

## Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung

### Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator

#### EINFÜHRUNG

Vitamin C (Ascorbat, Ascorbinsäure) ist ein wichtiges wasserlösliches Antioxidans, das auch die extrazelluläre Kollagenproduktion steigert und für die ordnungsgemäße Funktion der Immunzellen wichtig ist (Hoffman, 1985; Cameron, et al., 1979). Außerdem spielt es eine Schlüsselrolle bei der L-Carnitin-Synthese, dem Cholesterinstoffwechsel, der Cytochrom-P-450-Aktivität und der Neurotransmittersynthese (Geeraert, 2012). Das intravenöse Vitamin-C-Protokoll (IVC) nach Riordan beinhaltet die langsame Infusion von Vitamin C in einer Dosierung von 0,1 bis 1,0 g Ascorbat pro kg Körpergewicht (Riordan, et al., 2003). Die Anwendung von IVC hat in jüngster Zeit bei Ärzten für integrative und orthomolekulare Medizin zugenommen: Eine zwischen 2006 und 2008 durchgeführte Umfrage unter etwa 300 Ärzten ergab, dass etwa zehntausend Patienten IVC in einer durchschnittlichen Dosis von 0,5 g/kg erhielten, ohne dass es zu nennenswerten Nebenwirkungen kam (Padayatty, et al., 2010). Obwohl IVC eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten hat, wie z. B. die Bekämpfung von Infektionen (Padayatty, et al., 2010) und die Behandlung von rheumatoider Arthritis (Mikirova, et al., 2012), hat es das meiste Interesse für seinen potenziellen Einsatz in der ergänzenden Krebsbehandlung geweckt.

Vitamin C wurde erstmals in den 1950er Jahren als Mittel zur Krebsbehandlung vorgeschlagen: Seine Rolle bei der Kollagenproduktion und dem Kollagenschutz veranlasste Wissenschaftler zu der Hypothese, dass eine Ascorbatauffüllung normales Gewebe vor der Invasivität und Metastasierung von Tumoren schützen würde (McCormick, 1959; Cameron, et al., 1979). Da Krebspatienten häufig unter einem Mangel an Vitamin C leiden (Hoffman, 1985; Riordan, et al., 2005), kann eine Auffüllung die Funktion des Immunsystems verbessern und die Gesundheit und das Wohlbefinden der Patienten steigern (Henson, et al., 1991). Cameron und Pauling beobachteten eine vierfache Überlebenszeit bei Krebspatienten im Endstadium, die mit intravenösen Ascorbat-Infusionen und anschließender oraler Supplementierung behandelt wurden (Cameron & Pauling, 1976). Zwei von der Mayo-Klinik durchgeführte randomisierte klinische Studien nur mit oralem Ascorbat zeigten jedoch keinen Nutzen (Creagan, et al., 1979; Moertel, et al., 1985). Die meisten Forschungsarbeiten konzentrierten sich von diesem Zeitpunkt an auf intravenöses Ascorbat. Die Gründe für den Einsatz intravenöser Ascorbat-Infusionen (IVC) zur Behandlung von Krebs, die im Folgenden ausführlich erörtert werden, lassen sich wie folgt zusammenfassen:

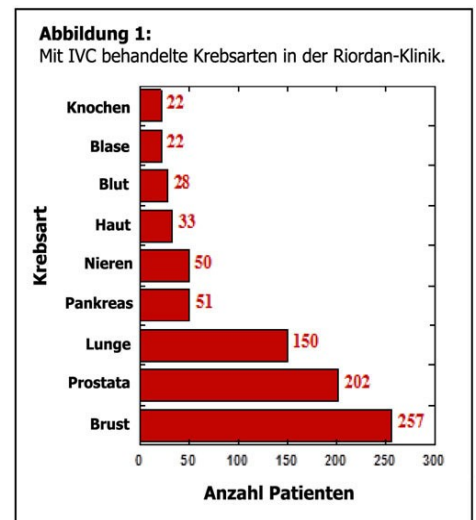
- Plasma-Ascorbat-Konzentrationen im millimolaren Bereich können mit IVC-Infusionen sicher erreicht werden.
- Bei millimolaren Konzentrationen ist Ascorbat *in vitro* bevorzugt toxisch für Krebszellen und kann *in vitro* und *in vivo* die Angiogenese hemmen.
- Vitamin C kann sich in Tumoren anreichern, wobei eine signifikante Hemmung des Tumorstwachstums (bei Meerschweinchen) bei Intra-Tumorkonzentrationen von 1 mM oder höher beobachtet wurde.

## Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung

### Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator

- Veröffentlichte Fallstudien berichten über die Wirksamkeit gegen Krebs, das verbesserte Wohlbefinden der Patienten und den Rückgang von Entzündungsmarkern und Tumorwachstum.
- Klinische Studien der Phase I deuten darauf hin, dass IVC sicher und mit relativ wenigen unerwünschten Wirkungen verabreicht werden kann.

Die Riordan-Klinik hat Hunderte von Krebspatienten nach dem Riordan-Protokoll behandelt (Abbildung 1). Gleichzeitig erforscht das Riordan Clinic Research Institute (RCRI) seit über 30 Jahren das Potenzial der intravenösen Vitamin-C-Therapie. Unsere Bemühungen umfassten In-vitro-Studien, Tierstudien, pharmakokinetische Analysen und klinische Versuche. Das Riordan IVC-Protokoll sowie die Forschungsergebnisse (des RCRI und anderer), die zu seiner Anwendung geführt haben, werden im Folgenden beschrieben.

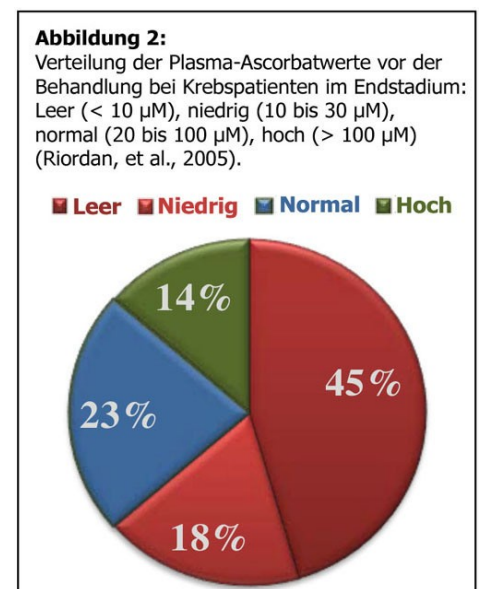


## WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

### Pharmakokinetik

Vitamin C ist wasserlöslich und kann bei oraler Verabreichung nur begrenzt absorbiert werden. Während Ascorbat dazu neigt, sich in den Nebennieren, im Gehirn und in einigen Arten von weißen Blutkörperchen anzureichern, bleiben die Plasmaspiegel relativ niedrig (Hornig, 1975; Keith & Pelletier, 1974; Ginter, et al., 1979; Kuether, et al., 1988). Daten von Levine und Mitarbeitern zeigen, dass die Plasmaspiegel bei gesunden Erwachsenen unter 100 µM blieben, selbst wenn 2,5 g einmal täglich oral verabreicht wurden. (Levine, et al., 1996).

Krebspatienten neigen zu einem Mangel an Vitamin C: 14 von 22 Krebspatienten im Endstadium hatten in einer Phase-I-Studie einen Mangel an Vitamin C, wobei bei zehn von ihnen kein Ascorbat im Plasma nachweisbar war (Riordan, et al., 2005).



