anlegen und Haut der Armbeuge desinfizieren.



2. Vene stauen und Haut mit der freien Hand spannen.



3. Haut im Winkel von 45 Grad schnell durchstechen (Schliff der Nadel nach oben), dann Vene flach punktieren.



4. Stauschlauch lösen, sobald Blut im transparenten Kanülenansatz sichtbar wird. Kanüle mit Pflaster fixieren.



5. Sobald sich der Kanülenschlauch vollständig mit Blut gefüllt hat, die Infusion anschließen.



6. Infusionsschlauch mit Pflaster fixieren und Durchflussregler öffnen.

Bitte beachten Sie bei allen invasiven Eingriffen die Hygienerichtlinien des Robert-Koch-Institutes www.rki.de

10 Häufig gestellte Fragen zu PASCORBIN®

10.1 Allgemein Wissenswertes über Vitamin C

- Welche Aufgaben hat Vitamin C im Körper?
- Was sind freie Radikale und oxidativer Stress?
- Welchen Vorteil hat die parenterale Anwendung gegenüber der oralen Vitamin-C-Gabe?

10.2 Präparateinformation

- Wie wird PASCORBIN® hergestellt?
- Enthält PASCORBIN® Konservierungsstoffe oder Stabilisatoren?
- Enthält PASCORBIN® gentechnisch veränderte Substanzen?
- Wie sind pH-Wert bzw. Osmolarität von PASCORBIN®?
- Enthält PASCORBIN® natürliches oder synthetisches Vitamin C?
- Wie muss PASCORBIN® aufbewahrt werden?
- Kann man PASCORBIN® auch nach Ende der Haltbarkeit infundieren?

10.3 Handling der Infusion

- Wie stellt man die VitaminC-Infusionslösung her?
- Wie sollte PASCORBIN® verdünnt werden?
- Wie häufig und in welchen Abständen sollte man PASCORBIN® infundieren?
- Wie schnell sollte man PASCORBIN® infundieren?
- Kann man PASCORBIN® auch i.m. oder s.c. verabreichen?
- Was muss man beachten, wenn PASCORBIN® paravenös läuft?
- Kann man eine fertig hergestellte Infusionslösung aufheben?

10.4 Beachtenswertes

- Mit welchen unerwünschten Reaktionen ist zu rechnen?
- Können durch Vitamin-C-Infusionen andere Medikamente beeinflusst werden?
- Kann man Vitamin C begleitend zu einer Chemotherapie oder Bestrahlung verabreichen?
- Kann man Vitamin-C-Infusionen bei Diabetes durchführen?
- Sind Allergien auf PASCORBIN® bekannt?
- Kann man PASCORBIN® bei einer Allergie gegen Zitrusfrüchte einsetzen?
- Was sollte bei Autoimmunerkrankungen beachtet werden?

10.5 Anwendungsbereiche

- Bei welchen Erkrankungen wird PASCORBIN® bevorzugt eingesetzt?

10.6 Wissenswertes

- Wirkt sich PASCORBIN® auf den Säure-Base-Haushalt aus?
- Welcher Zusammenhang besteht zwischen Vitamin-C-Gaben und Oxalatsteinbildung?
- Was ist G-6-PD-Mangel und welchen Einfluss hat Vitamin C?
- Hat Vitamin C Einfluss auf den Vitamin-B12-Spiegel?
- Fällt die Anwendung bei Sportlern unter Doping?

10.7 Kombinierbarkeit

- Kann man PASCORBIN® mit Selen-Gaben kombinieren?
- Kann man Vitamin-C-Infusionen und Eisen-Gaben miteinander kombinieren?
- Welchen zeitlichen Abstand muss man zur Ozon-Therapie einhalten?
- Kann man PASCORBIN® mit anderen Medikamenten mischen?
- Gibt es Wechselwirkungen bei der Verabreichung von Immunmodulatoren/Immunsuppressiva?

10.8 Erstattung/Abrechnung

- Unter welchen Bedingungen ist PASCORBIN® erstattungsfähig?

10.1 Allgemein Wissenswertes über Vitamin C

Welche Aufgaben hat Vitamin C im Körper?

Vitamin C liegt im Körper als Ascorbat vor, also nicht als freie Säure, und hat eine ähnliche chemische Struktur wie Glucose. Alle Tiere und Pflanzen brauchen Vitamin C, das die meisten von ihnen selbst ausreichend bzw. in Stresssituationen vermehrt produzieren. Der Mensch (ebenso wie Affen und Meerschweinchen) hat im Laufe der Evolution die Fähigkeit zur Vitamin-C-Synthese verloren und muss es daher über die Ernährung aufnehmen. Eine gesunde Ernährung muss also genügend Vitamin C enthalten. Bei Stress und Krankheit steigt der Bedarf an Vitamin C.

Vitamin C ist ein vielseitiges physiologisches Antioxidans

Vitamin C ist unverzichtbar für das antioxidative Schutzsystem des Körpers. Es wirkt als Antioxidans im wässrigen Milieu, also innerhalb von Geweben und im Blut. Außerdem regeneriert es andere Antioxidantien des Körpers wie beispielsweise das lipophile Vitamin E, das wichtigste körpereigene Antioxidans innerhalb der Zellmembranen. Als Antioxidans wirkt Vitamin C, weil es:

- alle Gewebe vor oxidativen Schäden schützt
- somit das Immunsystem und kardiovaskuläre System unterstützt.

Vitamin C ist ein essentieller Co-Faktor für viele biochemische Prozesse

Vitamin C ist ein Co-Faktor für viele verschiedene Enzyme und ist somit für bedeutende Stoffwechselprozesse wichtig, beispielsweise für:

- entgiftende Reaktionsabläufe in der Leber
- Biosynthese von Neurotransmittern
- Kollagenbiosynthese -> Wundheilung und Knochenstoffwechsel
- Carnithinsynthese -> Energiestoffwechsel
- Eisenstoffwechsel

Vitamin C ist wasserlöslich und erreicht alle Gewebe über ein spezielles Transportermolekül in der Zellmembran

Im Gegensatz zu den fettlöslichen Vitaminen kann Vitamin C nicht im Körper gespeichert werden. Der Körper verbraucht Energie, um Vitamin C aufzunehmen und es im Körper zu behalten. Bei Stress oder Krankheit steigt der Vitamin-C-Bedarf. Der Darm aber kann nur begrenzte Mengen an Ascorbat aufnehmen. Seine Aufnahmekapazität ist gesättigt nach einer oralen Einzeldosis von etwa 200 mg.

Was sind freie Radikale und oxidativer Stress?

Freie Radikale sind aggressive Sauerstoffverbindungen, die verschiedene körpereigene Verbindungen schädigen können. Sie entstehen natürlicherweise durch die Atmung und bei Abwehrreaktionen unseres Immunsystems. Verstärkt werden sie beispielsweise gebildet durch entzündliche Erkrankungen, bestimmte Medikamente, Bestrahlung und Luftverschmutzung. Unser Körper hat ein ganzes Netzwerk von **Radikalfängern** entwickelt, um sich vor deren schädlichen Auswirkungen zu schützen. Bestimmte Radikalfänger kann der Körper selbst nicht bilden, sie müssen mit der Nahrung zugeführt werden. Dazu gehören beispielsweise die Vitamine C und E, aber auch Pflanzenstoffe, wie z. B. die rot-blau-schwarzen Pflanzenfarbstoffe, die chemisch als Anthocyane bezeichnet werden.
Entstehen mehr freie Radikale, als Radikalfänger im Körper zur Verfügung stehen, entsteht ein krankmachender Zustand bei dem freie Radikale Schaden anrichten können (**oxidativer Stress**).

Welchen Vorteil hat die parenterale Anwendung gegenüber der oralen Vitamin-C-Gabe?

Mit oraler Substitution können keine hohen Vitamin-C-Blutspiegel erzielt werden, wie man sie durch Infusion erreichen kann. Denn die enterale Resorption ist durch die Anzahl der Vitamin-C-Transporter in der Darmschleimhaut begrenzt. Durch orale Substitution können langfristig Vitamin-C-Plasmaspiegel von 1,5 mg/dl erzielt werden. Selbst bei extrem hohen oralen Vitamin-C-Dosen, wie beispielsweise 6-mal täglich 3 g, können die Blutspie-

gel kurzfristig nur auf 3,9 mg/dl ansteigen. Die Vitamin-C-Infusion ermöglicht sehr viel höhere Plasmaspiegel (>40 mg/dl), die zudem energieunabhängig und schnell zu erzielen sind (siehe S. 32). Bei vielen Erkrankungen sind aber diese hohen Vitamin-C-Blutspiegel – auch wenn sie nur kurzfristig aufrechtzuerhalten sind – therapeutisch erforderlich.

10.2 Präparateinformation

Wie wird PASCORBIN® hergestellt?

Zur Herstellung von PASCORBIN® wird ausschließlich die biologisch aktive L(+)-Ascorbinsäure verwendet. Sie entspricht höchster Arzneibuchqualität (Europäisches Arzneibuch). Das für die Vitamin-C-Synthese verwendete Ausgangsmaterial Sorbitol wird aus natürlichen Rohstoffen gewonnen. Durch anschließende Fermentation und chemische Synthese entsteht Ascorbinsäure.

Enthält PASCORBIN® Konservierungsstoffe oder Stabilisatoren?

Nein, für die Herstellung von PASCORBIN® werden weder Konservierungsstoffe noch Stabilisatoren eingesetzt.

Enthält PASCORBIN® gentechnisch veränderte Substanzen?

Nein, es werden nur natürliche Rohstoffe verwendet, die nicht genetisch modifiziert sind. Jede Ernte wird streng kontrolliert (PCR-Test). Durch anschließende Fermentation und chemische Synthese entsteht Ascorbinsäure. Für die Fermentation werden nicht genetisch modifizierte Mikroorganismen (non GMO) benutzt. Damit ist PASCORBIN® frei von genetisch modifizierter DNA und genetisch modifizierten Proteinen.

Wie sind pH-Wert bzw. Osmolarität von PASCORBIN®?

Der pH-Wert von PASCORBIN® wird durch Titration mit Natriumhydrogencarbonat auf einen Wert zwischen pH 6 und 7 eingestellt.
Die Osmolarität der reinen PASCORBIN®-Injektionslösung beträgt:
1500–1700 mosmol/l. Da die Osmolalität einer peripher venösen Infusion unter 800 mOsmol liegen sollte, wird PASCORBIN® mit einer geeigneten Trägerlösung verdünnt. Dabei ergeben sich folgende Osmolalitäten:

PASCORBIN® + NaCl-Lösung 0,9 %-(1:2): ca. 700-750 mosmol/l
Bei Patienten, die keine isotonische Kochsalzlösung erhalten können/sollen:
PASCORBIN® + Ringer-Lactat-(1:2): ca. 690 mosmol/l
PASCORBIN® + Ampuwa-(1:1): ca. 750-800 mosmol/l

Enthält PASCORBIN® natürliches oder synthetisches Vitamin C?

Für die parenterale Anwendung kann ausschließlich synthetisch hergestelltes Vitamin C verwendet werden. Die Strukturformel des synthetischen Vitamin C ist absolut identisch mit der des Vitamin C natürlicher Herkunft. Der menschliche Organismus kann weder in Bezug auf die Bioverfügbarkeit noch auf die biologischen Funktionen zwischen natürlich und synthetisch hergestelltem Vitamin C unterscheiden.

Wie muss PASCORBIN® aufbewahrt werden?

Nicht über 20°C lagern! Vor Licht geschützt aufbewahren.

Kann man PASCORBIN® auch nach Ende der Haltbarkeit infundieren?

PASCORBIN® soll nach Ablauf der Haltbarkeit nicht mehr verwendet werden.

10.3 Handling der Infusion

Wie stellt man die Vitamin-C-Infusionslösung her?

Siehe Seite 96 und 97.

Wie sollte PASCORBIN® verdünnt werden?

Es wird empfohlen, PASCORBIN® im Verhältnis 1:2 mit physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen.

Wie häufig und in welchen Abständen sollte man PASCORBIN® infundieren?

PASCORBIN® 7,5g wird meist 2- 3-mal wöchentlich verabreicht Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem klinischen Bild und den labordiagnostischen Parametern. Meist wird die hochdosierte Infusionstherapie für einen Zeitraum von 2 bis 8 Wochen durchgeführt (keine Dauertherapie!). Zwei

große Umfragen bei insgesamt 833 Ärzten und Heilpraktikern, die 2000 und 2005 von PASCOE Naturmedizin durchgeführt wurden, ergaben, dass PASCORBIN® 7,5 g meist 3 mal wöchentlich infundiert wurde. Die mittlere Behandlungsdauer variierte indikationsabhängig meist zwischen 2 und 8 Wochen.

Wie schnell sollte man PASCORBIN® infundieren?

PASCORBIN® ist für die i.v.-Applikation konzipiert; es enthält 150 mg Ascorbinsäure pro ml Injektionslösung. Aufgrund der hohen Vitamin-C-Konzentration (hypertonisch) empfehlen wir PASCORBIN® verdünnt mit einer Trägerlösung als Kurzinfusion zu verabreichen. Üblicherweise wird folgende Trägerlösung eingesetzt:

50 ml PASCORBIN® + 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung

Die übliche **Infusionsgeschwindigkeit** beläuft sich auf 1-2 Tropfen pro Sekunde; dies entspricht bei einem Infusionsvolumen von 150 ml einer Infusionsdauer von ca. 25-35 min. Selbstverständlich muss sich die tatsächliche Infusionsgeschwindigkeit nach der jeweiligen Patientensituation richten.

Kann man PASCORBIN® auch i.m. oder s.c. verabreichen?

Nein, PASCORBIN® ist nur als i.v.-Applikation zugelassen.

Was muss man beachten, wenn PASCORBIN® paravenös läuft?

Ascorbinsäure kann gewebereizend wirken. Der Patient verspürt möglicherweise einen brennenden Schmerz. Die betroffene Stelle sollte mit entzündungshemmenden Salben versorgt werden und der Patient engmaschig betreut werden.

Kann man eine fertig hergestellte Infusionslösung aufheben?

Die konservierungsmittelfreie Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Anbruch der Ampulle bzw. Injektionsflasche erfolgen. D.h. die Mischung von PASCORBIN® und isotonischer Kochsalzlösung zur peripher-venösen Kurzinfusion muss umgehend verwendet werden. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

10.4 Beachtenswertes

Mit welchen unerwünschten Reaktionen ist zu rechnen?

Sehr selten wurden respiratorische und cutane Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. In Einzelfällen können kurzfristig Kreislaufstörungen (z.B. Schwindel, Übelkeit, Sehstörungen) auftreten.

- Während und nach einer Vitamin-C-Infusion kann es zu einem verstärkten Durstgefühl und Harndrang kommen. Sorgen Sie für ausreichende Flüssigkeitszufuhr!
- Empfindliche Patienten beklagen gelegentlich ein Kältegefühl im Arm während der Infusion. Sie können versuchen, dies durch Anwärmen der Infusionslösung auf etwas über Zimmertemperatur zu vermeiden oder aber Wärmepackungen um die Einstichstelle legen.
- Bei Patienten, die über ein Kribbeln im Arm klagen, kann man die Infusionsgeschwindigkeit verringern oder bei der nächsten Infusion PASCORBIN® höher verdünnen.
- Bei akuten Infekten kann es in sehr seltenen Fällen zu verstärkten Reaktionen wie Schüttelfrost und Temperaturanstieg kommen. In der Praxis hat es sich bewährt, die Infusion am nächsten Tag noch einmal zu wiederholen.

Können durch Vitamin-C-Infusionen Blut- und Urinuntersuchungen beeinflusst werden?

Wegen des hohen Redoxpotentials kann Vitamin C andere Arzneimittel chemisch verändern und Nachweisreaktionen verfälschen bzw. die Wirkung bestimmter Therapien beeinflussen. Beachten Sie deshalb:

- Nach parenteraler Vitamin-C-Gabe wird die Nachweisreaktion von Glucose im Blut gestört, d. h.: Diabetiker können einige Stunden nach einer Vitamin-C-Infusion ihren Blutzuckerspiegel nicht zuverlässig messen.
- Nach Gabe von Grammdosen kann die Ascorbinsäurekonzentration im Harn soweit ansteigen, dass die Messung verschiedener klinisch-chemischer Parameter (Glucose, Harnsäure, Creatinin, anorganisches Phosphat) gestört ist.

- Ebenso kann es nach Grammdosen zu falschnegativen Ergebnissen bei versuchtem Nachweis von okkultem Blut im Stuhl kommen.
- Allgemein können chemische Nachweismethoden, die auf Farbreaktionen beruhen, beeinträchtigt werden.
  Deshalb wird empfohlen, erst 24 Stunden nach einer Vitamin-C-Infusion Blut oder Urin zu diagnostischen Zwecken zu entnehmen.

Können durch Vitamin-C-Infusionen andere Arzneimittel beeinflusst werden?

- Die chemische Kompatibilität bei gleichzeitiger Gabe mit anderen Arzneimitteln muss wegen des starken Redoxpotentials von Vitamin C im Einzelfall überprüft werden.
- Ascorbinsäure beeinflusst möglicherweise die Wirkung von Antikoagulantien.
- Die gleichzeitige Einnahme von Ascorbinsäure und Fluphenazin führt zu einer verminderten Fluphenazinplasmakonzentration, die gleichzeitige Anwendung von Ascorbinsäure und Acetylsalicylsäure zu einer verminderten Acetylsalicylsäureausscheidung und zu einer erhöhten Ascorbinsäureausscheidung im Urin.

Kann man Vitamin C begleitend zu einer Chemotherapie oder Bestrahlung verabreichen?

Aufgrund des häufig ausgeprägten Vitamin-C-Mangels bei Tumorpatienten, der bei fortgeschrittener Erkrankung mit der Lebenserwartung der Patienten korreliert, werden in der Onkologie parenterale Vitamin-C-Gaben verwendet (siehe Kapitel 7.9). Allerdings existieren noch keine klinischen Studien, die untersucht haben, ob Vitamin C die kurative Wirkung einer Chemo- oder Strahlentherapie stören könnte. Aus diesem Grund wird empfohlen, Vitamin-C-Infusionen zeitversetzt zur konventionellen Therapie zu applizieren.

Strahlentherapie: Aufgrund des zugrunde liegenden Wirkmechanismus der Strahlentherapie wird ein Sicherheitsabstand von mindestens 24 Stunden vor und nach der Bestrahlung zu der Gabe von PASCORBIN® (7,5 g) empfohlen.

Chemotherapie: Wird Vitamin C **vor** der Chemotherapie infundiert, beträgt der Abstand mindestens 24 Stunden. **Nach** der Chemotherapie sollte in der Regel ein Abstand von mindestens 24 Stunden eingehalten werden. Bei Chemotherapeutika deren Halbwertzeit jedoch größer als 6 Stunden ist, sollte der Abstand auf 3-4 Halbwertzeiten erweitert werden.
Wichtiger Hinweis: Da viele Zytostatika die Nieren stark beeinträchtigen können, sollte die Nierenfunktion engmaschig kontrolliert werden, denn Vitamin-C-Infusionen können bei Niereninsuffizienz das Risiko für Nierensteine erhöhen.

Kann man Vitamin-C-Infusionen bei Diabetes durchführen?

Der Einsatz von PASCORBIN® ist bei Diabetikern nicht prinzipiell kontraindiziert. Es ist allerdings zu beachten, dass aufgrund der hohen Vitamin-C-Blutspiegel nach der Infusion die Messung von Blutzuckerwerten verfälscht ist und je nach Testsystem zu falsch positiven oder falsch negativen Werten führen kann. Denn die Testsysteme sind in der Regel redox-empfindlich. Die gemessenen Werte sind daher für einige Stunden nicht verlässlich. Dies muss bei einem Einsatz auf jeden Fall beachtet werden.

Sind Allergien auf PASCORBIN® bekannt?

Eine Allergie gegen Vitamin C als lebensnotwenigen Mikronährstoff ist nicht bekannt/möglich, da der Patient an Skorbut sterben würde. Berichten Patienten von Allergien auf Vitamin-C-Infusionen, sollte zunächst überprüft werden, ob ein Präparat mit Zusatz von Konservierungsstoffen oder Stabilisatoren verwendet wurde, auf die der Patient möglicherweise allergisch reagiert hat. PASCORBIN® ist frei von Konservierungsstoffen und Stabilisatoren, so dass dies Risiko hier ausgeschlossen werden kann.
Allerdings wurden auch für PASCORBIN® sehr selten nach der Infusion respiratorische und cutane Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Diese Überempfindlichkeit, die sehr selten auftritt, kann nicht als allergische, sondern eher allergoide Reaktion bezeichnet werden und ist dosisabhängig.

Das heißt die Vitamin-C-Therapie kann bei einem Verdacht auf eine Überempfindlichkeit mit niedrigen Vitamin-C-Gaben (beispielsweise 300 mg) begonnen werden.

Kann man PASCORBIN® bei einer Allergie gegen Zitrusfrüchte einsetzen?

Für allergische Reaktionen auf Zitronen können die hohe Konzentration an chlorogener Säure in der Frucht oder auch Konservierungsstoffe verantwortlich sein. Die Zitrusfruchtallergie hat also primär nichts mit Vitamin C zu tun, so dass eine Vitamin-C-Infusionstherapie hier grundsätzlich durchgeführt werden kann.

Was sollte bei Autoimmunerkrankungen beachtet werden?

Vitamin C hat einen starken Einfluss auf das Immunsystem. Für die meisten Autoimmunerkrankungen (außer rheumatischen Erkrankungen) liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen bzw. Literaturhinweise für eine Hochdosis-Infusionstherapie vor. Grundsätzlich geht man bei den meistens chronisch-entzündlichen Erkrankungen, die zumeist mit einer vermehrten Entstehung von freien Radikalen einhergehen, von einem defizitären Vitamin-C-Spiegel aus. Dennoch liegt die Anwendung von PASCORBIN® z. B. bei MS, Lupus erythematodes, M. Sudeck im Ermessen des Therapeuten.

10.5 Anwendungsbereiche

Bei welchen Erkrankungen wird PASCORBIN® bevorzugt eingesetzt?

PASCORBIN® dient der Therapie von klinischen Vitamin-C-Mangelzuständen, die ernährungsmäßig nicht behoben oder oral substituiert werden können. Ein Vitamin-C-Mangel kann in Zusammenhang mit unterschiedlichen Erkrankungen auftreten.

Praxisdaten bezüglich der hauptsächlichen Anwendungsgebiete von PASCORBIN® liefert eine große Umfrage von 2005. Insgesamt dokumentierten 311 Therapeuten ihre Erfahrungen bei der Therapie von 144.732

Patienten:

- 97,1 % setzen PASCORBIN® bei akuten und chronischen Infekten ein,
- 89,7 % bei onkologischen Erkrankungen,
- 73,0 % bei allergischen Erkrankungen,
- 83,6 % bei rheumatischen Erkrankungen,
- 55,0 % bei Gefäßerkrankungen und
- 39,5% bei neurologischen Erkrankungen.

10.6 Wissenswertes

Wirkt sich PASCORBIN® auf den Säure-Base-Haushalt aus?

Ascorbinsäure ist eine schwache Säure, die zwei saure Valenzen (d.h. 2 H^+-Protonen) abgeben kann. Das erste Proton wird bei einem pH-Wert von 4,10 freigesetzt und das zweite bei einem pH-Wert von 11,79. Wird also dem Körper Ascorbinsäure zugeführt, wird eine saure Valenz im Körper freigesetzt. Im physiologischen pH-Bereich des Blutes (7,4) bzw. der Gewebsflüssigkeit (7,36) liegt dann das Salz der Ascorbinsäure, das Ascorbat-Anion, vor. Dies ist auch die biologisch aktive Form des Vitamin C. Das zweite Proton der Ascorbinsäure wird unter physiologischen Bedingungen nie abgegeben und ist somit nicht relevant.

Bei der Herstellung von PASCORBIN® wird das erste Proton bereits beim Herstellungsprozess abgespalten und das fertige Arzneimittel enthält das biologisch aktive Ascorbat-Anion, das keine weiteren sauren Valenzen im Organismus freisetzen kann.

Klinische Studie bestätigen, dass PASCORBIN® zu keiner Veränderung des Säure-Base-Haushaltes führt (Blutgasanalysen).

Welcher Zusammenhang besteht zwischen Vitamin-C-Gaben und Oxalatsteinbildung?

Vitamin C ist ein wasserlösliches Antioxidanz, das vom Organismus nicht gespeichert werden kann und über die Niere ausgeschieden wird. Bei einem

Überschuss an Vitamin C wird der größte Teil unverändert ausgeschieden, ein Teil wird allerdings zu Oxalat abgebaut. Der Abbau zu Oxalat ist unter physiologischen Bedingungen sättigbar, kann aber bei eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Steinträgern stark erhöht sein.
Zwei Studien zur Pharmakokinetik und -dynamik mit PASCORBIN® 7,5 g bei gesunden Probanden untersuchten die Oxalatkonzentration im 24-Studen-Urin. PASCORBIN® wurde dabei täglich an 6 aufeinanderfolgenden Tagen infundiert. Die Oxalatkonzentration nach Infusion von 7,5 g Vitamin C stieg deutlich an, sank aber nach 24 Stunden wieder auf die Ausgangswerte zurück. Die durchschnittliche tägliche Oxalatausscheidung nach PASCORBIN® lag unter 60 mg/d und damit in einem Bereich, der für Nierengesunde bei befristeter Anwendung kein Risiko darstellt. Der obere Normbereich der täglichen Oxalatausscheidung wird je nach Publikation mit 40, 50 oder 60 mg angegeben.
Empfehlung: Um die Oxalatbildung so gering wie möglich zu halten, sollte an Vitamin-C-Infusionstagen ausreichend getrunken (mind. 1-3 l/Tag) und oxalathaltige Lebensmittel wie Rhabarber, Spinat, Mangold, Rote Beete, Nüsse, Schokolade etc. gemieden werden.
Anders stellt sich die Situation bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder rezidivierender Nierensteinbildung dar. Diese haben ein sehr viel höheres Risiko für Ausfällungen von Calciumoxalatkristallen. Aus diesem Grund gehört Oxalat-Urolithiasis zu den Gegenanzeigen von PASCORBIN® und eine Niereninsuffizienz zu den besonderen Warnhinweisen (siehe Fachinformation S 119-124). Bei Patienten mit rezidivierender Nierensteinbildung sollte die tägliche Vitamin-C-Dosis 100 bis 200 mg und bei hochgradiger bzw. terminaler Niereninsuffizienz (Dialysepatienten) 50 bis 100 mg nicht überschreiten.

Was ist G-6-PD-Mangel und welchen Einfluss hat Vitamin C?

Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G-6-PD-Mangel)(Syn: Favismus) zählt weltweit zu den häufigsten Erbkrankheiten und wird X-chromosomal rezessiv vererbt. In Mitteleuropa ist der Defekt eher selten, häufigstes

Vorkommen besteht unter Asiaten, Afrikanern und Bewohnern der Mittelmeerländer. Männer und homozygot betroffene Frauen erkranken immer, heterozygot betroffene Frauen haben zwei Populationen von Erythrozyten und können erkranken.
Der Enzymdefekt geht bei oxidativem Stress mit hämolytischen Krisen einher. Es existieren verschiedene Genmutationen des Enzyms und je nach Art kommt es zu einem unterschiedlich stark ausgeprägten Enzymmangel in den Erythrozyten, der eine erhöhte Hämolyseanfälligkeit bedingt.
Die WHO-Klassifikation unterscheidet dementsprechend:

Klasse I: chronische, nicht sphärozytäre Anämie
Klasse II: G-6-PDH-Aktivität < 10 %, ausgeprägtes Risiko für eine akute hämolytische Anämie
Klasse III: G-6-PDH-Aktivität 10-60 %, Risiko für eine akute hämolytische Anämie
Klasse IV: G-6-PDH-Aktivität ist annähernd normal; die Patienten sind symptomfrei

Pathophysiologie: Das Enzym Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase ist in den Erythrozyten entscheidend für die Bildung von NADPH (via Pentosephosphatweg) und damit für die Regenerierung von verbrauchtem Glutathion.
Ein Mangel dieses wichtigen Enzyms führt folglich zu einem Mangel an reduziertem Glutathion in den roten Blutzellen und somit zu einem unzureichenden Schutz vor oxidativem Stress. Infektionen, verschiedene Nahrungsmittel (Saubohnen = Favabohnen) und Medikamente (z.B. Primaquin, Salicylate, Sulfonamide, Nitrofurane, Phenacetin, Naphthalen, einige Vitamin-K-Derivate, Dapson, Phenazopyridine, Nalidixinsäure, Methylenblau) können durch Anhäufung von Sauerstoffradikalen zu einer Veränderung der Erythrozytenstruktur führen und hierdurch eine verstärkte Hämolyse auslösen.

G-6-PD und Vitamin C: Für Patienten mit erythrozytärem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel gelten bezüglich der Einnahme von Vitamin C besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen. In der Literatur existieren Einzelfallberichte, dass Vitamin C bei Patienten mit G-6-PD-Mangel mit Hämolyse assoziiert war. Der Wirkmechanismus, über den Vitamin C bei Vorliegen eines G-6-PD-Mangels eine Hämolyse auslösen könnte, ist noch nicht genau untersucht. Da NADPH und reduziertes Glutathion für das Recycling von oxidiertem Vitamin C in den roten Blutzellen notwendig sind, könnten Vitamin-C-Infusionen bei G-6-PD-Mangel eventuell zu einer weiteren Reduktion dieser kritischen Parameter beitragen.

Diagnose G-6-PD-Mangel: Genaue Anamnese: Fragen nach hämolytischen Krisen bzw. massiven Verdauungsbeschwerden nach dem Genuss von Favabohnen oder Medikamenteneinnahme etc.

Labor: Die Aktivität der G-6-PD kann labordiagnostisch bestimmt werden. Hierzu wird EDTA-Blut benötigt, das nach der Abnahme und während des Transportes (Postversand möglich) gekühlt (+ 2°C bis + 8°C) werden muss (NICHT einfrieren). Wird die Probe nicht ausreichend gekühlt, liegen die Aktivitätswerte fälschlicherweise leicht unter dem Normbereich.

Hat Vitamin C Einfluss auf den Vitamin-B_{12}-Spiegel?

Immer wieder tauchen Meldungen auf, dass Vitamin C zu einer Zerstörung von Vitamin B12 führen kann und aus diesem Grund nicht in Dosen über 500 mg eingenommen werden sollte. Diese Annahme wird dann meistens belegt mit zwei Veröffentlichungen aus den 70er Jahren (Hines, J.D. 1975, Herbert et al. 1978).

Unter Berücksichtigung aktueller Studien müssen die Ergebnisse von Herbert et al. aus dem Jahre 1974 und 1978 sowie der Bericht von Hines et al. 1975 als obsolet betrachtet werden. Es handelte sich in diesen Untersuchungen nachweislich um einen Fehler in der Bestimmungsmethode des Vitamin B12. Die Annahme einer Zerstörung von Vitamin B12 durch Vitamin C wurde in klinischen Studien entkräftet.

Dies spiegelt sich auch in der aktuellen Lehrbuchmeinung wieder (Vitamin-Lexikon für Ärzte, Apotheker und Ernährungswissenschaftler 2. Auflage 1997 Bässler et al. GOVI; Vitamine in Prävention und Therapie 1991 Bässler und Schmidt Hippokrates).

Fällt die Anwendung von PASCORBIN® bei Sportlern unter Doping?

Vitamin-C-Infusionen **unterfallen nicht** der Verbotsliste 2012 Welt-Anti-Doping-Code der WADA (World-Anti-Doping Agency) und NADA (Nationale Anti Doping Agentur Deutschland).

Jedoch sind intravenöse Infusionen generell ein „verbotenes Verfahren" – das gilt auch für Kurzinfusionen – und damit immer genehmigungspflichtig.

Intravenöse Infusionen, auch von erlaubten Substanzen, sind nach dem Dopingreglement der WADA (*The World Anti-Doping Code. The 2012 Prohibited List. International Standard. 1.1.2012*) und NADA (Nationaler Anti- Doping Code) sowohl im Wettkampf wie auch außerhalb von Wettkämpfen verboten, es sei denn, sie werden rechtmäßig im Zuge von Krankenhauseinweisungen oder klinischen Untersuchungen verabreicht.

Intravenöse Injektionen mit einer einfachen Spritze sind nicht als verbotene Methode anzusehen, wenn die injizierte Substanz nicht verboten ist, das Gesamtvolumen der Injektion 50 ml nicht übersteigt und zwischen mehreren einzelnen Injektionen eine Zeitspanne von mindestens sechs Stunden liegt.

Vitamin-C-Infusionen dürfen daher nur bei medizinischer Indikation eingesetzt werden. Eine medizinische Indikation ist gegeben bei der Therapie von klinischen Vitamin-C-Mangelzuständen, die ernährungsmäßig nicht behoben oder oral substituiert werden können und Methämoglobinämie im Kindesalter.

Was versteht man unter Doping?

Eine allgemeingültige Definition des Begriffes Doping findet sich nicht.