Dies ist in Abbildung 2 dargestellt. In einer Studie mit Krebspatienten in Hospizbetreuung fanden Mayland und Mitarbeiter heraus, dass 30 % der Probanden einen Vitamin-C-Mangel aufwiesen (Mayland, et al., 2005). Ein Mangel (unter 10 µM) korrelierte mit erhöhten CRP-Werten (C-reaktives Protein, ein Entzündungsmarker) und kürzeren Überlebenszeiten. In Anbetracht der Rolle von Vitamin C bei der Kollagenproduktion, der Funktion des Immunsystems und dem antioxidativen Schutz ist es

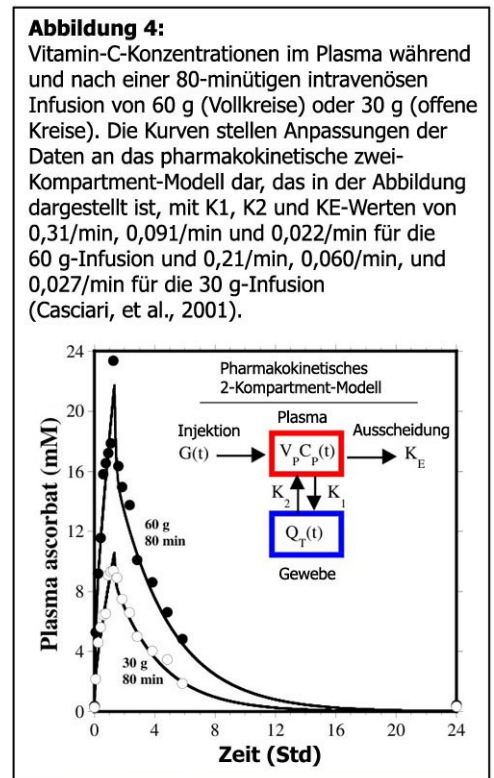
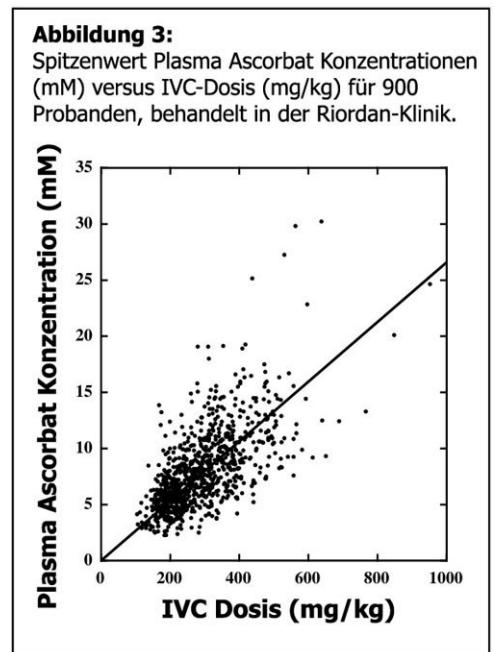
## Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung

### Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator

nicht überraschend, dass Personen mit einem Ascorbatmangel bei der Krebsabwehr schlecht abschneiden. Dies deutet auch darauf hin, dass eine Supplementierung zur Auffüllung der Vitamin-C-Speicher als ergänzende Therapie für diese Patienten dienen könnte.

Bei der intravenösen Gabe von Vitamin C können Spitzenkonzentrationen von über 10 mM erreicht werden (Casciari, et al., 2001; Padayatty, et al., 2004), ohne dass der Empfänger nennenswerte nachteilige Auswirkungen verspürt. Abbildung 3 zeigt die in der Riordan-Klinik durch IVC-Infusion erreichten Plasma-Ascorbatkonzentrationen, während Abbildung 4 die pharmakokinetischen Daten von zwei Probanden zeigt, die 80-minütige IVC-Infusionen erhielten. Diese Plasmaspitzenkonzentrationen liegen um zwei Größenordnungen über denen, die bei oraler Supplementierung beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass IVC bei Krebspatienten zur Wiederherstellung der verbrauchten Ascorbatspeicher wirksamer sein könnte als eine orale Supplementierung. Ärzte der Riordan-Klinik haben beobachtet, dass (a) die nach IVC-Infusionen erreichten Plasmaspitzenkonzentrationen bei Krebspatienten tendenziell niedriger sind als bei gesunden Probanden, was darauf hindeutet, dass ihr erschöpftes Gewebe als "Senke" für das Vitamin fungiert; und (b) dass bei Krebspatienten, die mehrere IVC-Behandlungen erhalten, die Ascorbat-Grundkonzentrationen im Plasma im Laufe der Zeit langsam auf normale Werte ansteigen, da die Reserven durch angemessene IVC-Dosierung wiederhergestellt werden.

Neben der Auffüllung des Ascorbatspiegels könnte IVC den Onkologen die Möglichkeit geben, einige interessante krebsbekämpfende Eigenschaften zu nutzen, darunter die Fähigkeit von hochdosiertem IVC, die Apoptose von Tumorzellen zu induzieren, die Angiogenese zu hemmen und Entzündungen zu reduzieren. In vitro- und in vivo-Daten, die diese potenziellen Wirkmechanismen unterstützen, werden weiter unten erörtert und deuten darauf hin, dass sie bei Ascorbatkonzentrationen in der Größenordnung von 2 mM relevant sein könnten. Wie aus den Abbildungen 3 und 4 hervorgeht, können diese Konzentrationen im Plasma durch eine progressive IVC-Dosierung erreicht werden. Mit Hilfe eines 2-Kompartiment-Modells lassen sich die Spitzen- und "durchschnittlichen" (über 24 Stunden) Plasma-Ascorbatkonzentrationen für einen durchschnittlich großen Erwachsenen bei einer bestimmten IVC-Dosis vorhersagen. Diese



## Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung

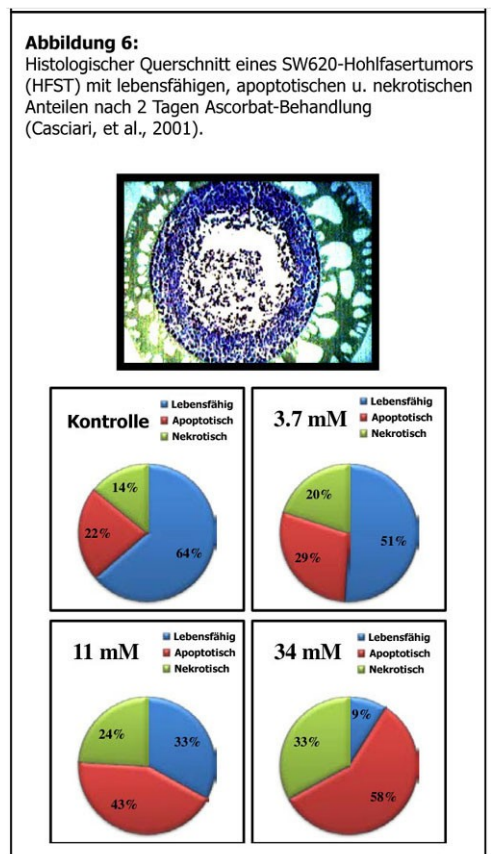
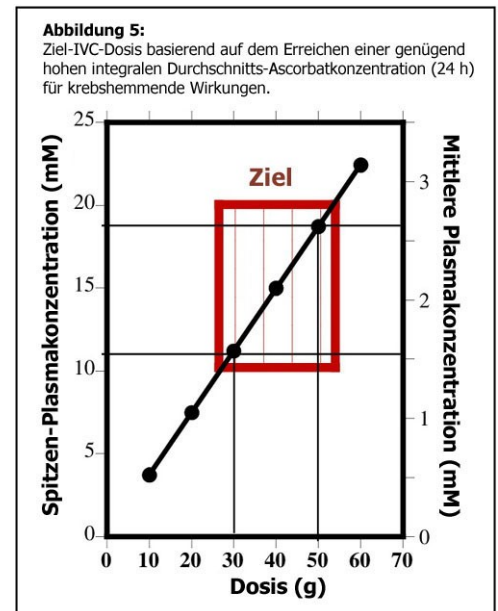
### Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator

Berechnung deutet darauf hin, dass eine 50-g-Infusion über 1 Stunde eine Spitzenplasmakonzentration von etwa 18 mM und einen integralen Durchschnitt von etwa 2,6 mM ergeben würde, ein vernünftiges Ziel für die Erzeugung von krebshemmenden Wirkungen (Abbildung 5).