Im nationalen Anti-Doping-Code der Nationalen Dopingagentur Deutschlands (NADA) heißt es in Artikel 1:

„Doping wird definiert als das Vorliegen eines oder mehrerer der nachfolgend in Artikel 2.1 bis Artikel 2.8 festgelegten Verstöße gegen Anti-Doping-Bestimmungen."

Ein Verstoß gegen Anti-Doping-Bestimmungen liegt u.a. beim Besitz und/ oder Gebrauch bzw. der Verabreichung einer verbotenen Substanz oder der Anwendung einer verbotenen Methode und dem Nachweis von verbotenen Substanzen vor.
Nach der Definition ist Doping nicht auf bestimmte Wettkämpfe (z.B. des Spitzensportes) beschränkt. Der Breiten- und Freizeitsport ist nicht ausgeschlossen.
Doping ist im Sport generell verboten.

Was ist Ziel des Dopings?

Ziel des Dopings ist eine Leistungssteigerung, die einen verbotenen Wettbewerbsvorteil zur Folge hat. Der Sportler erreicht seine Ziele nicht mehr ausschließlich auf Grund des Trainings, sondern mit Hilfe von verbotenen Methoden.
Doping setzt die Verwendung von Arzneimitteln oder Verfahren voraus, die medizinisch nicht indiziert sind. Eine medizinische Notwendigkeit z.B. für die Gabe von Arzneimitteln wegen einer Erkrankung des Sportlers besteht nicht.

Wer ist betroffen / Wer unterliegt den Vorschriften der NADA?

Auch wenn Doping im Breitensport ebenfalls verboten ist, stellt sich die Frage, inwieweit Doping im Breitensport verfolgt wird bzw. inwieweit die Regelungen der NADA (z.B. über die durchzuführenden Dopingkontrollen) auf den Breitensport anzuwenden sind.
Aus Artikel 2 des nationalen Anti-Doping-Codes ergibt sich, dass der Anti–Doping-Code auf Athleten anwendbar ist. Unter dem Begriff „Athleten" versteht man alle nationalen und internationalen Spitzenathleten, alle Mitglieder einer Nationalmannschaft oder eines Nationalkaders, sowie alle Personen, die sich für die Teilnahme an einer nationalen Meisterschaft in einer Sportart qualifiziert haben.
Nicht alle Athleten gehören dem registered testingpool der nationalen Anti-Doping-Organisation an. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die Regeln auf

Athleten ausgedehnt werden könnten, die sich auf niedrigerer Ebene an Wettkämpfen beteiligen. Nationale Sportverbände (z.B. der DFB) haben darüber hinaus eigene Regelungen entwickelt, die für ihre Sportart definieren, bei welchen Athleten regelmäßige Dopingkontrollen durchzuführen sind.
Durch die Regelungen der WADA und NADA wird festgeschrieben, wann ein Dopingfall gegeben ist. Die Anwendung verbotener Methoden und Arzneimittel ist in jeder Leistungsklasse als Doping zu werten, wenn es an der Indikation fehlt und ist damit verboten. Die WADA und NADA haben festgelegt, welche Sportler regelmäßigen Dopingkontrollen unterzogen werden sollen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass andere Sportler hiervon grundsätzlich ausgeschlossen sind und nicht im Rahmen von Wettkämpfen getestet werden können oder dass Doping in den unteren Leistungsklassen erlaubt ist.

Beteiligung von Ärzten

Doping geschieht in der Regel unter ärztlicher „Aufsicht" bzw. es wird mit Arzneimitteln begangen, die ärztlich verordnet werden. Es stellt sich daher die Frage, wie Ärzte strafrechtlich und berufsrechtlich belangt werden können. Wann eine Strafbarkeit bzw. eine berufsrechtliche Verfolgbarkeit gegeben ist, ist unter Juristen heftig umstritten.
Von einer Strafbarkeit ist in jedem Fall auszugehen, wenn Ärzte ein Arzneimittel ausschließlich zum Zwecke des Doping verschreiben bzw. anwenden und für das keine medizinische Notwendigkeit der Heilbehandlung besteht (§ 6 a Abs. 1 AMG i.V.m. § 95 Abs. 1 Ziffer 2 a AMG).

Ärzten muss daher geraten werden, Arzneimittel nur zu verordnen oder zu verabreichen, wenn hierfür eine Indikation gegeben ist und die Gabe eines Arzneimittels die Regelungen der WADA und NADA nicht verletzt (z.B. die intravenöse Injektion mit einer einfachen Spritze, wenn die injizierte Substanz nicht verboten ist, das Gesamtvolumen der Injektion 50 ml nicht übersteigt und zwischen mehreren einzelnen Injektionen eine Zeitspanne von mindestens sechs Stunden liegt).

10.7 Kombinierbarkeit

Kann man PASCORBIN® mit Selen-Gaben kombinieren?

Vitamin C und Selen übernehmen extra- und intrazellulär wichtige antioxidative Funktionen und sind für die Aufrechterhaltung des Redoxstatus essentiell. Vitamin C zählt zu den effektivsten Antioxidantien in hydrophilen Kompartimenten. Selen ist funktioneller Baustein antioxidativer Enzyme/-Proteine, wie den Glutathionperoxidasen, Thioredoxinreduktasen und Selenoprotein P. Eine Kombination beider Antioxidantien bei oxidativem Stress unterstützt aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkspektren sowohl die niedermolekulare als auch die enzymatische antioxidative Kapazität des Organismus.

Natrium-Selenit oral/Vitamin C oral

Selen in Form des anorganischen Natriumselenits wird bei oraler Verabreichung passiv resorbiert. Zur Resorption ist der Redoxzustand Se4+ notwendig, da elementares Selen (Se0) nicht resorbiert wird. Das in Natriumselenit (Na2SeO3) enthaltene Selen (Se4+) wird jedoch bei pH-Werten < 5 durch Ascorbinsäure zum elementaren Selen (Se0) reduziert, welches weder resorbierbar noch bioverfügbar ist. Vitamin C selbst wird dabei oxidiert.
Die Folge ist, dass beide Substanzen in eine Form überführt werden, in der sie zwar nicht schädlich sind, ihre Funktionen jedoch nicht mehr erfüllen können. Natriumselenit sollte deshalb nicht zusammen mit Vitamin C verabreicht werden.

Empfehlung: Selen als Natriumselenit (z. B. Selenase®) morgens (nüchtern) einnehmen; 1 Stunde später Vitamin C oral oder parenteral.

Hinweis: Unabhängig von dem oben genannten Sachverhalt scheint eine gute Vitamin-C-Versorgung auch die Aufnahme von Selen zu begünstigen (Martin 1989).

Selenhefe oral/Vitamin C oral

Das organisch gebundene Selen in Form der Aminosäure Selenomethionin (meist als „Selenhefe" angeboten) wird aktiv wie Methionin resorbiert. Aus

dieser kovalenten Bindung heraus ist eine Reaktion mit Vitamin C nicht zu erwarten.
Um die Bioverfügbarkeit von Selen und Vitamin C in oralen Kombinationspräparaten zu gewährleisten, sollten diese Selen als Selenomethionin enthalten.

Selen parenteral/Vitamin C parenteral

Die Interaktionen zwischen Vitamin C und Selenit finden in vitro bei pH-Werten unterhalb von 5 statt und treten bei Lösungen mit pH-Werten, wie sie in physiologischen Bereich gefunden werden (extrazellulär: 7,37 bis 7,45 bzw. intrazellulär: 6,8 bis 7,2), nicht auf. Interaktionen sind demzufolge nur bei der oralen Applikation zu erwarten. Bezüglich der Bioverfügbarkeit bei gleichzeitiger intravenöser Anwendung von Vitamin C und Selenit existieren jedoch keine Daten, so dass bei der Infusion ein Sicherheitsabstand eingehalten werden sollte.

Empfehlung: Parenterale Vitamin-C- und Selenit-Gabe ca. 1 Std. zeitversetzt durchführen. Selenit vor Vitamin C verabreichen.

Kann man Vitamin-C-Infusionen und Eisen-Gaben miteinander kombinieren?

Generell ist es wichtig festzuhalten, dass Vitamin C die Bioverfügbarkeit an Eisen verbessert. Dies betrifft beispielsweise eine verbesserte enterale Absorption von nicht an Hämoglobin gebundenem Eisen, also ionischem Eisen, das in pflanzlichen Nahrungsmitteln vorhanden ist. Vitamin C scheint auch die Mobilisierung von Eisen aus inerten Körperspeichern und den Einbau in Protoporphyrin zu erleichtern. Aus diesem Grund wird mittlerweile bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen, die unter einer Resistenz gegenüber Erythropoetin leiden, Vitamin C (300-500 mg) zur Verbesserung der Erythropoetin-Antwort injiziert.
Hochdosierte Vitamin-C-Gaben sind allerdings bei Eisenspeicherkrankheiten kontraindiziert. Denn Vitamin C ist ein starkes Reduktionsmittel und würde die pro-oxidativen toxischen Effekte von freiem Eisen verstärken. Unter physiologischen Bedingungen ist Eisen redoxinaktiv an Proteine wie z. B. Ferritin

gebunden. Vitamin C kann unter diesen Bedingungen keine pro-oxidative Wirkung unterstützen. Bei Eisenspeichererkrankungen steigt die Konzentration an freiem Eisen jedoch an. Deshalb ist hier eine Vitamin-C-Supplementation prinzipiell kontraindiziert.
In diesem Kontext muss auch die kombinierte Gabe von hochdosiertem, parenteralem Vitamin C und Eisen gesehen werden. Aus theoretischen Erwägungen heraus ist die direkte Kombination von Vitamin C und Eisen eher kritisch zu bewerten, und es liegen keine klinischen Erfahrungen vor. Vitamin-C-Infusionen sollten deshalb im zeitlichen Abstand zu einer parenteralen Eisengabe gegeben werden, da nicht sicher ist, wie schnell Eisen im Einzelfall an Proteine gebunden wird.
Da Eisen eine längere Halbwertszeit als Vitamin C hat, ist es sinnvoll die Vitamin-C-Infusion vor der Eisengabe zu geben, dabei sollte ein zeitl. Abstand von 24 Stunden eingehalten werden. Wird Vitamin C nach der parenteralen Eisengabe infundiert beträgt der zeitl. Abstand mind. 3-4 Halbwertszeiten des entsprechenden Eisenpräparates.

Welchen zeitlichen Abstand muss man zur Ozon-Therapie einhalten?

Vitamin C und HOT sollten aufgrund der gegenläufigen Therapieansätze zeitversetzt (ca. 24 – 48 h) gegeben werden.

Kann man PASCORBIN® mit anderen Arzneimitteln mischen?

Bei der Anwendung von Injektionsmischungen ist zu beachten, dass durch die Kombination mit einem weiteren Arzneimittel formaljuristisch ein "neues" Arzneimittel hergestellt wird. Für dieses besteht keine Produkthaftung durch den Arzneimittelhersteller mehr.
Selbst wenn die neu hergestellte Injektion/Infusion zunächst keine Auffälligkeiten in Bezug auf pH-Wert, Osmolarität, Temperatur oder Ausfällungen aufweist, gibt das letztendlich keinen Aufschluss darüber, ob die neue Mischung unbedenklich im Sinne des Arzneimittelgesetzes ist und damit bei einem Patienten angewendet werden darf. Dies gilt insbesondere, wenn

Injektionen verschiedener Hersteller verwendet werden sollen.
Auch wenn alle Arzneimittel einzeln ständigen Prüfungen und Qualitätskontrollen unterliegen, können diese Ergebnisse nicht auf eine evtl. Mischung übertragen werden. Aussagen zur Wirksamkeit oder Verträglichkeit dieser neuen Mischung können und dürfen wir aus den oben genannten Gründen nicht vornehmen.

Gibt es Wechselwirkungen bei der Verabreichung von Immunmodulatoren/Immunsuppressiva?

Intravenöse Vitamin-C-Gaben im Grammbereich sollten zeitversetzt zu einer Therapie mit Immunsuppressiva bzw. Immunmodulatoren erfolgen, da klinische Daten über mögliche Interaktionen fehlen.

10.8 Erstattung/Abrechnung

Unter welchen Bedingungen ist PASCORBIN® erstattungsfähig?

Mit 01.04.2004 (Inkrafttreten des Gesundheitssystemmodernisierungsgesetzes GMG) hat sich die Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln in der GKV geändert. Die meisten nichtverschreibungspflichtigen Arzneimittel sind (bis auf sehr wenige Ausnahmen) nicht erstattungsfähig.

1. Gesetzliche Krankenkassen:
Mit 01.04.2004 (Inkrafttreten des Gesundheitssystemmodernisierungsgesetzes GMG) hat sich die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der GKV geändert. Die meisten nichtverschreibungspflichtigen Arzneimittel sind (bis auf sehr wenige Ausnahmen) nicht verordnungsfähig.
Zu den Arzneimitteln, die unter bestimmten Umständen verordnungsfähig sind, gehört das Arzneimittel PASCORBIN®.

Nach § 31 Abs. 1 Satz 1 SGB V haben Versicherte Anspruch auf Versorgung mit apothekenpflichtigen Arzneimitteln, soweit die Arzneimittel nicht nach § 34 SGB V oder durch Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V ausgeschlossen sind. Nach § 34 Abs. 1 SGB V sind nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel grundsätzlich von der Versorgung

ausgeschlossen, es sei denn sie finden Erwähnung in den Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V. In Anlage 1 zum Abschnitt F der Arzneimittelrichtlinie werden unter Punkt 44 erwähnt:

„Wasserlösliche Vitamine, Benfotiamin und Folsäure als Monopräparate nur bei nachgewiesenem, schwerwiegendem Vitaminmangel, der durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann (Folsäure 5 mg / Dosiseinheit)."

Voraussetzung ist, dass die Verordnung in der ärztlichen Dokumentation durch Angabe der entsprechenden Diagnose begründet und der Mangel dokumentiert ist.

2. Private Krankenkassen

Bei privaten Krankenversicherungen gibt es keine allgemeingültigen Vorgaben zur Erstattung von Vitamin-Infusionen. Hier gelten für die Erstattung von Medikamenten die jeweiligen individuellen Vereinbarungen des Versicherungsvertrages. Andere Kassen und die Beamtenbeihilfen wiederum orientieren sich in der Regel mehr an der Praxis der gesetzlichen Krankenversicherung. In jedem Fall ist eine vorherige Anfrage sinnvoll.

Voraussetzung ist auch hier, dass die Verordnung medizinisch notwendig sein muss.

11 Fachinformation PASCORBIN®

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PASCORBIN®
Wirkstoff: Ascorbinsäure 150 mg pro ml Injektionslösung

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 150 mg Ascorbinsäure.

1 Ampulle 5 ml enthält:
Arzneilich wirksamer Bestandteil:
Ascorbinsäure 750 mg.

1 Injektionsflasche mit 50 ml Injektionslösung enthält:
Arzneilich wirksamer Bestandteil:
Ascorbinsäure 7,5 g.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie von klinischen Vitamin-C-Mangelzuständen, die ernährungsmäßig nicht behoben oder oral substituiert werden können.
Methämoglobinämie im Kindesalter.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

PASCORBIN® ist zur peripher-venösen Injektion vorgesehen.
Soweit nicht anders verordnet, täglich 5 ml langsam intravenös injizieren, bis zu 50 ml Injektionslösung als Zusatz zur Infusion.

Vitamin-C-Substitution bei parenteraler Ernährung:
Zur Prophylaxe eines Vitamin C-Mangels bei längerer parenteraler Ernährung erhalten

- Erwachsene intravenös 100 bis 500 mg Ascorbinsäure pro Tag (entsprechend 0,7 ml bis 3,3 ml PASCORBIN®).
- Kinder intravenös 5 bis 7 mg Ascorbinsäure/kg KG pro Tag.

Methämoglobinämie im Kindesalter:
Es werden einmalig 500 bis 1000 mg Ascorbinsäure (entsprechend 3,3 ml bis 6,6 ml PASCORBIN®) intravenös injiziert.
Bei Bedarf ist die Gabe mit gleicher Dosierung zu wiederholen.

Eine Dosis von 100 mg/kg KG pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Art und Dauer der Anwendung
Die Gabe erfolgt langsam intravenös.
Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem klinischen Bild und den labordiagnostischen Parametern.

4.3 Gegenanzeigen

PASCORBIN® sollte nicht angewendet werden bei Oxalat-Urolithiasis und Eisen-Speichererkrankungen (Thalassämie, Hämochromatose, sideroblastische Anämie).

Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren:

- Bei Kindern unter 12 Jahren soll im Rahmen der parenteralen Ernährung eine i.v.-Gabe von 5-7 mg Ascorbin/kg KG pro Tag nicht überschritten werden.
- Im Rahmen der Therapie der Methämoglobinämie im Kindesalter sollte eine Menge von 100 mg Ascorbinsäure/kg KG täglich nicht überschritten werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intravenöse Injektion hoher Dosen von PASCORBIN® kann durch Ausfällung von Calciumoxalatkristallen in der Niere zu akutem Nierenversagen aufgrund von Nierensteinen führen. Dies wurde schon bei Dosen von 1,5-2,5 g beobachtet. Patienten mit bereits bestehender Niereninsuffizienz sind hierfür besonders gefährdet. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr (ca. 1½ bis 2 l pro Tag) sollte geachtet werden. Bei Patienten mit rezidivierenden Nierensteinbildung sollte daher die tägliche Vitamin C-Dosis 100 bis 200 mg nicht überschreiten. Patienten mit hochgradiger bzw. terminaler Niereninsuffizienz (Dialysepatienten) sollten nicht mehr als täglich 50 bis 100 mg erhalten.

Eine Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 4,2 mmol (97,2 mg) Natrium und eine Injektionsflasche mit 50 ml Injektionslösung enthält 42,3 mmol (972 mg) Natrium. Bei Patienten, die eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollte dies berücksichtigt werden.

Bei Patienten mit erythrozytärem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel wurden unter hohen Dosen von Vitamin C (4 g täglich) in Einzelfällen z.T. schwere Hämolysen beobachtet. Eine Überschreitung der Dosierung von 100 - 500 mg Ascorbinsäure täglich ist daher zu vermeiden.

Bei Patienten mit bekannten Atemwegsbeschwerden (wie z.B. obstruktive und restriktive Bronchial- und Pulmonalerkrankungen) kann es in Einzelfällen bei Behandlung mit hohen Dosen (ab 7,5 g) von PASCORBIN® zu akuten Dyspnoen kommen. Es wird daher empfohlen bei diesen Patienten die Behandlung mit niedrigeren Dosierungen zu beginnen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

PASCORBIN® kann andere Arzneimittel (aufgrund des hohen Redoxpotentials) chemisch verändern; die Verträglichkeit mit anderen Arzneimitteln muss daher bei gleichzeitiger Gabe im Einzelfall überprüft werden.

Ascorbinsäure beeinflusst möglicherweise die Wirkung von Antikoagulantien.

Die gleichzeitige Einnahme von Ascorbinsäure und Fluphenazin führt zu einer verminderten Fluphenazinplasmakonzentration, die gleichzeitige Anwendung von Ascorbinsäure und Acetylsalicylsäure zu einer verminderten Acetylsalicylsäureausscheidung und zu einer erhöhten Ascorbinsäureausscheidung im Urin. Salicylate inhibieren die Ascorbinsäureaufnahme in die Leukozyten und Thrombozyten.

Bei einer Chemotherapie sollte die Anwendung von höheren Dosen Vitamin C zeitversetzt erfolgen (je nach Halbwertszeit des Chemotherapeutikums 1-3 Tage), da klinische Daten über mögliche Interaktionen fehlen.

Besonderer Hinweis für Diabetiker:
Nach parenteraler Gabe von Ascorbinsäure wird die Nachweisreaktion von Glucose im Blut gestört.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft und Stillzeit soll eine Menge von 100 bis 500 mg Ascorbinsäure täglich nicht überschritten werden. Ascorbinsäure wird in die Muttermilch sezerniert und passiert die Plazentaschranke.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
Sehr häufig (1/10)
Häufig (1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (1/1.000 bis < 1/100)
Selten (1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Sehr selten wurden respiratorische und cutane Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.
In Einzelfällen können kurzfristig Kreislaufstörungen (z.B. Schwindel, Übelkeit, Sehstörungen) auftreten. Bei akuten Infekten wurden in sehr seltenen Fällen Reaktionen wie Schüttelfrost und Temperaturanstieg beobachtet.

4.9 Überdosierung

Zur Gefahr von Hämolysen und Nierensteinen siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Ascorbinsäure (Vitamin C)
ATC-Code: A11GA01

Ascorbinsäure ist ein essentieller Wirkstoff für den Menschen. Ascorbinsäure und die sich im Organismus hieraus bildende Dehydroascorbinsäure bilden ein Redoxsystem von großer physiologischer Bedeutung.

Vitamin C wirkt aufgrund seines Redoxpotentials als Cofaktor zahlreicher Enzymsysteme (Kollagenbildung, Catecholaminsynthese, Hydroxilierung von Steroiden, Tyrosin und körperfremden Substanzen, Biosynthese von Carnitin, Regeneration von Tetrahydrofolsäure sowie Alpha-Amidierung von Peptiden, z.B. ACTH und Gastrin).

Ferner beeinträchtigt ein Mangel an Vitamin C Reaktionen der Immunabwehr, insbesondere die Chemotaxis, die Komplementaktivierung und die Interferonproduktion. Die molekularbiologischen Funktionen von Vitamin C sind noch nicht vollständig geklärt.

Ascorbinsäure verbessert durch die Reduktion von Ferrilonen und durch Bildung von Eisenchelaten die Resorption von Eisensalzen. Sie blockiert die durch Sauerstoffradikale ausgelösten Kettenreaktionen in wässrigen Körperkompartimenten. Die antioxidativen Funktionen stehen in enger biochemischer Wechselwirkung mit denjenigen von Vitamin E, Vitamin A und Carotinoiden. Eine Verminderung potentiell kanzerogener Stoffe im Gastrointestinaltrakt durch Ascorbinsäure ist noch nicht ausreichend belegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ascorbinsäure wird im proximalen Dünndarm konzentrationsabhängig resorbiert. Mit steigender Einzeldosis sinkt die Bioverfügbarkeit auf 60 bis 75 % nach 1 g, auf ca. 40 % nach 3 g bis hinunter auf ca. 16 % nach 12 g. Der nicht resorbierte Anteil wird von der Dickdarmflora überwiegend zu CO2 und organischen Säuren abgebaut.

Bei gesunden Erwachsenen wird der maximale metabolische Turnover von 40 bis 50 mg/Tag bei Plasmakonzentrationen von 0,8 bis 1,0 mg/dl erreicht. Der tägliche Gesamt-Turnover beträgt etwa 1 mg/kg KG. Bei extrem hohen oralen Dosen werden nach ca. 3 Stunden kurzfristig Plasmakonzentrationen bis zu 4,2 mg/dl erreicht.

Unter diesen Bedingungen wird Ascorbinsäure zu über 80 % unverändert im Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt im Mittel 2,9 Stunden. Die renale Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration und anschließende Rückabsorption im proximalen Tubulus. Obere Grenzkonzentrationen bei gesunden Erwachsenen sind bei Männern 1,34 +/- 0,21 mg und bei Frauen 1,46 +/- 0,22 mg Ascorbinsäure /dl Plasma.

Der Gesamtkörpergehalt an Ascorbinsäure beträgt nach hoher Zufuhr von etwa 180 mg täglich mindestens 1,5 g. Ascorbinsäure reichert sich in Hypophyse, Nebennieren, Augenlinsen und weißen Blutkörperchen an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität
Siehe Ziffer 4.9 „Notfallmaßnahmen".

b) Subchronische und chronische Toxizität
In subchronischen und chronischen Untersuchungen an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf substanzbedingte Effekte.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential
In Langzeituntersuchungen an Mäusen wurden keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential beobachtet.
Prüfungen an Zellkulturen bzw. im Tierversuch ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung im therapeutischen Dosisbereich.

d) Reproduktionstoxizität
Untersuchungen an zwei Tierspezies in täglichen Dosen von bis zu 1000 mg/kg KG ergaben keine fetotoxischen Effekte.

Ascorbinsäure wird in die Muttermilch sezerniert und passiert die Plazentaschranke mittels einfacher Diffusion.

5.4 Sonstige Hinweise

Nach Gabe von Grammdosen kann die Ascorbinsäurekonzentration im Harn soweit ansteigen, dass die Messung verschiedener klinisch-chemischer Parameter (Glucose, Harnsäure, Creatinin, anorganisches Phosphat) gestört ist. Ebenso kann es nach Grammdosen zu falschnegativen Ergebnissen bei versuchtem Nachweis von okkultem Blut im Stuhl kommen.

Allgemein können chemische Nachweismethoden, die auf Farbreaktionen beruhen, beeinträchtigt werden.

Vorkommen und Bedarfsdeckung

Vitamin C kommt in bedarfsgerechter Nährstoffdichte nur in Gemüse und Obst vor. Infolge seiner leichten

Oxidierbarkeit und Löslichkeit entstehen beträchtliche Zubereitungsverluste beim Garen (Grüngemüse bis 60 %, Kartoffeln bis 25 %). In Obst ist Ascorbinsäure infolge des sauren pH-Bereichs weitgehend stabil. In Blattgemüse setzt unmittelbar nach der Ernte ein enzymatischer Abbau durch Peroxidasen ein (bei Raumtemperatur innerhalb 48 Stunden über 50 %), der durch Blanchieren verhindert wird, z.B. bei Konservierung. Der Vitamin-C-Gehalt der Kuhmilch schützt Säuglinge nicht vor einer Vitamin-C-Mangelerkrankung.

Mangelerscheinungen

Die klinisch manifeste Vitamin C-Mangelerkrankung (Skorbut bzw. Moeller-Barlow-Krankheit) entwickelt sich schleichend innerhalb mehrerer Monate aus dem Zustand des latenten Vitamin C-Mangels. Allgemeinerkrankungen wie Masern, Hepatitis epidemica, schwere Traumen, Malabsorptionssyndrome oder längerfristige Einnahme verschiedener Arzneimittel (u.a. Salicylate und Tetracycline) können dies erheblich beschleunigen.

Unspezifische Frühsymptome sind verminderte körperliche Leistungsfähigkeit und psychometrisch objektivierbare Funktionsstörungen, wie erhöhte Erschöpfbarkeit oder Reizbarkeit. Später kommt es zu erhöhter Kapillarfragilität mit Petechien, Mikrohämaturie, verminderter Infektresistenz (vorwiegend durch verminderte Phagozytose), begleitet von Gingivitis (nach erfolgtem Zahndurchbruch), schließlich zu flächigen Schleimhaut- und Hautblutungen (Ekchymosen und Sugillationen), zuerst erkennbar an der Unterzungenschleimhaut und am marginalen Zahnfleischsaum. Häufig auftretendes Begleitsyndrom ist eine hypochrome, mikrozytäre, oft eisenrefraktive Anämie.

Gleichzeitig ist die Wundheilung verzögert und die bindegewebige Narbenbildung be-hindert. Beim Säugling entstehen außerdem subperiostale Hämatome und Einblutungen in die Wachstumszonen der langen Röhrenknochen, die äußerst schmerzhaft sind (M. Moeller–Barlow). Beim Erwachsenen wie beim Säugling kann die Vitamin-C-Mangelkrankheit zum Tode führen. Bei sachgemäßer Behandlung mit

Ascorbinsäure kann auch bei einer schweren Erkrankung mit vollständiger Genesung ohne Spätfolgen gerechnet werden.

Die Ätiologie der Veränderungen ist durch den Nachweis einer stark verminderten Ascorbinsäurekonzentration im Blutplasma (weniger als 0,1 mg/dl bzw. 6 µmol/l) und in den weißen Blutzellen (weniger als 5 mg/dl bzw. 280 µmol/l) zu objektivieren.

Die Bedarfsdeckung lässt sich unter anderem durch die Vitamin-C-Konzentration im Blutplasma charakterisieren. Die Grenzwerte einer noch gesicherten Bedarfsdeckung (0,5 mg/dl bei Männern, 0,55 mg/dl bei Frauen) werden bei Gesunden in der Bundesrepublik nur selten unterschritten. Dies gilt auch für Schwangere und Stillende. Bei mehrmonatiger Stilldauer tritt jedoch häufig ein Abfall der Ascorbinsäurekonzentration in Plasma und Milch auf. Dasselbe gilt für konservierte Frauenmilch. Der erhöhte Vitamin-C-Bedarf bei starken Rauchern wird bei Erwachsenen jüngeren und mittleren Alters meist gedeckt.

Risikogruppen sind Senioren über 65 Jahre (Männer häufiger als Frauen), Personen mit regelmäßig hohem Alkoholkonsum, Raucher, Schwangere und Stillende sowie Personen mit einseitiger Ernährung. Langfristige Einnahme von Arzneimitteln (vor allem von Salicylaten, Tetracyclinen und Cortikosteroiden) kann die Vitamin C-Reserven vermindern.

Zu einem ausgeprägten Abfall des Vitamin C-Gehalts in Blutplasma und Leukozyten kommt es bei akuten Infektionskrankheiten, bei schweren Leberparenchymerkrankungen, bei schweren Traumen und bei der Hämodialyse. Erniedrigte Vitamin C-Konzentrationen in Plasma und Leukozyten findet man auch bei chronischen Infektionskrankheiten, schweren Malabsorptionssyndromen und in den Endstadien von Tumorerkrankungen.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sonstige Bestandteile: Natriumhydrogencarbonat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Ascorbinsäure hat ein starkes Redoxpotential. Die chemische Kompatibilität bei gleichzeitiger Gabe mit anderen Arzneimitteln muss deswegen im Einzelfall überprüft werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 20°C lagern!
Vor Licht geschützt aufbewahren.
Die konservierungsmittelfreie Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Anbruch der Ampulle bzw. Injektionsflasche erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 5 Ampullen 5 ml
Klinikpackungen mit 100 Ampullen 5 ml / 1000 Ampullen 5 ml
Originalpackung mit 1 Durchstechflasche 50 ml
Bündelpackung mit 20 Durchstechflaschen 50 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Angaben.

7 INHABER DER ZULASSUNG

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · Schiffenberger Weg 55 · D-35394 Giessen bzw. Großempfängerpostleitzahl D-35383 Giessen · Telefon +49 (0)641/79 60-0 · Telefax +49 (0)641/79 60-1 09
Internet: www.pascoe.de · E-Mail: info@pascoe.de

8 ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr.: 6727989.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.12.2005

10 STAND DER INFORMATION

02 / 2012

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.

12 Präparateinformation

ALLERGIE-Injektopas® SL
Zusammensetzung: 1 Ampulle (2 ml) enthält: Wirkstoffe: Acidum formicicum Dil. D6 14 mg, Arsenicum album Dil. D8 2 mg, Cuprum Dil. D6 2 mg. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehören: Besserung der Beschwerden bei krampfartigem Husten, auch allergischen Ursprungs. **Gegenanzeigen:** Keine bekannt. Nicht anwenden bei Kindern unter 12 Jahren (fehlende Erfahrung) **Nebenwirkungen:** Keine bekannt. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)
PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

ARSENUM JODATUM Similiaplex® N
Mischung. **Zusammensetzung:** 10 g (= 10,3 ml) enthalten: Wirkstoffe: Arsenum jodatum Dil. D3 10 mg, Kalium jodatum Dil. D1 10 mg, Silicea Dil. D10 10 mg, Natrium chloratum Dil. D4 5 mg, Natrium chloratum Dil. D10 5 mg, Aurum chloratum natronatum Dil. D2 25 mg, Platinum chloratum Dil. D4 25 mg. Enthält 19 Vol.-% Alkohol. **Anwendungsgebiete:** Registriertes homöopathisches Arzneimittel, daher ohne Angabe einer therapeutischen Indikation. Bei während der Behandlung fortdauernden Krankheitssymptomen bitte medizinischen Rat einholen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Jod und Platinverbindungen. Bei Schilddrüsenerkrankungen nicht ohne ärztlichen Rat anwenden. **Nebenwirkungen:** Keine bekannt. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Mai 2012)
PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

BRONCHO-Injektopas® SL
Zusammensetzung: 1 Ampulle (2 ml) enthält: Wirkstoffe: Drosera Dil. D1 1,8 mg, Antimonium arsenicosum Dil. D8 1,8 mg, Antimonium sulfuratum aurantiacum Dil. D10 1,8 mg, Cuprum Dil. D10 1,8 mg, Eupatorium perfoliatum Dil. D2 1,8 mg, Ipecacuanha Dil. D2 1,8 mg, Lobelia inflata Dil. D2 1,8 mg, Silicea Dil. D10 1,8 mg, Eriodictyon californicum Dil. D2 1,8 mg. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehören: Besserung der Beschwerden bei krampfartigem Husten. **Gegenanzeigen:** Keine bekannt. **Nebenwirkungen:** Sehr selten ist Gesichtsröte, Flush (anfallsweise Hautrötung mit Hitzegefühl) sowie starker Juckreiz aufgetreten. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)
PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