#### Peroxid-basierte Zytotoxizität

Vitamin C ist bei normalen physiologischen Konzentrationen (0,1 mM) ein wichtiges wasserlösliches Antioxidans (Geeraert, 2012). Bei Konzentrationen in der Größenordnung von 1 mM kann die kontinuierliche Perfusion von Ascorbat in Dosen, die einen "Redox-Zyklus" auslösen, jedoch zu einer Anhäufung von Wasserstoffperoxid führen, das vorzugsweise für Tumorzellen toxisch ist (Benade, et al., 1969; Riordan, et al., 1995; Casciari, et al., 2001; Chen, et al., 2005; Frei & Lawson, 2008), was häufig zu Autophagie oder Apoptose führt. Um diese zytotoxische Wirkung in einem dreidimensionalen Modell zu untersuchen, verwendete das RCRI in vitro solide Hohlfasertumore (HFST). Abbildung 6 zeigt einen histologischen Schnitt von Dickdarmkrebszellen, die in dieser Konfiguration wachsen. Doppelfärbung mit Annexin V und Propidiumjodid-Durchflusszytometrie zeigten einen signifikanten Anstieg der Apoptose und einen Rückgang der überlebenden Fraktionen bei Ascorbatkonzentrationen im Bereich von 1 mM bis 10 mM. Die Ascorbatkonzentrationen, die für die Toxizität im HFST-Modell ( $LC_{50} = 20$  mM) bei nur zweitägiger Inkubation erforderlich waren, lagen weit über den Konzentrationen, die normalerweise in Zellmonolayern beobachtet werden. Die zytotoxische Schwelle konnte durch Verwendung von Ascorbat in Kombination mit Alpha-Liponsäure erheblich gesenkt werden ( $LC_{50} = 4$  mM). Andere Berichte deuten darauf hin, dass die Zytotoxizität von Ascorbat gegen Krebszellen durch die Kombination mit Menadion (Verrax, et al., 2004) oder kupferhaltigen Verbindungen (Gonzalez, et al., 2002) erhöht werden kann.

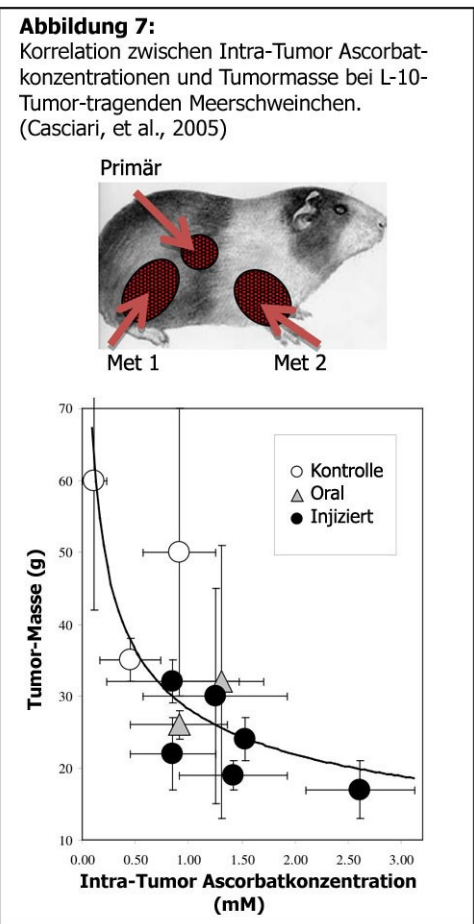
Studien zahlreicher Laboratorien an einer Vielzahl von Tiermodellen mit Hepatom, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Dickdarmkrebs, Sarkom, Leukämie, Prostatakrebs und Mesotheliom bestätigen, dass in vivo ausreichende Ascorbatkonzentrationen für seine Zytotoxizität erreicht werden können und dass Behandlungen das Tumorwachstum reduzieren können (Chen, et al., 2008; Verrax & Calderon, 2009; Du, et al., 2010; Belin, et al., 2009; Yeom, et al., 2009; Pollard, et al., 2010). Abbildung 7



## Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung

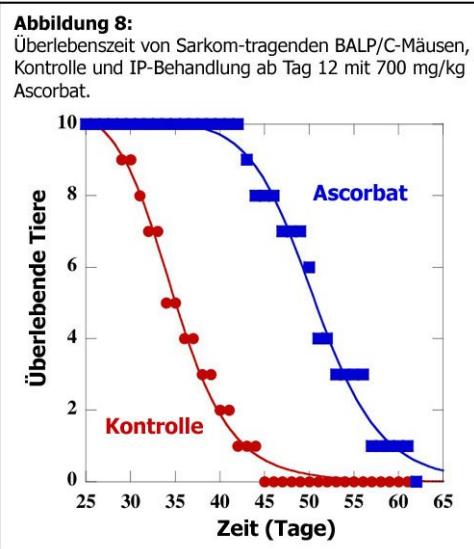
### Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator

zeigt Daten anhand des L-10-Modells bei Meerschweinchen. Subkutan implantierte L-10-Tumorzellen metastasieren in die Lymphknoten. Die Gesamttumorlast (Primärtumor plus Metastasen) wurde dann nach 30 Tagen Tumorwachstum und 18 Tagen Ascorbat-Therapie bestimmt. Es sei darauf hingewiesen, dass hier die tatsächlichen Ascorbatkonzentrationen innerhalb des Tumors gemessen wurden und die Korrelation zwischen Tumormasse und Tumorascorbatkonzentration unabhängig von der Art der Ascorbatverabreichung stark ist. Der Prozentsatz der Hemmung des Tumorwachstums im Vergleich zu den Kontrollen betrug etwa 50 % bei einer Intra-Tumor-Ascorbatkonzentration von 1 mM und etwa 65 %, sobald der Intra-Tumor-Ascorbatspiegel über 2 mM lag. Die in dieser Studie verwendete Ascorbat-Dosierung betrug 500 mg/kg/Tag. Unsere Wissenschaftler untersuchten auch die Überlebenszeiten von BALP/C-Mäusen mit S180-Sarkomen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 8 dargestellt. Die mediane Überlebenszeit für die unbehandelten Mäuse betrug 35,7 Tage nach der Implantation, während sie bei den mit Ascorbat behandelten Mäusen (700 mg/kg/Tag) 50,7 Tage betrug. Natürlich kann die in diesen Tierversuchen beobachtete Wirksamkeit auf eine Kombination aus direkter Zytotoxizität und anderen Faktoren wie der Hemmung der Angiogenese (Yeom, et al., 2009) oder anderen biologischen Reaktionsänderungen (Cameron, et al., 1979) zurückzuführen sein.