CONIUM Similiaplex®
Mischung. **Zusammensetzung:** 10 g (= 10,9 ml) enthalten: Wirkstoffe: Conium Dil. D4 1,5 g, Arsenicum album Dil. D6 3,5 g, Condurango Dil. D3 1 g, Phosphorus Dil. D6 1 g, Silicea Dil. D10 1 g, Carbo vegetabilis Dil. D10 1 g, Carduus marianus Ø 1 g. Enthält 58 Vol.-% Alkohol. **Anwendungsgebiete:** Registriertes homöopathisches Arzneimittel, daher ohne Angabe einer therapeutischen Indikation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Carduus marianus oder andere Korbblütler. **Nebenwirkungen:** Keine bekannt. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)
PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

DULCAMARA Similiaplex®

Mischung. **Zusammensetzung:** 10 g (= 11,0 ml) enthalten: Wirkstoffe: Dulcamara Dil. D3 0,75 g, Ledum Dil. D3 0,75 g, Ranunculus bulbosus Dil. D4 0,75 g, Rhus toxicodendron Dil. D6 0,75 g, Bryonia Dil. D4 0,75 g, Colchicum Dil. D3 0,75 g, Aconitum Dil. D4 0,75 g, Gelsemium Dil. D6 0,75 g, Belladonna Dil. D7 1 g, Causticum Hahnemanni Dil. D4 0,75 g, Rhododendron Dil. D3 0,75 g, Ruta Dil. D3 0,75 g, Cimicifuga Dil. D3 0,75 g. Enthält 59 Vol.-% Alkohol. **Anwendungsgebiete:** Registriertes homöopathisches Arzneimittel, daher ohne Angabe einer therapeutischen Indikation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Giftsumachgewächse. Schwangerschaft und Stillzeit (Colchicum). **Nebenwirkungen:** Keine bekannt. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

INFEKT 1-Injektopas® N

Zusammensetzung: 1 Ampulle (2 ml) enthält: Wirkstoffe: Echinacea Ø 12 mg, Aconitum Dil. D2 4 mg, Bryonia Dil. D2 4 mg, Lachesis Dil. D6 4 mg, Aurum metallicum Dil. D6 4 mg. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehören: Grippale Infekte. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe, gegen Echinacea oder andere Korbblütler; Diabetes mellitus. Aus grundsätzlichen Erwägungen nicht anwenden bei fortschreitenden Systemerkrankungen wie TB, Leukämien oder leukämieähnlichen Erkrankungen, Kollagenosen, Autoimmunerkrankungen, MS, AIDS-Erkrankung, HIV-Infektion oder anderen chronischen Viruserkrankungen. **Nebenwirkungen:** In Einzelfällen Überempfindlichkeitsreaktionen. Bei Arzneimitteln mit Echinacea wurden Hautausschlag, Juckreiz, selten Gesichtsschwellungen, Atemnot, Schwindel und Blutdruckabfall beobachtet. In diesen Fällen Präparat absetzen und Arzt aufsuchen. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

KALIUM CHLORATUM I Similiaplex®

Mischung. **Zusammensetzung:** 10 g (= 10,3 ml) enthalten: Wirkstoffe: Kalium chloratum Dil. D3 1,5 g, Kalium bichromicum Dil. D4 1,5 g, Acidum nitricum Dil. D4 2 g, Hydrastis Dil. D4 3,5 g, Arsenum jodatum Dil. D6 1,5 g. Bestandteile gemeinsam potenziert über die letzte Stufe. Enthält 22 Vol.-% Alkohol. **Anwendungsgebiete:** Registriertes homöopathisches Arzneimittel, daher ohne Angabe einer therapeutischen Indikation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Chrom. Bei Schilddrüsenerkrankungen nicht ohne ärztlichen Rat einnehmen. **Nebenwirkungen:** In Einzelfällen Hautreaktionen möglich (Kalium bichromicum), Arzneimittel dann absetzen. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

LEDUM Similiaplex®

Mischung. **Zusammensetzung:** 10 g (= 10,5 ml) enthalten: Wirkstoffe: Ledum Dil. D2 1 g, Rhus toxicodendron Dil. D4 1 g, Colchicum Dil. D4 1 g, Bryonia Dil. D6 1 g, Clematis Dil. D4 1 g, Urtica Dil. D2 1 g, Alsine media (HAB 1934) Dil. D2 (HAB, V.2a) 1 g, Mercurius solubilis Hahnemanni Dil. D9 3 g. Bestandteile gemeinsam potenziert über die letzte Stufe. Enthält 38 Vol.-% Alkohol. **Anwendungsgebiete:** Registriertes homöopathisches Arzneimittel, daher ohne Angabe einer therapeutischen Indikation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Giftsumachgewächse. Schwangerschaft und Stillzeit (Colchicum). **Nebenwirkungen:** Gelegentlich allergische Reaktionen (Mercurius solubilis) oder Speichelfluss, Präparat dann absetzen. In sehr seltenen Fällen können – auch einige Tage nach der Einnahme – Magen-Darm-Beschwerden oder Hautreaktionen auftreten (Rhus tox.). Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

LYMPHDIARAL® Basistropfen SL

Zusammensetzung: 10 g (=10,5 ml) enthalten: Wirkstoffe: Taraxacum Ø 0,80 g, Calendula Ø 0,45 g, Arsenicum album Dil. D8 0,1 g, Chelidonium Dil. D8 0,05 g, Echinacea Dil. D3 0,03 g, Phytolacca Dil. D2 0,05 g, Hydrastis Ø 0,1 g, Lycopodium Dil. D2 0,1 g, Sanguinaria Dil. D8 0,01 g. Sonstige Bestandteile: Ethanol 86 % (m/m), gereinigtes Wasser. Enthält 39 Vol.-% Alkohol. **Anwendungsgebiete:** Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehören: Unterstützende Behandlung von Infekten der oberen Atemwege, insbesondere mit Beteiligung des lokalen Lymphsystems. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe oder gegen Korbblütler. **Nebenwirkungen:** Keine bekannt. Erstverschlimmerung prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

LYMPHDIARAL® Halstabletten

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält: Wirkstoffe: Scrophularia nodosa Ø 100 mg, Echinacea Trit. D3 100 mg, Mercurius bijodatus Trit. D12 100 mg. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Calciumbehenat. Enthält Lactose. **Anwendungsgebiete:** Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehören: Neigung zu Infekten im Hals-Nasen-Rachenbereich mit Beteiligung des lokalen Lymphsystems. **Gegenanzeigen:** Schilddrüsenerkrankungen, Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe oder gegen Korbblütler. Aus grundsätzlichen Erwägungen nicht anwenden bei progredienten Systemerkrankungen wie TB, Leukämie, leukämieähnlichen Erkrankungen, Kollagenosen, MS, Autoimmunerkrankungen, AIDS-Erkrankung, HIV-Infektion und anderen chron. Viruserkrankungen. **Nebenwirkungen:** Speichelfluss und gelegentlich allergische Reaktionen möglich (Mercurius bijodatus). In Einzelfällen können bei Arzneimitteln mit Sonnenhut Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Es wurden Hautausschlag, Juckreiz, selten Gesichtsschwellungen, Atemnot, Schwindel und Blutdruckabfall beobachtet. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

LYMPHDIARAL-Injektopas® L

Zusammensetzung: 1 Ampulle (2 ml) enthält: Wirkstoffe: Conium Dil. D3 2,5 mg, Hydrastis Dil. D3 2,5 mg, Phytolacca Dil. D4 2,0 mg, Viscum album Dil. D2 2,5 mg, Scilla Dil. D1 2,0 mg. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Registriertes homöopathisches Arzneimittel, daher ohne Angabe einer therapeutischen Indikation. Bei während der Anwendung fortdauernden Krankheitssymptomen bitte medizinischen Rat einholen. **Gegenanzeigen:** Keine bekannt. **Nebenwirkungen:** Keine bekannt. Bei i.v.- Verabreichung können auf Grund von Viscum album Überempfindlichkeitsreaktionen und plötzlicher Blutdruckabfall auftreten. Erstverschlimmerung prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)
PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

LYMPHDIARAL® sensitiv Salbe N

Zusammensetzung: 10 g enthalten: Wirkstoffe: Conium Dil. D2 0,4 g, Calendula Ø 0,2 g, Mercurius bijodatus Trit. D5 0,01 g, Stibium sulfuratum nigrum Trit. D2 0,01 g. Sonstige Bestandteile: Gereinigtes Wasser, emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A), Ethanol 86 % (m/m), [(Z)-Octadec-9-en-1yl] oleat, Sorbitol-Lösung 70%. Enthält Cetylstearylalkohol. **Anwendungsgebiete:** Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehören: Unterstützende Behandlung des lokalen Lymphsystems bei Infekten des Hals-Nasen-Rachenraumes. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe oder Korbblütler. **Nebenwirkungen:** Sehr selten können juckende Hautausschläge auftreten, die nach Absetzen der Salbe abklingen. Erstverschlimmerung prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)
PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

PASCALLERG®

Tabletten. **Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält: Wirkstoffe: Alumen chromicum Trit. D1 (HAB, V. 6) 25,0 mg, Acidum formicicum Trit. D2 2,5 mg, Gelsemium Trit. D2 2,5 mg. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Calciumbehenat. Enthält Lactose. **Anwendungsgebiete:** Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehört: Heuschnupfen. Hinweis: Bei anhaltenden, unklaren oder wiederholt auftretenden Beschwerden sollte ein Arzt aufgesucht werden. **Gegenanzeigen:** Chromüberempfindlichkeit. **Nebenwirkungen:** In Einzelfällen können bei Arzneimitteln mit Alumen chromicum Hautreaktionen auftreten, Mittel dann absetzen. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)
PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

PASCOE®-Agil 240 mg

Filmtabletten. Wirkstoff: Teufelskrallenwurzel-Trockenextrakt. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält: Wirkstoff: Trockenextrakt (4,4–5,0:1) aus Teufelskrallenwurzel 240 mg, Auszugsmittel: Ethanol 60% (V/V). Sonstige Bestandteile: Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol 6000, Talkum, Farbstoff E 171. Enthält Lactose. **Anwendungsgebiete:** Zur unterstützenden Therapie bei Verschleißerscheinungen des Bewegungsapparates. Hinweis: Bei akuten Zuständen, die z.B. mit Rötung, Schwellung oder Überwärmung von Gelenken einhergehen sowie bei andauernden Beschwerden ist ein Arzt aufzusuchen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Teufelskralle oder einen der anderen Inhaltsstoffe. Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre. Bei Gallensteinleiden nur nach ärztlicher Rücksprache anwenden. Nicht anwenden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (kein Erkenntnismaterial). **Nebenwirkungen:** Selten Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Kopfschmerzen. Sehr selten Überempfindlichkeitsreaktionen (Exanthem, Urticaria, Gesichtsödeme bis hin zum anaphylaktischen Schock). Sehr selten wurde bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus eine Hyperglykämie beobachtet, die nach Absetzen zurückging. (Stand: Januar 2012)
PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

PASCOE®- Agil HOM-Injektopas

Zusammensetzung: 1 Ampulle (2 ml) enthält: Wirkstoffe: Harpagophytum Dil. D3 50,0 mg, Arnica Dil. D4 5,0 mg, Bryonia Dil. D2 1,0 mg, Calcium phosphoricum Dil. D6 0,5 mg, Silicea Dil. D6 0,5 mg. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehören: Besserung rheumatischer Beschwerden, insbesondere bei Beschwerden im Stütz- und Bewegungsapparat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Teufelskralle, Arnika oder andere Korbblüter. **Nebenwirkungen:** Sehr selten Hautrötung, Brennen und/oder Jucken an der Einstichstelle. Erstverschlimmerung prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)
PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

PASCOLEUCYN-Injektopas®

Zusammensetzung: 1 Ampulle (2 ml) enthält: Wirkstoffe: Echinacea Ø 18 mg, Aconitum Dil. D4 0,7 mg, Bryonia Dil. D4 0,7 mg, Lachesis Dil. D13 0,7 mg, Sulfur jodatum Dil. D4 0,7 mg. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehören: Erkältungskrankheiten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe, gegen Korbblütler oder Jod. Aus grundsätzlichen Erwägungen nicht anwenden bei Kindern unter 4 Jahren, bei Diabetes mellitus, fortschreitenden Systemerkrankungen wie TB, Leukämie bzw. Leukämie-ähnlichen Erkrankungen, Kollagenosen, Autoimmunerkrankungen, MS, AIDS-Erkrankung, HIV-Infektion oder andere chron. Viruserkrankungen. **Nebenwirkungen:** In Einzelfällen können bei Arzneimitteln mit Sonnenhut Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Es wurden Hautausschlag, Juckreiz, selten Gesichtsschwellung, Atemnot, Schwindel und Blutdruckabfall beobachtet. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)
PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

PHOSPHORUS Similiaplex®

Mischung. **Zusammensetzung:** 10 g (10,3 ml) enthalten: Wirkstoffe: Phosphorus Dil. D6 1,6 g, Myosotis arvensis Dil. D2 2 g, Salvia officinalis Dil. D2 1,6 g, Sulfur Dil. D6 1,6 g, Pinus silvestris Dil. D2 1,6 g, Arsenum jodatum Dil. D6 1,6 g. Bestandteile gemeinsam potenziert über die letzte Stufe. Enthält 24 Vol.-% Alkohol. **Anwendungsgebiete:** Registriertes homöopathisches Arzneimittel, daher ohne Angabe einer therapeutischen Indikation. **Gegenanzeigen:** Bei Schilddrüsenerkrankungen nicht ohne medizinischen Rat anwenden. **Nebenwirkungen:** Keine bekannt. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

RHEUMA-PASC® SL

Mischung. **Zusammensetzung:** 10 g (= 10,4 ml) enthalten: Wirkstoffe: Rhus toxicodendron Dil. D8 1,4 g, Phytolacca Dil. D3 1,0 g, Bryonia Dil. D2 1,4 g, Rhododendron Dil. D6 1,0 g, Gnaphalium polycephalum (HAB 1934) Dil. D2 (HAB, V. 3a) 3,7 g, Berberis Ø 1,5 g. Bestandteile 1-5 gemeinsam potenziert über die letzte Stufe mit Ethanol 15 % (m/m). Enthält 30 Vol.-% Alkohol. **Anwendungsgebiete:** Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehören: Besserung rheumatischer Beschwerden. Bei akuten Zuständen, die z.B. mit Rötung, Schwellung oder Überwärmung von Gelenken einhergehen, sowie bei andauernden Beschwerden ist ein Arzt aufzusuchen. **Gegenanzeigen:** Alkoholkranke. **Nebenwirkungen:** Keine bekannt. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

SYMPHYTUM Similiaplex®

Mischung. **Zusammensetzung:** 10 g (= 11,4 ml) enthalten: Wirkstoffe: Symphytum Dil. D3 3 g, Arnica Dil. D3 2,5 g, Hypericum Dil. D2 1,5 g, Calendula Ø 1,5 g, Sanicula europaea Ø 1,5 g. Enthält 72 Vol.-% Alkohol. **Anwendungsgebiete:** Registriertes homöopathisches Arzneimittel, daher ohne Angabe einer therapeutischen Indikation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Arnica montana, Calendula officinalis und andere Korbblütler. **Nebenwirkungen:** Keine bekannt. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

SCROPHULARIA Similiaplex®

Mischung. **Zusammensetzung:** 10 g (= 10,8 ml) enthalten: Wirkstoffe: Scrophularia nodosa Ø 1 g, Thuja Ø 1 g, Thuja Dil. D6 1 g, Phytolacca Dil. D4 1 g, Stibium sulfuratum nigrum Dil. D12 2 g, Arsenicum album Dil. D12 2 g, Mercurius bijodatus Dil. D14 2 g. Enthält 54 Vol.-% Alkohol. **Anwendungsgebiete:** Registriertes homöopathisches Arzneimittel, daher ohne Angabe einer therapeutischen Indikation. **Gegenanzeigen:** Schwangerschaft. Bei Schilddrüsenerkrankungen nicht ohne ärztlichen Rat anwenden. **Nebenwirkungen:** Verstärkter Speichelfluss möglich; Mittel dann absetzen. Es können Schleimhautreizungen auftreten. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

THUJA Similiaplex® H

Mischung. **Zusammensetzung:** 10 g (= 10,8 ml) enthalten: Wirkstoffe: Thuja Dil. D2 1,5 g, Thuja Dil. D6 1,5 g, Conium Dil. D4 1,0 g, Arsenicum album Dil. D6 1,0 g, Condurango Dil. D3 1,0 g, Echinacea Dil. D4 1,0 g, Kalium jodatum Dil. D4 1,0 g, Clematis Dil. D2 1,0 g. Bestandteile gemeinsam potenziert über die letzte Stufe. Sonstiger Bestandteil: Ethanol 43 % (m/m). Enthält 51 Vol.-% Alkohol. **Anwendungsgebiete:** Registriertes homöopathisches Arzneimittel, daher ohne Angabe einer therapeutischen Indikation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe oder Korbblütler. Bei Schilddrüsenerkrankungen nicht ohne ärztlichen Rat anwenden (Kalium jodatum).**Nebenwirkungen:** Keine bekannt. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

VISCUM CPL.-Injektopas®

Zusammensetzung: 1 Ampulle (2 ml) enthält: Wirkstoffe: Acidum lacticum Dil. D27 2 mg, Aurum jodatum Dil. D9 2 mg, Colchicum Dil. D27 2 mg, Mercurius solubilis Hahnemanni Dil. D17 2 mg, Viscum album Dil. D4 2 mg. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Registriertes homöopathisches Arzneimittel, daher ohne Angabe einer therapeutischen Indikation. Bei während der Anwendung fortdauernden Krankheitssymptomen bitte medizinischen Rat einholen. **Gegenanzeigen:** Keine bekannt. **Nebenwirkungen:** Bisher keine beobachtet. Bei i.v.-Verabreichung können durch Viscum album Überempfindlichkeitsreaktionen und plötzlicher Blutdruckabfall auftreten. Erstverschlimmerungen prinzipiell möglich. (Stand: Januar 2012)

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

VITAMIN C 100-PASCOE®

Tabletten. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: Ascorbinsäure 100 mg. Sonstige Bestandteile: Glucose, Magnesiumstearat, Glyceryltristearat (pflanzlich). 1 Tablette = 0,04 BE. **Anwendungsgebiete:** Alle Formen des Ascorbinsäuremangels, wie z. B. bei starker körperlicher Belastung, in Schwangerschaft und Stillzeit, bei Erkältungs- und Infektionskrankheiten sowie länger andauernden Resorptionsstörungen bei Magen- und Darmerkrankungen. Gegenanzeigen und **Nebenwirkungen:** Bei Beachtung der Dosierungsanleitung nicht bekannt. Bei Gabe von Grammdosen Vitamin C können Laborparameter beeinflusst werden. Zu beachten bei Zuckerunverträglichkeiten: Enthält Glucose. (Stand: Januar 2012)

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

Nahrungsergänzungsmittel

ARONIA-PASCOE®
Nahrungsergänzungsmittel mit Aroniabeeren-Extrakt
Antioxidantien für den Zellschutz
Zutaten: Aroniabeeren-Extrakt (72,5 %). Verzehrsempfehlung: 2-mal täglich 1-2 Kapseln mit ausreichend Flüssigkeit schlucken. **Das Produkt soll nicht als Ersatz für eine ausgewogene und abwechslungsreiche Ernährung und eine gesunde Lebensweise verwendet werden.** (Stand: Januar 2012)
PASCOE VITAL GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

BASENTABS pH-balance PASCOE®
Mineralisches Nahrungsergänzungsmittel zur Unterstützung des Säure-Base-Haushalts
Verzehrsempfehlung: 3-mal täglich 2-3 Tabletten zu oder nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit unzerkaut schlucken. Hinweise: Für Schwangere und Stil-lende geeignet. Nicht für Kinder unter 4 Jahren geeignet. Frei von Lactose, Gluten und Zucker, Aromen, Farb- und Konservierungsstoffen. Die angegebene, empfohle-ne tägliche Verzehrsmenge nicht überschreiten. **Das Produkt soll nicht als Ersatz für eine ausgewogene und abwechslungsreiche Ernährung und eine gesunde Lebensweise verwendet werden.** (Stand: Januar 2012)
PASCOE VITAL GmbH · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

13 Literaturverzeichnis

- Aderele, W. I., S. I. Ette, et al. (1985). „Plasma vitamin C (ascorbic acid) levels in asthmatic children." Afr J Med Med Sci 14(3-4): 115-120.
- Alcantara-Martos, T., A. D. Delgado-Martinez, et al. (2007). „Effect of vitamin C on fracture healing in elderly Osteogenic Disorder Shionogi rats." J Bone Joint Surg Br 89(3): 402-407.
- Amabile-Cuevas, C. F., R. Pina-Zentella, et al. (1991). „Decreased resistance to antibiotics and plasmid loss in plasmid- carrying strains of Staphylococcus aureus treated with ascorbic acid." Mutat Res 264(3): 119-125.
- Ambs, S., S. P. Hussain, et al. (1999). „Cancer-prone oxyradical overload disease." IARC Sci Publ(150): 295-302.
- Armour, J., K. Tyml, et al. (2001). „Ascorbate prevents microvascular dysfunction in the skeletal muscle of the septic rat." J Appl Physiol 90(3): 795-803.
- Ärztezeitung (2005). „Wie chronische Entzündungen Krebs den Weg ebnen." Ärztezeitung 15.11.2005.
- Ashour, M., S. Salem, et al. (2000). „Antioxidant status in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) living in Cairo, Egypt." Int J Food Sci Nutr 51(2): 85-90.
- Babu, J. R., S. Sundravel, et al. (2000). „Salubrious effect of vitamin C and vitamin E on tamoxifen-treated women in breast cancer with reference to plasma lipid and lipoprotein levels." Cancer Lett 151(1): 1-5.
- Baskol, G., H. Demir, et al. (2005). „Investigation of protein oxidation and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis." Cell Biochem Funct.
- Basu, S., K. Michaelsson, et al. (2001). „Association between oxidative stress and bone mineral density." Biochem Biophys Res Commun 288(1): 275-279.
- Beaune, G., C. Martin, et al. (2007). „[Vitamin C measurements in vulnerable populations: 4 cases of scurvy]." Ann Biol Clin (Paris) 65(1): 65-69.
- Bengmark, S. (2004). „Acute and „chronic" phase reaction-a mother of disease." Clin Nutr 23(6): 1256-1266.
- Berger, M. M. (2009). „Vitamin C requirements in parenteral nutrition." Gastroenterology 137(5 Suppl): S70-78.
- Biesalski, H. K. and G. P. McGregor (2007). „Antioxidant therapy in critical care–is the microcirculation the primary target?" Crit Care Med 35(9 Suppl): S577-583.
- Binfare, R. W., A. O. Rosa, et al. (2009). „Ascorbic acid administration produces an antidepressant-like effect: evidence for the involvement of monoaminergic neurotransmission." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 33(3): 530-540.

- Block, G. (1991). „Epidemiologic evidence regarding vitamin C and cancer." Am J Clin Nutr 54(6 Suppl): 1310S-1314S.
- Boldogh, I., A. Bacsi, et al. (2005). „ROS generated by pollen NADPH oxidase provide a signal that augments antigen-induced allergic airway inflammation." J Clin Invest 115(8): 2169-2179.
- Bowler, R. P. (2004). „Oxidative stress in the pathogenesis of asthma." Curr Allergy Asthma Rep 4(2): 116-122.
- Bowler, R. P. and J. D. Crapo (2002). „Oxidative stress in allergic respiratory diseases." J Allergy Clin Immunol 110(3): 349-356.
- Bowler, R. P., L. W. Velsor, et al. (2003). „Pulmonary edema fluid antioxidants are depressed in acute lung injury." Crit Care Med 31(9): 2309-2315.
- Boxman, I. L., J. Kempenaar, et al. (2002). „Induction of HSP27 nuclear immunoreactivity during stress is modulated by vitamin C." Exp Dermatol 11(6): 509-517.
- Brody, S., R. Preut, et al. (2002). „A randomized controlled trial of high dose ascorbic acid for reduction of blood pressure, cortisol, and subjective responses to psychological stress." Psychopharmacology (Berl) 159(3): 319-324.
- Cahill, L., P. N. Corey, et al. (2009). „Vitamin C deficiency in a population of young Canadian adults." Am J Epidemiol 170(4): 464-471.
- Cameron, E. (1991). „Protocol for the use of vitamin C in the treatment of cancer." Med Hypotheses 36(3): 190-194.
- Cameron, E. and L. Pauling (1978). „Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer." Proc Natl Acad Sci U S A 75(9): 4538-4542.
- Campos, A. C., A. K. Groth, et al. (2008). „Assessment and nutritional aspects of wound healing." Curr Opin Clin Nutr Metab Care 11(3): 281-288.
- Capuron, L., S. Su, et al. (2008). „Depressive symptoms and metabolic syndrome: is inflammation the underlying link?" Biol Psychiatry 64(10): 896-900.
- Casalino-Matsuda, S. M., M. E. Monzon, et al. (2004). „Role of hyaluronan and reactive oxygen species in tissue kallikrein-mediated epidermal growth factor receptor activation in human airways." J Biol Chem 279(20): 21606-21616.
- Cerhan, J. R., K. G. Saag, et al. (2003). „Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women." Am J Epidemiol 157(4): 345-354.
- Cevikel, M. H., P. Tuncyurek, et al. (2008). „Supplementation with high-dose ascorbic acid improves intestinal anastomotic healing." Eur Surg Res 40(1): 29-33.
- Chang, C. W., M. J. Chen, et al. (2007). „Scurvy in a patient with depression." Dig Dis Sci 52(5): 1259-1261.
- Chaudhuri, A. and P. O. Behan (2004). „In vivo magnetic resonance spectroscopy in chronic fatigue syndrome." Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 71(3): 181-183.

- Chen, H., R. J. Karne, et al. (2006). „High-dose oral vitamin C partially replenishes vitamin C levels in patients with Type 2 diabetes and low vitamin C levels but does not improve endothelial dysfunction or insulin resistance." Am J Physiol Heart Circ Physiol 290(1): H137-145.
- Chen, J. Y., C. Y. Chang, et al. (2009). „Plasma vitamin C is lower in postherpetic neuralgia patients and administration of vitamin C reduces spontaneous pain but not brush-evoked pain." Clin J Pain 25(7): 562-569.
- Chen, J. Y., C. C. Chu, et al. (2006). „Treatment of postherpetic neuralgia with intravenous administration of vitamin C." Anesth Analg 103(6): 1616-1617.
- Chen, Q., M. G. Espey, et al. (2005). „Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: Action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues." Proc Natl Acad Sci U S A.
- Chen, Q., M. G. Espey, et al. (2008). „Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice." Proc Natl Acad Sci U S A 105(32): 11105-11109.
- Creagan, E. T., C. G. Moertel, et al. (1979). „Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial." N Engl J Med 301(13): 687-690.
- Davis, R. H., K. Y. Rosenthal, et al. (1990). „Vitamin C influence on localized adjuvant arthritis." J Am Podiatr Med Assoc 80(8): 414-418.
- del Rincon, I. D., K. Williams, et al. (2001). „High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors." Arthritis Rheum 44(12): 2737-2745.
- Dessein, P. H., B. I. Joffe, et al. (2005). „Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis." Arthritis Res Ther 7(3): R634-643.
- Deved, V., P. Poyah, et al. (2009). „Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis." Am J Kidney Dis 54(6): 1089-1097.
DGE, Ö. (2000). „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Vitamin C." Umschau Braus 1. Auflage: 137-144.
- Drolet, M., M. Brisson, et al. (2010). „The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study." CMAJ 182(16): 1731-1736.
- Du, W. D., Z. R. Yuan, et al. (2003). „Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms." World J Gastroenterol 9(11): 2565-2569.
- Ellingsen, I., I. Seljeflot, et al. (2009). „Vitamin C consumption is associated with less progression in carotid intima media thickness in elderly men: A 3-year intervention study." Nutr Metab Cardiovasc Dis 19(1): 8-14.

- Espey, M. G., P. Chen, et al. (2011). „Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer." Free Radic Biol Med 50(11): 1610-1619.
- Fain, O., E. Mathieu, et al. (1998). „Scurvy in patients with cancer." Bmj 316(7145): 1661-1662.
- Farah, A. (2009). „The role of L-methylfolate in depressive disorders." CNS Spectr 14(1 Suppl 2): 2-7.
- Ferretti, G., T. Bacchetti, et al. (2008). „Lipid peroxidation in hemodialysis patients: effect of vitamin C supplementation." Clin Biochem 41(6): 381-386.
- Fischer, B. and J. Voynow (2000). „Neutrophil elastase induces MUC5AC messenger RNA expression by an oxidant-dependent mechanism." Chest 117(5 Suppl 1): 317S-320S.
- Fischer, B. M. and J. A. Voynow (2002). „Neutrophil elastase induces MUC5AC gene expression in airway epithelium via a pathway involving reactive oxygen species." Am J Respir Cell Mol Biol 26(4): 447-452.
- Fogarty, A., S. A. Lewis, et al. (2006). „Corticosteroid sparing effects of vitamin C and magnesium in asthma: a randomised trial." Respir Med 100(1): 174-179.
- Franco, O. H., A. Peeters, et al. (2005). „Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis." Hypertension 46(2): 280-286.
- Frikke-Schmidt, H. and J. Lykkesfeldt (2009). „Role of marginal vitamin C deficiency in atherogenesis: in vivo models and clinical studies." Basic Clin Pharmacol Toxicol 104(6): 419-433.
- Fromberg, A., D. Gutsch, et al. (2011). „Ascorbate exerts anti-proliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells towards cytostatic drugs." Cancer Chemother Pharmacol 67(5): 1157-1166.
- Giannessi, F., B. Fattori, et al. (2003). „Ultrastructural and ultracytochemical study of the human nasal respiratory epithelium in vasomotor rhinitis." Acta Otolaryngol 123(8): 943-949.
- Goldbaum, J. S. (1982). „Vitamin C: the use of megascorbate therapy in general practice. A clinical experience." Australas Nurses J 11(4): 20-21.
- Goldschmidt, M. C. (1991). „Reduced bactericidal activity in neutrophils from scorbutic animals and the effect of ascorbic acid on these target bacteria in vivo and in vitro." Am J Clin Nutr 54(6 Suppl): 1214S-1220S.
- Gröber, U. (2002). „Orthomolekulare Medizin." Wiss. Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- Grossi, G., A. Perski, et al. (2003). „Physiological correlates of burnout among women." J Psychosom Res 55(4): 309-316.
- Hagfors, L., P. Leanderson, et al. (2003). „Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis." Nutr J 2(1): 5.

- Hall, S. L. and G. A. Greendale (1998). „The relation of dietary vitamin C intake to bone mineral density: results from the PEPI study." Calcif Tissue Int 63(3): 183-189.
- Hanazawa, T., J. D. Antuni, et al. (2000). „Intranasal administration of eotaxin increases nasal eosinophils and nitric oxide in patients with allergic rhinitis." J Allergy Clin Immunol 105(1 Pt 1): 58-64.
- Handelman, G. J. (2007). „Vitamin C deficiency in dialysis patients–are we perceiving the tip of an iceberg?" Nephrol Dial Transplant 22(2): 328-331.
- Hapuarachchi, J. R., A. H. Chalmers, et al. (2003). „Changes in clinically relevant metabolites with psychological stress parameters." Behav Med 29(2): 52-59.
- Hoffer, L. J., M. Levine, et al. (2008). „Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy." Ann Oncol 19(11): 1969-1974.
- Hussain, S. P., L. J. Hofseth, et al. (2003). „Radical causes of cancer." Nat Rev Cancer 3(4): 276-285.
- Ilich, J. Z., R. A. Brownbill, et al. (2003). „Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density." Eur J Clin Nutr 57(4): 554-565.
- Israel, D. A. and R. M. Peek, Jr. (2006). „The role of persistence in Helicobacter pylori pathogenesis." Curr Opin Gastroenterol 22(1): 3-7.
- Jablonski, K. L., D. R. Seals, et al. (2007). „High-dose ascorbic acid infusion abolishes chronic vasoconstriction and restores resting leg blood flow in healthy older men." J Appl Physiol 103(5): 1715-1721.
- Jackson, T. S., A. Xu, et al. (1998). „Ascorbate prevents the interaction of superoxide and nitric oxide only at very high physiological concentrations." Circ Res 83(9): 916-922.
- Jagetia, G. C., G. K. Rajanikant, et al. (2007). „Ascorbic acid increases healing of excision wounds of mice whole body exposed to different doses of gamma-radiation." Burns 33(4): 484-494.
- Jammes, Y., J. G. Steinberg, et al. (2005). „Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise." J Intern Med 257(3): 299-310.
- Jaswal, S., H. C. Mehta, et al. (2003). „Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy." Clin Chim Acta 338(1-2): 123-129.
- Johnston, C. S., L. J. Martin, et al. (1992). „Antihistamine effect of supplemental ascorbic acid and neutrophil chemotaxis." J Am Coll Nutr 11(2): 172-176.
- Kalayci, O., T. Besler, et al. (2000). „Serum levels of antioxidant vitamins (alpha tocopherol, beta carotene, and ascorbic acid) in children with bronchial asthma." Turk J Pediatr 42(1): 17-21.