### Hemmung der Angiogenese

Die Tumorangiogenese ist der Prozess des Wachstums neuer Blutgefäße in Richtung eines Tumors und in diesen hinein. Er wird als entscheidend für das Wachstum und die Metastasierung von Tumoren angesehen. Berichte in der Literatur deuten darauf hin, dass die Wirkung von Ascorbat auf die Kollagensynthese die Bildung neuer Gefäßkanäle hemmen kann (Ashino, et al., 2003), dass Ascorbat Gene hemmen kann, die für die Angiogenese notwendig sind (Berlin, et al., 2009), und dass es die Angiogenese durch seine Wirkung auf den Hypoxie-induzierbaren Faktor beeinflussen könnte (Page, et al., 2007).



Die Forscher der Riordan-Klinik untersuchten die Hemmung der Angiogenese anhand von vier verschiedenen experimentellen Modellen. In allen Fällen zeigte sich eine hemmende Wirkung auf die

## Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung

### Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator

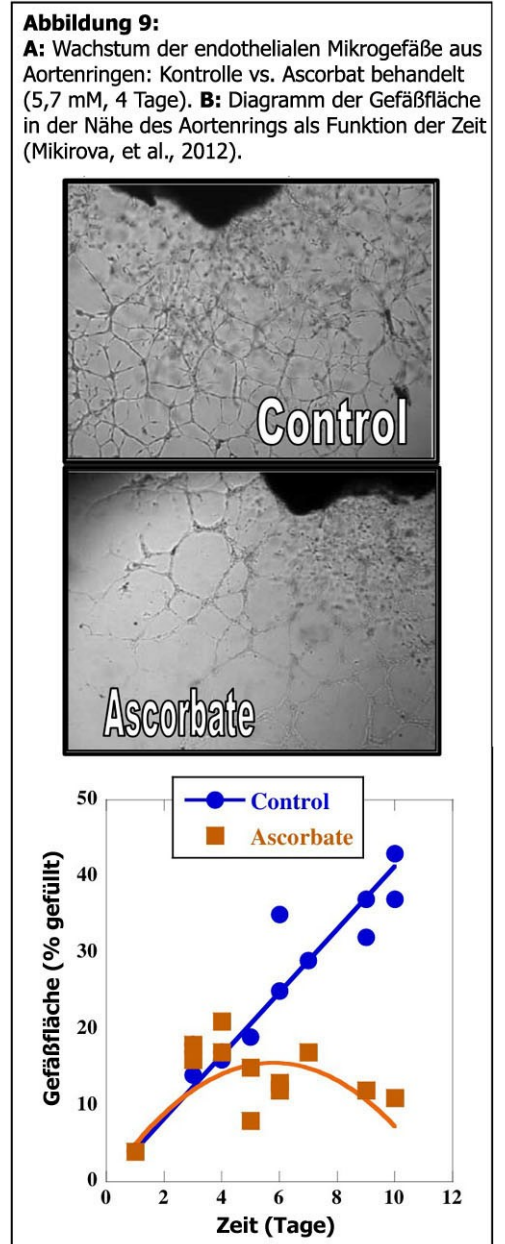
Angiogenese bei Ascorbatkonzentrationen von 1 bis 10 mM (Mikirova, et al., 2008; Mikirova, et al., 2012).

- Das Wachstum neuer Mikrogefäße aus Aortenringen wird ex vivo durch Ascorbat ab einer Konzentration von 5 mM gehemmt, wie in Abbildung 9 dargestellt.
- Ascorbat hemmt die Tubulusbildung von Endothelzellen in Matrigel in vitro in Abhängigkeit von der Konzentration. Bei Konzentrationen von 11 mM für endotheliale Vorläuferzellen und 17 mM für HUVEC-Zellen wurde die Anzahl der intakten Tubulusschleifen um die Hälfte reduziert.
- Die Geschwindigkeit, mit der Endothelzellen auf einer Petrischale wandern können, um eine Lücke zwischen ihnen zu füllen, wurde verringert, wenn 5,7 mM Ascorbat zugegeben wurde, nachdem die Lücke entstanden war. Das Ascorbat verringerte auch die ATP-Produktion in diesen Endothelzellen um 20 %, beeinträchtigte aber nicht die Lebensfähigkeit der Zellen.
- Bei Mäusen, denen Matrigelpfropfen subkutan implantiert wurden, war die Mikrogefäßdichte bei denjenigen deutlich geringer, die zwei Wochen lang jeden zweiten Tag mit 430 mg/kg behandelt wurden.

In Tierexperimenten und klinischen Fallstudien, in denen hohe Ascorbatdosen eine Wirksamkeit gegen Tumore zeigen, könnte dieser Nutzen einen therapeutischen Synergismus darstellen, der sowohl auf die Hemmung der Angiogenese als auch auf direkte Zytotoxizität oder andere Ursachen zurückzuführen ist.

#### Regulierung von Entzündungen

Die Analyse klinischer Daten aus der Riordan-Klinik deutet darauf hin, dass Entzündungen bei Krebspatienten ein Problem darstellen und dass sie während der IVC-Therapie verringert werden können (Mikirova, et al., 2012). Als Entzündungsmarker wurde das C-reaktive Protein verwendet, da Berichte in der Literatur darauf hinweisen, dass erhöhtes CRP mit einer schlechten Patientenprognose korreliert (St. Sauver, et al., 2009). Über sechzig Prozent der untersuchten Krebspatienten der Riordan Clinic hatten vor der IVC-Therapie einen CRP-Wert von über 10 mg/L. Bei 76 ± 13 % dieser Patienten senkte die IVC den CRP-Wert. Diese Verbesserung war mit 86 ± 13 % bei den Patienten mit erhöhtem CRP (über 10 mg/L) am stärksten ausgeprägt. Vergleiche der einzelnen Werte vor und nach der



## Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung

### Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator

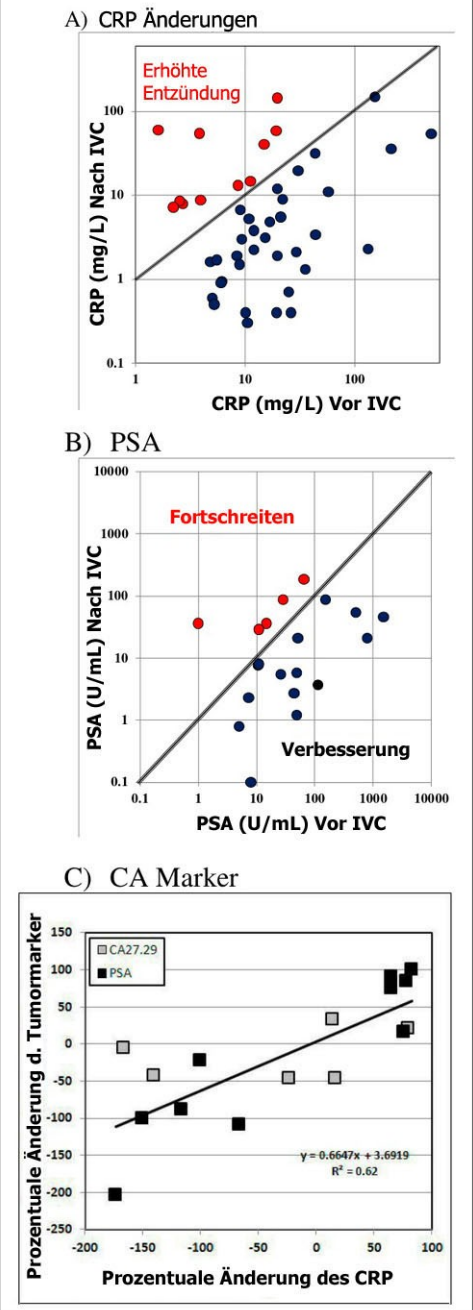
Behandlung sind in Abbildung 10A dargestellt. Da viele der Probanden in dieser Datenbank Prostatakrebspatienten waren, haben wir die Werte des prostataspezifischen Antigens (PSA) vor und nach der Therapie untersucht. Dies ist in Abbildung 10B dargestellt. Bei den meisten Prostatakrebspatienten sank der PSA-Wert im Laufe der IVC-Therapie. Bei anderen Markern war dies nicht der Fall, wie in Abbildung 10C dargestellt. Bei einigen Patienten waren sowohl Tumormarker als auch CRP-Daten vor und nach der IVC-Therapie verfügbar. In diesen Fällen gab es eine starke Korrelation ( $r^2 = 0,62$ ) zwischen der Veränderung des Tumormarkers und der Veränderung des CRP während der IVC-Therapie. Dies stimmt mit Beobachtungen aus der Literatur überein, die eine Korrelation zwischen CRP-Werten und PSA-Werten bei Prostatakrebspatienten zeigen (Lin, et al., 2010).