- Kamanli, A., M. Naziroglu, et al. (2004). „Plasma lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with rheumatoid arthritis." Cell Biochem Funct 22(1): 53-57.
- Karakula, H., A. Opolska, et al. (2009). „[Does diet affect our mood? The significance of folic acid and homocysteine]." Pol Merkur Lekarski 26(152): 136-141.
- Kawamoto, K. and H. Matsuda (2004). „Nerve growth factor and wound healing." Prog Brain Res 146: 369-384.
- Kelly, F. J. (1998). „Use of antioxidants in the prevention and treatment of disease." J Int Fed Clin Chem 10(1): 21-23.
- Kennedy, D. D., K. L. Tucker, et al. (2004). „Low antioxidant vitamin intakes are associated with increases in adverse effects of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia." Am J Clin Nutr 79(6): 1029-1036.
- Kennedy, M., K. Bruninga, et al. (2001). „Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C." Am J Gastroenterol 96(4): 1080-1084.
- Khanzode, S. D., G. N. Dakhale, et al. (2003). „Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors." Redox Rep 8(6): 365-370.
- Khaw, K. T., S. Bingham, et al. (2001). „Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. European
- Prospective Investigation into Cancer and Nutrition." Lancet 357(9257): 657-663.
- Kim, D. S., M. S. Lee, et al. (2005). „Effect modification by vitamin C on the relation between gastric cancer and Helicobacter pylori." Eur J Epidemiol 20(1): 67-71.
- Kim, J. Y. and S. M. Lee (2004). „Effect of ascorbic acid on hepatic vasoregulatory gene expression during polymicrobial sepsis." Life Sci 75(16): 2015-2026.
- Koike, K. and K. Moriya (2005). „Metabolic aspects of hepatitis C viral infection: steatohepatitis resembling but distinct from NASH." J Gastroenterol 40(4): 329-336.
- Kowalski, J., B. Janiszewska-Drobinska, et al. (2004). „[Plasma antioxidative activity in patients with pulmonary tuberculosis]." Pol Merkuriusz Lek 16(92): 119-122.
- Kurbacher, C. M., U. Wagner, et al. (1996). „Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro." Cancer Lett 103(2): 183-189.
- Lanzillotti, J. S. and A. M. Tang (2005). „Micronutrients and HIV disease: a review pre- and post-HAART." Nutr Clin Care 8(1): 16-23.
- Lean, J. M., J. T. Davies, et al. (2003). „A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss." J Clin Invest 112(6): 915-923.

- Lee, K. W., H. J. Lee, et al. (2002). „Preventive effects of vitamin C on carcinogenesis." Lancet 359(9301): 172.
- Lehr, H. A., G. Germann, et al. (2006). „Consensus Meeting on „Relevance of Parenteral Vitamin C in Acute Endothelial Dependent Pathophysiological Conditions (EDPC)"." Eur J Med Res 11(12): 516-526.
- Leveque, N., S. Robin, et al. (2004). „In vivo assessment of iron and ascorbic acid in psoriatic dermis." Acta Derm Venereol 84(1): 2-5.
- Leveque, N., S. Robin, et al. (2003). „High iron and low ascorbic acid concentrations in the dermis of atopic dermatitis patients." Dermatology 207(3): 261-264.
- Levine, M., C. Conry-Cantilena, et al. (1996). „Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance." Proc Natl Acad Sci U S A 93(8): 3704-3709.
- Levine, M., S. C. Rumsey, et al. (1999). „Criteria and recommendations for vitamin C intake." Jama 281(15): 1415-1423.
- Llobet, D., N. Eritja, et al. (2008). „Antioxidants block proteasome inhibitor function in endometrial carcinoma cells." Anticancer Drugs 19(2): 115-124.
- Long, C. L., K. I. Maull, et al. (2003). „Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured." J Surg Res 109(2): 144-148.
- Lunec, J. and D. R. Blake (1985). „The determination of dehydroascorbic acid and ascorbic acid in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis (RA)." Free Radic Res Commun 1(1): 31-39.
- Maccio, A., C. Madeddu, et al. (2005). „Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia." Blood 106(1): 362-367.
- MacDonald, L., A. E. Thumser, et al. (2002). „Decreased expression of the vitamin C transporter SVCT1 by ascorbic acid in a human intestinal epithelial cell line." Br J Nutr 87(2): 97-100.
- Madebo, T., B. Lindtjorn, et al. (2003). „Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated tuberculosis patients in Ethiopia." Am J Clin Nutr 78(1): 117-122.
- Maggio, D., M. Barabani, et al. (2003). „Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study." J Clin Endocrinol Metab 88(4): 1523-1527.
- Maradit-Kremers, H., C. S. Crowson, et al. (2005). „Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study." Arthritis Rheum 52(2): 402-411.
- Maradit-Kremers, H., P. J. Nicola, et al. (2005). „Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study." Arthritis Rheum 52(3): 722-732.

- Marcus, S. L., D. P. Petrylak, et al. (1991). „Hypovitaminosis C in patients treated with high-dose interleukin 2 and lymphokine-activated killer cells." Am J Clin Nutr 54(6 Suppl): 1292S-1297S.
- Maurice, M. M., H. Nakamura, et al. (1997). „Evidence for the role of an altered redox state in hyporesponsiveness of synovial T cells in rheumatoid arthritis." J Immunol 158(3): 1458-1465.
- May, J. M., Z. C. Qu, et al. (2009). „Transfer of ascorbic acid across the vascular endothelium: mechanism and self-regulation." Am J Physiol Cell Physiol 297(1): C169-178.
- Mayland, C. R., M. I. Bennett, et al. (2005). „Vitamin C deficiency in cancer patients." Palliat Med 19(1): 17-20.
- McAlindon, T. E., P. Jacques, et al. (1996). „Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis?" Arthritis Rheum 39(4): 648-656.
- McNulty, P. H., B. J. Robertson, et al. (2007). „Effect of hyperoxia and vitamin C on coronary blood flow in patients with ischemic heart disease." J Appl Physiol 102(5): 2040-2045.
- Melhem, A., M. Stern, et al. (2005). „Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidants: results of a phase I clinical trial." J Clin Gastroenterol 39(8): 737-742.
- Mirvish, S. S., A. C. Grandjean, et al. (1998). „Effect of ascorbic acid dose taken with a meal on nitrosoproline excretion in subjects ingesting nitrate and proline." Nutr Cancer 31(2): 106-110.
- Moertel, C. G., T. R. Fleming, et al. (1985). „High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison." N Engl J Med 312(3): 137-141.
- Monti, D. A., E. Mitchell, et al. (2012). „Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer." PLoS One 7(1): e29794.
- Moreau, K. L., A. R. DePaulis, et al. (2007). „Oxidative stress contributes to chronic leg vasoconstriction in estrogen-deficient postmenopausal women." J Appl Physiol 102(3): 890-895.
- Moreau, K. L., K. M. Gavin, et al. (2006). „Oxidative stress explains differences in large elastic artery compliance between sedentary and habitually exercising postmenopausal women." Menopause 13(6): 951-958.
- Muralikrishnan, G., V. Amalan Stanley, et al. (2001). „Dual role of vitamin C on lipid profile and combined application of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil treatment in fibrosarcoma-bearing rats." Cancer Lett 169(2): 115-120.
- Nathens, A. B., M. J. Neff, et al. (2002). „Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients." Ann Surg 236(6): 814-822.
- Nikolaev, M. P., A. I. Logunov, et al. (1994). „[Clinical and biochemical aspects in the treatment of acute maxillary sinusitis with antioxidants]." Vestn Otorinolaringol(1): 22-26.

- Niwa, Y., H. Sumi, et al. (2003). „Protein oxidative damage in the stratum corneum: Evidence for a link between environmental oxidants and the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan." Br J Dermatol 149(2): 248-254.
- Nualart, F. J., C. I. Rivas, et al. (2003). „Recycling of vitamin C by a bystander effect." J Biol Chem 278(12): 10128-10133.
- Ochoa-Brust, G. J., A. R. Fernandez, et al. (2007). „Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy." Acta Obstet Gynecol Scand 86(7): 783-787.
- Okayama, Y. (2005). „Oxidative Stress in Allergic and Inflammatory Skin Diseases." Current Drug Targets 4: 517-519.
- Okuda, M., K. Li, et al. (2002). „Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein." Gastroenterology 122(2): 366-375.
- Omata, N., H. Tsukahara, et al. (2001). „Increased oxidative stress in childhood atopic dermatitis." Life Sci 69(2): 223-228.
- Ozcan, M. E., M. Gulec, et al. (2004). „Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders." Int Clin Psychopharmacol 19(2): 89-95.
- Padayatty, S. J., H. D. Riordan, et al. (2006). „Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases." Cmaj 174(7): 937-942.
- Padayatty, S. J., H. Sun, et al. (2004). „Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use." Ann Intern Med 140(7): 533-537.
- Pancewicz, S. A., E. Skrzydlewska, et al. (2001). „Role of reactive oxygen species (ROS) in patients with erythema migrans, an early manifestation of Lyme borreliosis." Med Sci Monit 7(6): 1230-1235.
- Panush, R. S. and J. C. Delafuente (1985). „Vitamins and immunocompetence." World Rev Nutr Diet 45: 97-132.
- Pattison, D. J., A. J. Silman, et al. (2004). „Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case-control study." Ann Rheum Dis 63(7): 843-847.
- Pearson, P., J. Britton, et al. (2005). „Lung function and blood levels of copper, selenium, vitamin C and vitamin E in the general population." Eur J Clin Nutr 59(9): 1043-1048.
- Perrone, G., T. Hideshima, et al. (2009). „Ascorbic acid inhibits antitumor activity of bortezomib in vivo." Leukemia 23(9): 1679-1686.
- Peterkofsky, B. (1991). „Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy." Am J Clin Nutr 54(6 Suppl): 1135S-1140S.
- Polidori, M. C. and P. Mecocci (2002). „Plasma susceptibility to free radical-induced antioxidant consumption and lipid peroxidation is increased in very old subjects with Alzheimer disease." J Alzheimers Dis 4(6): 513-518.

- Polidori, M. C., P. Mecocci, et al. (2004). „Short-term and long-term vitamin C supplementation in humans dose-dependently increases the resistance of plasma to ex vivo lipid peroxidation." Arch Biochem Biophys 423(1): 109-115.
- Pollard, H. B., M. A. Levine, et al. (2010). „Pharmacological ascorbic acid suppresses syngeneic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer." In Vivo 24(3): 249-255.
- Prasad, K. N., P. K. Sinha, et al. (1979). „Sodium ascorbate potentiates the growth inhibitory effect of certain agents on neuroblastoma cells in culture." Proc Natl Acad Sci U S A 76(2): 829-832.
- Remans, P. H., M. van Oosterhout, et al. (2005). „Intracellular free radical production in synovial T lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum 52(7): 2003-2009.
- Richards, R. S., T. K. Roberts, et al. (2000). „Blood parameters indicative of oxidative stress are associated with symptom expression in chronic fatigue syndrome." Redox Rep 5(1): 35-41.
- Rocha-Pereira, P., A. Santos-Silva, et al. (2004). „Erythrocyte damage in mild and severe psoriasis." Br J Dermatol 150(2): 232-244.
- Rumelin, A. (2009). „Ascorbic Acid in postoperative intensive care patients - biochemical aspects and clinical experience." Curr Med Chem 16(2): 184-188.
- Rumelin, A., U. Jaehde, et al. (2005). „Early postoperative substitution procedure of the antioxidant ascorbic acid." J Nutr Biochem 16(2): 104-108.
- Rumsey, S. C., O. Kwon, et al. (1997). „Glucose transporter isoforms GLUT1 and GLUT3 transport dehydroascorbic acid." J Biol Chem 272(30): 18982-18989.
- Sahoo, P. K. and S. C. Mukherjee (2003). „Immunomodulation by dietary vitamin C in healthy and aflatoxin B1-induced immunocompromised rohu (Labeo rohita)." Comp Immunol Microbiol Infect Dis 26(1): 65-76.
- Sakai, A., T. Hirano, et al. (1999). „Large-dose ascorbic acid administration suppresses the development of arthritis in adjuvant-infected rats." Arch Orthop Trauma Surg 119(3-4): 121-126.
- Salem, T. A., M. F. El-Refaei, et al. (2003). „Study of antioxidant enzymes level and phagocytic activity in chronic liver disease patients." Egypt J Immunol 10(1): 37-45.
- Sarandol, A., E. Sarandol, et al. (2007). „Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems." Hum Psychopharmacol 22(2): 67-73.
- Sarisözen, B., K. Durak, et al. (2002). „The effects of vitamins E and C on fracture healing in rats." J Int Med Res 30(3): 309-313.
- Sarris, J., N. Schoendorfer, et al. (2009). „Major depressive disorder and nutritional medicine: a review of monotherapies and adjuvant treatments." Nutr Rev 67(3): 125-131.
- Sattar, N. and I. B. McInnes (2005). „Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions." Curr Opin Rheumatol 17(3): 286-292.

- Schaafsma, A., P. J. de Vries, et al. (2001). „Delay of natural bone loss by higher intakes of specific minerals and vitamins." Crit Rev Food Sci Nutr 41(4): 225-249.
- Schencking, M. and K. Kraft (2011). „Cantharidin patches and intravenous administration of vitamin C in the concomitant treatment of herpes zoster: a case report." Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao 9(4): 410-413.
- Schencking, M., H. Sandholzer, et al. (2010). „Intravenous administration of vitamin C in the treatment of herpetic neuralgia: two case reports." Med Sci Monit 16(5): CS58-61.
- Schencking, M., C. Vollbracht, et al. (2012). „Intravenous Vitamin C in the treatment of shingles: Results of a multicenter prospective cohort study." Med Sci Monit 18(4): CR215-224.
- Schmidt, M. (2007). „Die Vitamin C Hochdosis Infusions-Therapie bei Harninfekten und Harninkontinenz." Acta Biologica 1: 12-18.
- Seshu, J., J. A. Boylan, et al. (2004). „A conservative amino acid change alters the function of BosR, the redox regulator of Borrelia burgdorferi." Mol Microbiol 54(5): 1352-1363.
- Shanmugasundaram, K., S. Kumar, et al. (2001). „Excessive free radical generation in the blood of children suffering from asthma." Clinica Chimica Acta: 107-114.
- Sherman, D. L., J. F. Keaney, Jr., et al. (2000). „Pharmacological concentrations of ascorbic acid are required for the beneficial effect on endothelial vasomotor function in hypertension." Hypertension 35(4): 936-941.
- Shindo, Y., E. Witt, et al. (1994). „Recovery of antioxidants and reduction in lipid hydroperoxides in murine epidermis and dermis after acute ultraviolet radiation exposure." Photodermatol Photoimmunol Photomed 10(5): 183-191.
- Shinke, T., J. Shite, et al. (2007). „Vitamin C restores the contractile response to dobutamine and improves myocardial efficiency in patients with heart failure after anterior myocardial infarction." Am Heart J 154(4): 645 e641-648.
- Shoeb, H. A., H. I. Al-Shora, et al. (1995). „Ascorbate as an induction inhibitor of beta-lactamase in a strain of Enterobacter cloacae." Lett Appl Microbiol 21(6): 398-401.
- Simon, J. A., E. S. Hudes, et al. (2003). „Relation of Serum Ascorbic Acid to Helicobacter pylori Serology in US Adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey." J Am Coll Nutr 22(4): 283-289.
- Snell, C. R., J. M. Vanness, et al. (2005). „Exercise capacity and immune function in male and female patients with chronic fatigue syndrome (CFS)." In Vivo 19(2): 387-390.
- Stehbens, W. E. (2004). „Oxidative stress in viral hepatitis and AIDS." Exp Mol Pathol 77(2): 121-132.
- Suh, S. Y., W. K. Bae, et al. (2012). „Intravenous Vitamin C Administration Reduces Fatigue in Office Workers: A Double-blind Randomized Controlled Trial." Nutr J 11(1): 7.
- Suresh, D. R., V. Annam, et al. (2009). „Total antioxidant capacity–a novel early bio-chemical marker of oxidative stress in HIV infected individuals." J Biomed Sci 16: 61.