Die potenziell entzündungshemmende Wirkung der IVC wird auch durch Daten zu Zytokinen gestützt: Die Serumkonzentrationen der proinflammatorischen Zytokine IL-1 $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-8, IL-2, TNF- $\alpha$  und Eotaxin wurden nach einer Ascorbat-Infusion von 50 g akut gesenkt, und im Falle der drei letztgenannten Zytokine blieb die Senkung während der gesamten Dauer der IVC-Therapie erhalten (Mikirova, et al., 2012).

#### Kontroverse Chemotherapie

Die Beobachtungen, dass Ascorbat ein Antioxidans ist und sich bevorzugt in Tumoren anreichert (Agus, et al., 1999), haben Befürchtungen geweckt, dass eine Ascorbatsupplementierung die Wirksamkeit der Chemotherapie beeinträchtigen könnte (Raloff, 2000). Zur Untermauerung dieser Befürchtung fanden Heaney und Mitarbeiter heraus, dass Tumorzellen in vitro und Xenotransplantate in Mäusen resistenter gegen eine Reihe von Krebsmitteln waren, wenn die Tumorzellen mit Dehydroascorbinsäure vorbehandelt wurden (Heaney, et al., 2008). Es wurde jedoch die Frage aufgeworfen, ob die in der Heaney-Studie verwendeten Versuchsbedingungen klinisch oder biochemisch relevant sind, u. a. weil Dehydroascorbinsäure und nicht Ascorbinsäure verwendet wurde (Espy, et al., 2009). Es sollte auch darauf hingewiesen werden, dass das Ziel der IVC darin besteht, millimolare Konzentrationen innerhalb des Tumors zu erreichen (aus den oben beschriebenen Gründen), so dass die Akkumulation von Ascorbat im Tumor als Vorteil angesehen wird.

**Abbildung 10:** Veränderung der wichtigsten Parameter bei Krebspatienten in der Riordan-Klinik nach IVC-Therapie (Mikirova, et al., 2012)



## **Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung**

### **Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator**

Eine Vielzahl von Laborstudien deutet darauf hin, dass Ascorbat in hohen Konzentrationen die Chemotherapie oder Bestrahlung nicht beeinträchtigt und die Wirksamkeit in einigen Situationen sogar verbessern kann (Fujita, et al., 1982; Okunieff & Suit, 1987; Kurbacher, et al., 1996; Taper, et al., 1996; Fromberg, et al., 2011; Shinozaki, et al., 2011; Espey, et al., 2011). Dies wird durch Meta-Analysen klinischer Studien zu Krebs und Vitaminen gestützt; diese Studien kommen zu dem Schluss, dass die Einnahme von Antioxidantien die Toxizität chemotherapeutischer Behandlungen nicht beeinträchtigt (Simone, et al., 2007; Block, et al., 2008).

## **KLINISCHE DATEN**

### Fallstudien

Die Situation bei der intravenösen Ascorbat-Therapie unterscheidet sich insofern von der bei neuen Chemotherapeutika, als für die Verabreichung von IVC durch Ärzte nicht unbedingt eine FDA-Zulassung erforderlich war. Infolgedessen liefen die klinischen Untersuchungen in der Regel parallel zur Laborforschung. Zwei frühe Studien deuteten darauf hin, dass eine intravenöse Ascorbattherapie die Überlebenszeit von Krebspatienten über die Erwartungen hinaus verlängern konnte (Cameron & Pauling, 1976; Murata, et al., 1982). Mehrere Fallstudien wurden veröffentlicht vom Team der Riordan Clinic (Jackson, et al., 1995; Riordan, et al., 1998; Riordan, et al., 1996) und von Mitarbeitern (Padayatti, et al., 2006; Drisko, et al., 2003). Diese Fallstudien sind zwar nicht so aussagekräftig wie eine gut konzipierte Phase-III-Studie, aber sie sind dennoch interessant, um Methoden zu vergleichen und künftige Forschungen anzuregen, und sie sind auch für die Personen, die Gegenstand dieser Studien waren, von enormer Bedeutung. Einige wichtige Fallstudien sind hier zusammengefasst:

- A) Eine 51-jährige Frau mit **Nierenzellkarzinom** (nukleärer Grad III/IV) und **Lungenmetastasen** lehnte eine Chemotherapie ab und entschied sich stattdessen für intravenöses Ascorbat in einer Anfangsdosis von 15 g. Nach zwei Wochen wurde ihre Dosis auf 65 g erhöht. Mit dieser Dosis wurde sie zehn Monate lang behandelt. Die Patientin erhielt keine Strahlen- oder Chemotherapie. Die Patientin nahm zusätzlich Thymusproteinextrakt, N-Acetylcystein, Niacinamid, Betaglucan und Schilddrüsenextrakt ein. Sieben von acht Lungengeschwülsten bildeten sich zurück. Die Patientin blieb vier Jahre lang ohne Anzeichen eines Rückschritts. Vier Jahre später wies die Patientin eine neue Masse auf (konsistent mit kleinzelligem Lungenkrebs, nicht mit rezidivierenden Nierenkarzinommetastasen) und starb kurz darauf (Padayatti, et al., 2006).
- B) Ein 49-jähriger Mann mit einem **Blasentumor** (invasives papilläres Übergangszellkarzinom Grad 3/3) und **mehreren Satellitentumoren** lehnte eine Chemotherapie ab und entschied sich stattdessen für eine intravenöse Ascorbatbehandlung. Er erhielt drei Monate lang zwei Mal wöchentlich 30 g, danach vier Jahre lang monatlich 30 g. Der Patient nahm zusätzlich Pflanzenextrakte, Chondroitinsulfat, Chrompicolinat, Leinöl, Glucosaminsulfat, Alpha-Liponsäure, *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus* und Selen ein. Neun Jahre nach Beginn



## **Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung**

### **Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator**

der Therapie ist der Patient bei guter Gesundheit und hat keine Anzeichen für ein Wiederauftreten oder eine Metastasierung (Padayatti, et al., 2006).

- C) Eine 66-jährige Frau mit einem diffusen **großzelligen B-Zell-Lymphom** im Stadium III mit einer hohen Mitoserate und einer großen paraspinalen Masse links (3,5-7 cm transversal und 11 cm kraniokaudal), die **Anzeichen einer Knocheninvasion** aufwies, stimmte einer fünf-wöchigen Strahlentherapie zu, lehnte jedoch eine Chemotherapie ab und entschied sich stattdessen für die gleichzeitige Verabreichung von intravenösem Ascorbat mit der Strahlentherapie. Sie erhielt zwei Monate lang zweimal wöchentlich 15 g, sieben Monate lang einmal pro Woche und dann ein Jahr lang alle zwei bis drei Monate. Die Patientin nahm außerdem Coenzym Q10, Magnesium, Betacarotin, Parasidal (*Parasitenmittel*), Vitamin B- und C-Präparate, Parex (*Dysbiosemittel*) und n-Acetylcystein ein. Die ursprüngliche Masse blieb nach der Strahlentherapie tastbar, und eine neue Masse trat auf. Die Vitamin-C-Therapie wurde fortgesetzt. Sechs Wochen später waren die Massen nicht mehr tastbar. Nach vier Monaten wurde eine neue Lymphknotenmasse entdeckt, aber die Patientin zeigte nach einem Jahr keine klinischen Anzeichen eines Lymphoms. Zehn Jahre nach der Diagnose war die Patientin bei normaler Gesundheit (Padayatti, et al., 2006).
- D) Eine 55-jährige Frau mit einem papillären **Adenokarzinom des Eierstocks** im Stadium IIIC und einem anfänglichen CA-125-Wert von 999 wurde operiert und erhielt sechs Zyklen Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin) in Kombination mit oralem und parenteralem Ascorbat. Die Ascorbat-Infusion begann mit 15 g zweimal wöchentlich und wurde auf 60 g zweimal wöchentlich erhöht. Während der Infusion wurden Plasma-Ascorbat Spiegel von über 200 mg/dL erreicht. Nach sechs Wochen wurde die Ascorbat-Behandlung für ein Jahr fortgesetzt, danach reduzierte die Patientin die Infusionen auf einmal alle zwei Wochen. Die Patientin nahm zusätzlich Vitamin E, Coenzym Q10, Vitamin C, Betacarotin und Vitamin A zu sich. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Studie lag die Erstdiagnose mehr als 40 Monate zurück und sie erhielt weiterhin Ascorbat-Infusionen. Alle CT- und PET-Scans waren negativ, und ihre CA-125-Werte blieben normal (Drisko, et al., 2003).
- E) Eine 60-jährige Frau mit einem **Adenokarzinom des Eierstocks** im Stadium IIIC und einem anfänglichen CA-125 von 81 wurde operiert, gefolgt von sechs Zyklen Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin) mit oralen Antioxidantien. Nach sechs Chemotherapiezyklen begann die Patientin mit parenteralen Ascorbat-Infusionen. Die Ascorbat-Infusion begann mit 15 g einmal wöchentlich und wurde auf 60 g zweimal wöchentlich erhöht. Während der Infusion wurden Plasma-Ascorbat Spiegel von über 200 mg/dL erreicht. Die Behandlung wurde bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung fortgesetzt. Die Patientin nahm Vitamin E, Coenzym Q10, Vitamin C, Betacarotin und Vitamin A zu sich. Ihr CA-125-Wert normalisierte sich nach einer Chemotherapie. Nach dem ersten Zyklus der Chemotherapie wurde bei der Patientin eine Resterkrankung im Beckenbereich festgestellt. Zu diesem Zeitpunkt entschied sie sich für die intravenöse Gabe von Ascorbat. Dreißig Monate später wies die Patientin keine Anzeichen eines Krankheitsrückfalls auf, und ihre CA-125-Werte blieben normal.

## Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung

### Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator

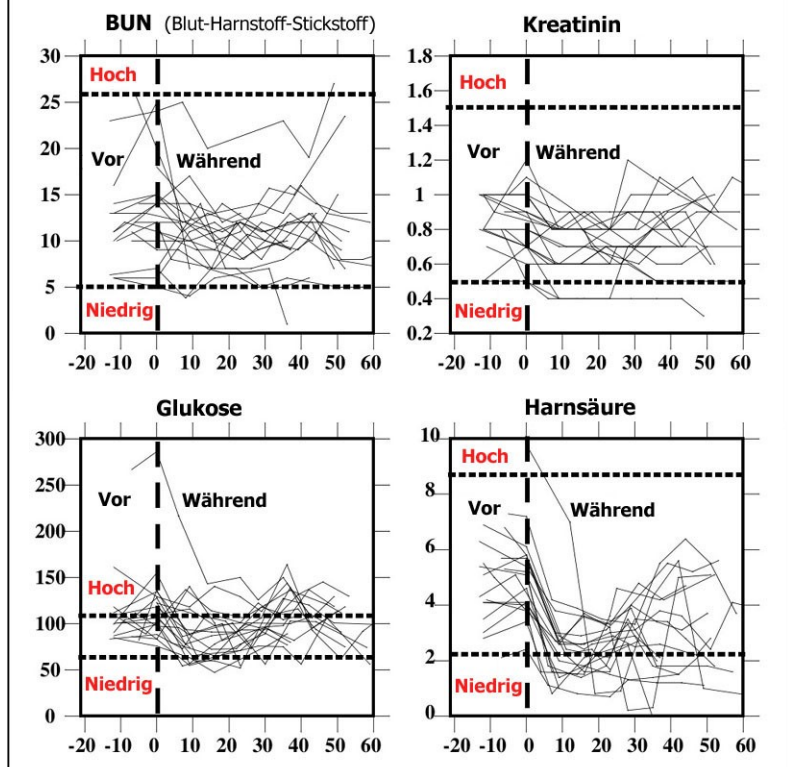
Es ist zu beachten, dass diese Fallstudien eine Vielzahl von Krebsarten betreffen, manchmal die Anwendung von IVC in Verbindung mit einer Chemotherapie oder Bestrahlung und in der Regel auch die Verwendung anderer Nahrungsergänzungsmittel durch die Betroffenen.

Mehrere andere klinische Studien untersuchten die Auswirkungen von Vitamin C auf die Lebensqualität von Krebspatienten. In einer koreanischen Studie führte die IVC-Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der Gesamtbewertung der Lebensqualität, einschließlich geringerer Müdigkeit, weniger Übelkeit und Erbrechen sowie besserem Appetit (Yeom et al., 2007). In einer neueren deutschen Studie wurden Brustkrebspatientinnen, die IVC zusammen mit der Standardtherapie erhielten, mit Patientinnen verglichen, die nur die Standardtherapie erhielten (Vollbracht, et al., 2011). Patientinnen, die IVC erhielten, profitierten von geringerer Müdigkeit, weniger Übelkeit, besserem Appetit, weniger Depressionen und weniger Schlafstörungen. Die Gesamtintensität der Symptome während der Therapie und der Nachsorge war in der Kontrollgruppe doppelt so hoch wie in der IVC-Gruppe. Es wurden weder ascorbatbedingte Nebenwirkungen noch Veränderungen des Tumorstatus im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt.

#### Klinische Phase-I-Studien

Die Sicherheit von intravenösem Ascorbat wurde in kürzlich veröffentlichten klinischen Phase-I-Studien untersucht (Riordan, et al., 2005; Hoffer, et al., 2008; Monti, et al., 2012). Die erste Phase-I-Studie wurde mit 24 Krebspatienten im Endstadium (hauptsächlich Leber- und Dickdarmkrebs) durchgeführt (Riordan, et al., 2005). In der Studie wurden Dosen von bis zu 710 mg/kg/Tag verwendet. Abbildung 11 zeigt, wie sich die mit der Nierenfunktion verbundenen Parameter im Verlauf der Behandlung veränderten. Diese Indikatoren blieben im Laufe der Zeit konstant oder nahmen ab; dies ist insofern von Bedeutung, als ein Anstieg dieser Parameter während der Behandlung zu erwarten wäre, wenn Ascorbat

**Abbildung 11:** BUN-, Kreatinin-, Harnsäure- und Glukosewerte der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Beginn der Behandlung (Tage). Grenzwerte des Normalbereichs sind durch horizontale gestrichelte Linien markiert, während der Beginn der Behandlung durch eine vertikale gestrichelte Linie markiert ist. Für jedes Diagramm wurden die Daten der zwanzig Patienten mit den längsten Behandlungszeiten ausgewählt (Riordan, et al., 2005).



eine akute schädliche Wirkung auf die Nierenfunktion hätte. Die Blutchemie wies auf keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion hin, und bei einem Patienten war die Erkrankung stabil, so dass er die Behandlung für weitere 48 Wochen fortsetzte. Die gemeldeten unerwünschten Wirkungen waren meist

## **Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung**

### **Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator**

geringfügig (Übelkeit, Ödeme, trockener Mund oder Haut). Es wurden zwei unerwünschte Ereignisse dritten Grades gemeldet, die "möglicherweise mit dem Wirkstoff zusammenhängen": ein Nierenstein bei einem Patienten mit Nierensteinen in der Vorgeschichte und ein Patient, der eine Hypokaliämie erlitt. Diese Patienten wiesen zu Beginn der Behandlung im Allgemeinen einen Vitamin-C-Mangel auf, und die Ascorbatkonzentration im Plasma lag nicht über 3,8 mM.