- Tantcheva, L. P., E. S. Stoeva, et al. (2003). „Effect of vitamin E and vitamin C combination on experimental influenza virus infection." Methods Find Exp Clin Pharmacol 25(4): 259-264.
- Tarng, D. C. (2007). „Novel aspects of vitamin C in epoetin response." J Chin Med Assoc 70(9): 357-360.
- Thiele, J. J., M. G. Traber, et al. (1997). „In vivo exposure to ozone depletes vitamins C and E and induces lipid peroxidation in epidermal layers of murine skin." Free Radic Biol Med 23(3): 385-391.
- Thoren, F., A. Romero, et al. (2004). „A hepatitis C virus-encoded, nonstructural protein (NS3) triggers dysfunction and apoptosis in lymphocytes: role of NADPH oxidase-derived oxygen radicals." J Leukoc Biol 76(6): 1180-1186.
- Ting, H. H., F. K. Timimi, et al. (1996). „Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus." J Clin Invest 97(1): 22-28.
- Ting, H. H., F. K. Timimi, et al. (1997). „Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia." Circulation 95(12): 2617-2622.
- Toker, S., A. Shirom, et al. (2005). „The association between burnout, depression, anxiety, and inflammation biomarkers: C-reactive protein and fibrinogen in men and women." J Occup Health Psychol 10(4): 344-362.
- Tsuboi, H., K. Kouda, et al. (1998). „8-hydroxydeoxyguanosine in urine as an index of oxidative damage to DNA in the evaluation of atopic dermatitis." Br J Dermatol 138(6): 1033-1035.
- Tsukahara, H., R. Shibata, et al. (2003). „Oxidative stress and altered antioxidant defenses in children with acute exacerbation of atopic dermatitis." Life Sci 72(22): 2509-2516.
- Unal, M., L. Tamer, et al. (2004). „Serum levels of antioxidant vitamins, copper, zinc and magnesium in children with chronic rhinosinusitis." J Trace Elem Med Biol 18(2): 189-192.
- Valcour, V. and B. Shiramizu (2004). „HIV-associated dementia, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress." Mitochondrion 4(2-3): 119-129.
- Valcour, V. G., C. M. Shikuma, et al. (2005). „Diabetes, insulin resistance, and dementia among HIV-1-infected patients." J Acquir Immune Defic Syndr 38(1): 31-36.
- Vecchiet, J., F. Cipollone, et al. (2003). „Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome." Neurosci Lett 335(3): 151-154.
- Vollbracht, C., B. Schneider, et al. (2011). „Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany." In Vivo 25(6): 983-990.
- Vural, H. and K. Uzun (2000). „Serum and red blood cell antioxidant status in patients with bronchial asthma." Can Respir J 7(6): 476-480.

- Wang, Y., B. Mackenzie, et al. (2000). „Human vitamin C (L-ascorbic acid) transporter SVCT1." Biochem Biophys Res Commun 267(2): 488-494.
- Welch, R. W., Y. Wang, et al. (1995). „Accumulation of vitamin C (ascorbate) and its oxidized metabolite dehydroascorbic acid occurs by separate mechanisms." J Biol Chem 270(21): 12584-12592.
- Westerveld, G. J., I. Dekker, et al. (1997). „Antioxidant levels in the nasal mucosa of patients with chronic sinusitis and healthy controls." Arch Otolaryngol Head Neck Surg 123(2): 201-204.
- Yeom, C. H., G. C. Jung, et al. (2007). „Changes of Terminal Cancer Patients' Health-related Quality of Life after High Dose Vitamin C Administration." J Korean Med Sci 22(1): 7-11.
- Yeom, C. H., G. Lee, et al. (2009). „High dose concentration administration of ascorbic acid inhibits tumor growth in BALB/C mice implanted with sarcoma 180 cancer cells via the restriction of angiogenesis." J Transl Med 7: 70.
- Yilmaz, C., E. Erdemli, et al. (2001). „The contribution of vitamin C to healing of experimental fractures." Arch Orthop Trauma Surg 121(7): 426-428.
- Yu, R. N., T. Kurata, et al. (1991). „The behavior of L-ascorbic acid in the healing process of dorsal wounds in guinea pigs." J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 37(2): 207-211.
- Zhang, Z. W., M. Abdullahi, et al. (2002). „Effect of physiological concentrations of vitamin C on gastric cancer cells and Helicobacter pylori." Gut 50(2): 165-169.

14 Literaturverzeichnis Expertenkonferenz

[1] Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, Oakes S, Day N: Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Lancet. 2001 Mar 3;357(9257):657-63.

[2] Hagfors L, Leanderson P, Sköldstam L, Andersson J, Johansson G. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. Nutr J. 2003 Jul 30;2:5.

[3] Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C defi ciency in cancer patients. Palliat Med. 2005 Jan;19(1):17-20.

[4] Härtel C, Strunk T, Bucsky P, Schultz C. Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. Cytokine. 2004 Aug 21-Sep 7;27(4-5):101-6.

[5] Son EW, Mo SJ, Rhee DK, Pyo S. Vitamin C blocks TNF-alpha-induced NF-kappaB activation and ICAM-1 expression in human neuroblastoma cells. Arch Pharm Res. 2004 Oct; 27(10):1073-9.

[6] Sakai A, Hirano T, Okazaki R, Okimoto N, Tanaka K, Nakamura T. Large-dose ascorbic acid administration suppresses the development of arthritis in adjuvantinfected rats. Arch Orthop Trauma Surg. 1999;119(3-4):121-6.

[7] Nualart FJ, Rivas CI, Montecinos VP, Godoy AS, Guaiquil VH, Golde DW, Vera JC. Recycling of vitamin C by a bystander effect. J Biol Chem. 2003 Mar 21;278(12):10128-33. Epub 2002 Nov 14.

[8] Polidori MC, Mecocci P, Levine M, Frei B: Short-term and long-term vitamin C supplementation in humans dose-dependently increases the resistance of plasma to ex vivo lipid peroxidation. Arch Biochem Biophys. 2004 Mar 1;423(1):109-15.

[9] B Frei, T M Forte, B N Ames, and C E Cross: Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. Protective effects of ascorbic acid. Biochem J. 1991 July 1; 277(Pt 1): 133–138.

[10] Davis RH, Rosenthal KY, Cesario LR, Rouw GR. Vitamin C infl uence on localized adjuvant arthritis. J Am Podiatr Med Assoc. 1990 Aug;80(8):414-8.

[11] Biesalski, H. K. and G. P. McGregor (2007). „Antioxidant therapy in critical care–is the microcirculation the primary target?" Crit Care Med 35(9 Suppl): S577-583.

[12] Wang Y, Mackenzie B, Tsukaguchi H, Weremowicz S, Morton CC, Hediger MA. Human vitamin C (L-ascorbic acid) transporter SVCT1. Biochem Biophys Res Commun. 2000 Jan 19;267(2):488-94.

[13] MacDonald L, Thumser AE, Sharp P. Decreased expression of the vitamin C transporter SVCT1 by ascorbic acid in a human intestinal epithelial cell line. Br J Nutr. 2002 Feb;87(2):97-100.

[14] Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, Park JB, Wang Y. Criteria and recommendations for vitamin C intake. JAMA. 1999 Apr 21;281(15):1415-23.

[15] Padayatty SJ, Sun H et al.: Vitamin C pharmacokinetics: implication for oral and intravenous use. Ann Intern Med 2004;140(7):533-7.

[16] Levine, M., S. J. Padayatty, et al. (2011). „Vitamin C: Concentration- function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries." Adv. Nutr. 2: 78-88.

[17] Du WD, Yuan ZR, Sun J, Tang JX, Cheng AQ, Shen DM, Huang CJ, Song XH, Yu XF, Zheng SB. Therapeutic effi cacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms. World J Gastroenterol. 2003 Nov;9(11):2565-9.

[18] Zhang ZW, Abdullahi M, Farthing MJ. Effect of physiological concentrations of vitamin C on gastric cancer cells and Helicobacter pylori. Gut. 2002 Feb;50(2):165-9.

[19] Frömberg A, Gutsch D, Schulze D, Vollbracht C, Weiss G, Czubayko F, Aigner A. Ascorbate exerts anti-proliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells towards cytostatic drugs. Cancer Chemother Pharmacol. 2011 May;67(5):1157-66. Epub 2010 Aug 8.

[20] Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, Buettner GR, Shacter E, Levine M. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Sep 20;102(38):13604-9. Epub 2005 Sep 12.

[21] Chen P, Stone J, Sullivan G, Drisko JA, Chen Q. Anti-cancer effect of pharmacologic ascorbate and its interaction with supplementary parenteral glutathione in preclinical cancer models. Free Radic Biol Med. 2011 Aug 1;51(3):681-7. Epub 2011 May 30.

[22] Verrax J, Calderon PB: Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. Free Radic Biol Med. 2009 Jul 1;47(1):32-40.

[23] Deubzer B, Mayer F, Kuçi Z, Niewisch M, Merkel G, Handgretinger R, Bruchelt G: H(2)O(2)-mediated cytotoxicity of pharmacologic ascorbate concentrations to neuroblastoma cells: potential role of lactate and ferritin. Cell Physiol Biochem. 2010;25(6):767-74.

[24] Casciari JJ, Riordan HD, Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ: Effects of high dose ascorbate administration on L-10 tumor growth in guinea pigs. P R Health Sci J. 2005 Jun;24(2):145-50.

[25] Du J, Martin SM, Levine M, Wagner BA, Buettner GR, Wang SH, Taghiyev AF, Du C, Knudson CM, Cullen JJ: Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2010 Jan 15;16(2):509-20.

[26] Pollard HB, Levine MA, Eidelman O, Pollard M: Pharmacological ascorbic acid suppresses syngeneic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer. In Vivo. 2010 May-Jun;24(3):249-55.

[27] Riordan HD, Riordan NH, Jackson JA, Casciari JJ, Hunninghake R, González MJ, Mora EM, Miranda-Massari JR, Rosario N, Rivera A. Intravenous vitamin C as a chemotherapy agent: a report on clinical cases. P R Health Sci J. 2004 Jun;23(2):115-8.

[28] Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ. The use of antioxidants with fi rst-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. J Am Coll Nutr. 2003 Apr;22(2):118-23.

[29] Chen P, Yu J, Chalmers B, Drisko J, Yang J, Li B, Chen Q: Pharmacological ascorbate induces cytotoxicity in prostate cancer cells through ATP depletion and induction of autophagy. Anticancer Drugs. 2011 Dec 25.

[30] Du J, Martin SM, Levine M, Wagner BA, Buettner GR, Wang SH, Taghiyev AF, Du C, Knudson CM, Cullen JJ. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2010 Jan 15;16(2):509-20. Epub 2010 Jan 12.

[31] Yeom CH, Jung GC, Song KJ: Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. J Korean Med Sci. 2007 Feb;22(1):7-11.

[32] Ichim TE, Minev B, Braciak T, Luna B, Hunninghake R, Mikirova NA, Jackson JA, Gonzalez MJ, Miranda-Massari JR, Alexandrescu DT, Dasanu CA, Bogin V, Ancans J, Stevens RB, Markosian B, Koropatnick J, Chen CS, Riordan NH: Intravenous ascorbic acid to prevent and treat cancer-associated sepsis? J Transl Med. 2011 Mar 4;9:25.

[33] Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, Weiss G, Auerbach L, Beuth J. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. In Vivo. 2011 Nov-Dec;25(6):983-90.

[34] Muralikrishnan G, Amanullah S, Basha MI, Boopalan S, Vijayakumar S, Shakeel F. Effect of vitamin C on lipidperoxidation and antioxidant status in tamoxifentreated breast cancer patients. Chemotherapy. 2010;56(4):298-302. Epub 2010 Aug 13.

[35] Kurbacher CM, Wagner U, Kolster B, Andreotti PE, Krebs D, Bruckner HW. Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. Cancer Lett. 1996 Jun 5;103(2):183-9.

[36] Prasad KN, Sinha PK, Ramanujam M, Sakamoto A. Sodium ascorbate potentiates the growth inhibitory effect of certain agents on neuroblastoma cells in culture. Proc Natl Acad Sci U S A. 1979 Feb;76(2):829-32.

[37] Espey MG, Chen P, Chalmers B, Drisko J, Sun AY, Levine M, Chen Q. Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer. Free Radic Biol Med. 2011 Jun 1;50(11):1610-9. Epub 2011 Mar 12.

[38] Satoshi O, Yumiko O et al.: High-dose Vitamin C (Ascorbic Acid) Therapy in the Treatment of Patients with advanced Cancer. Anticancer Research 2009; 29:809-816.

[39] Mühlhofer A, Mrosek S et al.: High-dose intravenous vitamin C is not associated with an increase of pro-oxidative biomarkers. Eur J Clin Nutr. 2004; 1-8.

[41] Monti D, Mitchell E et al.: Phase I Evaluation of intravenous Ascorbid Acid in combination with Gemcitabine and Erlotinib in patients with metastatic pancreatic Cancer. PLoS One. 2012;7(1):e29794.

[42] Deicher R, Ziai F, Bieglmayer C, et al. Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2005;16:1811-8.

[43] Hemila H. The role of vitamin C in the treatment of the common cold. Am Fam Physician 2007;76:1111, 1115.

[44] Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. Ann Oncol 2008;19:1969-74.

15 Abkürzungen/Akronyme

AD ..... atopische Dermatitis
AIDS ..... aquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom)
CFS ..... chronic fatigue syndrome (chron. Ermüdungssyndrom)
CSF ..... cerebrospinal fluid (Liquor cerebrospinalis = Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit)
eNO ..... endogenes Stickstoffmonoxid (NO)
ECOG ..... Leistungsstatus Eastern Cooperative Oncology Group
HIV ..... human immunodeficiency virus (menschliches Immunmangelvirus)
HDL ..... high density lipoproteins (Lipoproteine hoher Dichte)
HP ..... Helicobacter pylori
LDL ..... low-density-lipoproteins (Lipoproteine niedriger Dichte)
NADPH ..... Nicotinsäureamid-Adenosin-Dinucleotid-Phosphat
NCI ..... National Cancer Institutes
NK-Zellen ..... Natürliche Killerzellen
NO ..... nitric oxide (Stickstoffmonoxid)
PCR-Test ..... polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PNAS ..... Proceedings of the National Academy of Sciences
POS ..... polleneigene Oxidase
PZN ..... Post-Zoster-Neuralgien
RA ..... rheumatoide Arthritis
RECIST ..... Kriterien Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ROS ..... reactive oxygen species (reaktive Sauerstoffverbindungen)
UV ..... ultraviolet
VLDL ..... very low density lipoproteins (Lipoproteine sehr niedriger Dichte)

16 Stichwörter

Allergie ..... 8 ff., 41 ff., 46, 54, 93, 98, 107 f.
Anämie 72, 76, 111, 120
Angst 66
Antibiotikaresistenz 54
Appetitlosigkeit 74, 76
Arthritis ..... 8 f., 12, 19, 26, 36
Asthma ..... 12, 39 f.
Arteriosklerose ..... 8 f., 20, 27, 29, 47 f., 51, 56
Atopische Dermatitis 9, 43

Blasenkarzinom 82
Borreliose 56
Bronchitis 55
Burnout ..... 67 ff.

Depression ..... 9 f., 12, 20, 24, 37, 66 ff., 74, 76
Diabetes, mellitus 12
Diabetes, mellitus (Typ II) 26, 29,
Dislipidämie ..... 48, 76 f.

Erbrechen 74, 76
Erschöpfung ..... 67 f., 74, 76

Fatigue ..... 13, 68 ff., 74, 76
Fettleber 61

Hautinfektionen 43, 45
Hepatitis C ..... 53, 61 f., 71
Hepatosteatose 61
Herpes 53, 57f, 60
HIV 57, 61
Hyperalgesie 69
Hyperlipidämie 50

Infektionen ..... 8 f., 43, 45, 52 ff., 60 ff., 73, 111

Kardiovaskuläre Erkrankungen 20, 37, 47, 51, 56, 69
Krebserkrankungen 61, 77

Lymphom ..... 80, 82 f.

Müdigkeit ..... 13, 58, 60, 68 f., 74, 76
Muskelschmerz 68

Osteoarthritis 39
Osteoporose ..... 9 f., 20, 26, 37 f.

Pankreatitis 26, 29
Pollinosis 41
Psoriasis 43

Rheumatoide Arthritis 19, 36
Rhinitis 39, 41, 61

Schlafstörungen 13, 74, 76
Schlaganfall 69
Sepsis 13, 29, 54
Sinusitis 54

Tumore ..... 8, 12, 15, 26, 70 f., 77, 81 f., 83, 87, 91

Übelkeit 13, 74, 76, 105
Urtikaria 43

Wundheilung ..... 9 f., 22, 24, 44, 63f., 94, 100

NOTIZEN

Die Vitamin C Hochdosis-Infusionstherapie





Jahrzehntelanger medizinisch–wissenschaftlicher Service für Ihren Praxisalltag

Wissenschaftlicher Service für Ihre Fragen

0641 - 7960 - 988

Mo - Fr ..... 9.00 - 12.00 Uhr
Mo - Do .... 14.00 - 16.00 Uhr

Kunden-Service für Ihre Bestellungen

0641 - 7960 - 999

Mo - Fr ..... 7.30 - 16.30 Uhr

*(IH Galaxy NPI Jan. 2012)

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH
Schiffenberger Weg 55 · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

PASCOE
NATURMEDIZIN

SAP-Nr.: 11207 06/12