In der Studie von Hoffer und Mitarbeitern (Hoffer, et al., 2008) erhielten 24 Patienten mit fortgeschrittenem Krebs oder hämatologischen Malignomen, die nicht auf eine Standardtherapie ansprachen, dreimal wöchentlich IVC in Dosen von 0,4 g/kg bis 1,5 g/kg (entspricht einer Menge von 28 bis 125 g bei einem 70 kg schweren Erwachsenen). In dieser Studie wurden Spitzenplasmakonzentrationen von über 10 mM erreicht, und es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen gemeldet. Bei den Probanden mit höheren Dosen blieb die körperliche Lebensqualität erhalten, aber es wurde keine objektive Reaktion auf die Krebserkrankung festgestellt. In der Studie von Monti und Mitarbeitern (Monti, et al., 2012) erhielten vierzehn Patienten IVC zusätzlich zu dem Nukleosidanalogen Gemcitabin und dem Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse waren auf die Chemotherapeutika zurückzuführen, nicht aber auf das Ascorbat, und es wurde keine zusätzliche Wirksamkeit durch das Ascorbat beobachtet.

Bislang deuten die Phase-I-Studien darauf hin, dass IVC bei Krebspatienten im Endstadium in hohen Dosen (10 bis 100 g oder mehr) sicher verabreicht werden kann, aber eine krebshemmende Wirkung, wie sie in den Fallstudien berichtet wurde, wurde noch nicht beobachtet. Natürlich ist davon auszugehen, dass die in den Phase-I-Studien verwendeten Patienten im Endstadium am schwierigsten zu behandeln sind. Zu diesem Zeitpunkt sind Phase-II-Studien mit längeren Laufzeiten erforderlich.

#### In der Literatur beschriebene Sicherheitsthemen

Es gibt Hinweise, dass bei Patienten ohne Anzeichen oder Vorgeschichte einer Nierenfunktionsstörung eine Schädigung des Nierensystems durch intravenöses Ascorbat unwahrscheinlich ist (Riordan, et al., 2005). Bei vorbestehenden Nierenproblemen ist jedoch Vorsicht geboten. Zusätzlich zur Bildung eines Nierensteins bei einem Patienten mit Steinbildung in der Vorgeschichte (Riordan, et al., 2005) erlitt ein Patient mit beidseitiger Harnröhrenobstruktion und Niereninsuffizienz eine akute Oxalatneuropathie (Wong, et al., 1994). Es wird daher empfohlen, vor Beginn einer intravenösen Ascorbattherapie eine vollständige blutchemische und urinalytische Untersuchung durchzuführen.

Campbell und Jack (Campbell & Jack, 1979) berichteten, dass ein Patient aufgrund einer massiven Tumornekrose und Blutungen nach einer ersten Dosis intravenösen Ascorbats verstarb. Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit einer niedrigen Dosis zu beginnen und mit einer langsamen "Tropf"-Infusion durchzuführen. Eine tödliche Hämolyse kann auftreten, wenn ein Patient einen Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel hat. Es wird daher empfohlen, den G6PD-Spiegel vor Beginn der Therapie zu bestimmen. Die Behandlung ist in Situationen kontraindiziert, in denen eine erhöhte

## **Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung**

### **Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator**

Flüssigkeits-, Natrium- oder Chelatbildung zu ernsthaften Problemen führen kann. Zu diesen Situationen gehören kongestive Herzinsuffizienz, Ödeme, Aszites (*Bauchwassersucht*), chronische Hämodialyse, ungewöhnliche Eisenüberladung und unzureichende Hydratation oder Urinausscheidung (Rivers, 1987).

## **DAS RIORDAN IVC-PROTOKOLL**

### Einschlusskriterien und Kandidaten

- 1) In Frage kommen Personen, bei denen die Standardbehandlung versagt hat; Personen, die die Wirksamkeit ihrer Standardkrebstherapie verbessern wollen; Personen, die den Schweregrad und die Karzinogenität der Nebenwirkungen der Standardkrebstherapie verringern wollen; Personen, die versuchen, ihre Remission mit gesundheitsfördernden Strategien zu verlängern; Personen, die eine Standardbehandlung ablehnen, jedoch eine primäre, alternative Behandlung durchführen möchten.
- 2) Der Patient (bzw. sein Vormund oder gesetzlich anerkannter Betreuer) muss eine Einverständniserklärung zur Behandlung oder eine Freigabeerklärung für die IVC-Behandlung unterzeichnen. Der Patient darf keine schwerwiegenden psychiatrischen Störungen, keine Herzinsuffizienz im Endstadium oder andere unkontrollierte Komorbiditäten aufweisen.
- 3) Basis- und Screening-Laboruntersuchungen durchführen lassen:
  - a) Serumchemisches Profil mit Elektrolyten
  - b) Komplettes Blutbild (CBC, *complete blood count*) mit Differenzialblutbild
  - c) Erythrozyten-G6PD (muss normal sein)
  - d) Vollständige Urinuntersuchung
- 4) Um das Ansprechen des Patienten auf die IVC-Therapie richtig einschätzen zu können, sind vor Beginn der IVC-Therapie vollständige Informationen aus der Patientenakte einzuholen:
  - a) Tumorart und -stadium, einschließlich Operationsberichte, Pathologieberichte, spezielle Behandlungsberichte und andere Stadium-Informationen. (Eine erneute Stadiumeinteilung kann erforderlich sein, wenn es seit der Diagnose zu einem Rückfall und einem Fortschreiten der Symptome gekommen ist).
  - b) Geeignete Tumormarker, CT, MRT, PET-Scans, Knochenscans und Röntgenaufnahmen.
  - c) Frühere Krebsbehandlungen, das Ansprechen des Patienten auf die einzelnen Behandlungsarten, einschließlich der Nebenwirkungen.
  - d) Der funktionelle Status des Patienten mit einem ECOG Performance Score (*Eastern Cooperative Oncology Group in Philadelphia, USA*).
  - e) Gewicht des Patienten.

## **Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung**

### **Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator**

#### Vorsichtsmaßnahmen und Nebenwirkungen

Nach Erfahrung der Riordan-Klinik mit über 40.000 IVC-Behandlungen vor Ort sind Nebenwirkungen der hochdosierten IVC selten. Dennoch gibt es Vorsichtsmaßnahmen und mögliche Nebenwirkungen zu beachten.

- 1) Es besteht die Gefahr, dass Diabetiker, die Insulin erhalten, ihren Blutzuckermesswert falsch interpretieren. Mitarbeiter des Gesundheitswesens, die dieses Protokoll zur Krebsbehandlung bei Diabetespatienten anwenden, sollten unbedingt darauf hingewiesen werden, dass hochdosiertes intravenöses Vitamin C (IVC) in einer Dosierung von 15 g und mehr ein falsches positives Ergebnis auf Blutzuckermessstreifen (elektrochemische Methode) verursachen kann, die mit verschiedenen Blutzuckermessgeräten abgelesen werden (Jackson & Hunninghake, 2006). Je nach Dosis können die falsch-positiven Glukose- und gelegentlich auch "positive Keton"-Messwerte bis zu acht Stunden nach der Infusion anhalten. Blut, das aus einer Vene entnommen und in einem Labor mit der Hexokinase-Serumglukose-Methode untersucht wird, ist davon nicht betroffen! Der elektrochemische Streifen kann bei hohen Spiegeln nicht zwischen Ascorbinsäure und Glukose unterscheiden. Orales Vitamin C hat diese Wirkung nicht. Bitte weisen Sie alle Diabetiker auf diese mögliche Komplikation hin! Diabetiker, die ihren Blutzuckerwert wissen wollen, müssen sich Blut aus der Vene abnehmen lassen und im Labor mit der Hexokinase-Methode zur Glukosebestimmung untersuchen lassen.
- 2) Bei einem Patienten wurde nach einer hochdosierten IVC-Behandlung über eine Tumornekrose- oder ein Tumorlyse-Syndrom berichtet (Campbell & Jack, 1979). Aus diesem Grund beginnt das Protokoll immer mit einer kleinen Dosis von 15 g.
- 3) Über eine akute Oxalatnephropathie (Nierensteine) wurde bei einem Patienten mit Niereninsuffizienz berichtet, der eine 60-g-IVC erhalten hatte. Vor Beginn einer hochdosierten IVC-Therapie müssen eine ausreichende Nierenfunktion, Flüssigkeitszufuhr und Urinausscheidung nachgewiesen werden. Unserer Erfahrung nach ist das Auftreten von Kalziumoxalatsteinen während oder nach einer IVC jedoch vernachlässigbar (Riordan, et al., 2005).
- 4) Bei Patienten mit G6PD-Mangel wurde unter hochdosierter IVC-Therapie über Hämolyse berichtet (Campbell, et al., 1975). Der G6PD-Wert sollte vor Beginn der IVC-Gabe bestimmt werden. (In der Riordan-Klinik wurden bei G6PD-Messungen fünf Fälle mit abnorm niedrigen Werten festgestellt. Nachfolgende IVC mit 25 g oder weniger zeigten keine Hämolyse oder unerwünschte Wirkungen.)
- 5) An der Infusionsstelle kann es zu Reizungen kommen, wenn die Infusion über eine Vene und nicht über einen Port verabreicht wird. Dies kann durch eine Infusionsrate von mehr als 1,0 g/min verursacht werden. Das Protokoll empfiehlt die Zugabe von Magnesium, um das Auftreten von Venenreizungen und -spasmen zu verringern.

**Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung**  
**Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator**

- 6) Aufgrund der chelatbildenden Wirkung von IVC können einige Patienten über Zittern aufgrund von Kalzium- oder Magnesiummangel klagen. Eine zusätzliche Zugabe von 1,0 ml MgCl zur IVC-Lösung führt in der Regel zur Behebung dieses Problems. In schwerwiegenden Fällen kann es mit einer IV-Gabe von 10 ml Kalziumglukonat, 1,0 ml/min, behandelt werden.
- 7) Es wird empfohlen, vor der IVC-Infusion etwas zu essen, um Blutzuckerschwankungen zu verringern.
- 8) Angesichts der Flüssigkeitsmenge, die als Vehikel für die IVC verwendet wird, ist jeder Zustand, der durch eine Flüssigkeits- oder Natriumüberladung beeinträchtigt werden könnte (das IV-Ascorbat wird mit Natriumhydroxid und Bikarbonat gepuffert), eine relative Kontraindikation, d. h. kongestive Herzinsuffizienz, Aszites, Ödeme usw.
- 9) Es gab einige Berichte über eine Eisenüberladung unter Vitamin-C-Therapie. Wir haben einen Patienten mit Hämochromatose mit hochdosiertem IVC behandelt, ohne dass es zu unerwünschten Wirkungen oder signifikanten Veränderungen des Eisenstatus kam.
- 10) Wie bei jeder i.v.-Infusion ist eine Infiltration an der Stelle möglich. Bei Ports ist dies normalerweise kein Problem. Unser Pflegepersonal hat festgestellt, dass die Verwendung von #23 Butterfly-Nadeln mit einem flachen Einstich sehr zuverlässig ist und es nur selten zu Infiltrationen kommt (je nach Zustand der Venen des Patienten!)
- 11) IVC sollte nur über einen langsamen intravenösen Tropf mit einer Rate von 0,5 g/min verabreicht werden (Raten bis zu 1,0 g/min sind im Allgemeinen tolerierbar, aber eine genaue Beobachtung ist erforderlich). Bei den Patienten können Übelkeit, Schüttelfrost und Frösteln auftreten.)

12) Es sollte niemals als IV Spritze verabreicht werden, da die Osmolarität bei hohen Dosen zu einer Sklerosierung der peripheren Venen führen kann, und es sollte auch nicht intramuskulär oder subkutan gegeben werden. In der beigefügten Tabelle ist die berechnete Osmolarität verschiedener Flüssigkeitsmengen aufgeführt. Unsere Erfahrung hat gezeigt, dass eine Osmolarität von weniger als 1200 mOsm/kg H<sub>2</sub>O von den meisten Patienten toleriert wird. Eine niedrige Infusionsrate (0,5 g IVC / min) verringert ebenfalls die Tonizität, obwohl bis zu 1,0 g/min verwendet werden können, um höhere Sättigungswerte nach IVC zu erreichen. (Bei dieser Dosis sind Messungen der Serumosmolarität vor und nach der Infusion ratsam).

Ascorbat Masse(g) → Vol(cc)	Empfohlene Verdünnung und Osmolarität	
	Verdünnung	mOsm/L
500 mg/mL i. Lager		
15 g → 30 cc	250 mL Ringer	909
25 g → 50 cc	500 mL Ringer	795
50 g → 100 cc	500 mL H <sub>2</sub> O	1097
75 g → 150 cc	750 mL H <sub>2</sub> O	1088
100 g → 200 cc	1000 mL H <sub>2</sub> O	1085

13) Zurzeit verwenden wir eine Natriumascorbat Lösung, MEGA-C-PLUS®, 500 mg/ml, pH-Bereich 5,5-7,0 von Merit Pharmaceuticals, Los Angeles, CA, 90065.

## Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung

### Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator

Behandlungsmenge Ascorbinsäure (AA)	Lösungsvolumen		Aus der Lösung entfernen und verwerfen	Verbleibende Lösungsmenge	Zugabemenge an AA in die Lösung	Zugabemenge an MgCl <sub>2</sub> in die Lösung	Endgültiges Volumen	Infusionsrate	Gesamte Infusionszeit
	Ringer Lactat	Steriles Wasser							
15 g (30cc)	250 cc	--	31 cc	219 cc	30 cc	1 cc	250 cc	0.5-1.0 g/min	~ 0.5 h
25 g (50cc)	500 cc	--	51 cc	449 cc	50 cc	1 cc	500 cc	0.5-1.0 g/min	~ 1 h
50 g (100cc)	--	500 cc	102 cc	398 cc	100 cc	2 cc	500 cc	0.5-1.0 g/min	~ 1.5 h
75 g (150 cc)	--	750 cc	152 cc	598 cc	150 cc	2 cc	750 cc	0.5-1.0 g/min	~ 2.5 h
100 g (200 cc)	--	1000 cc (1L)	202 cc	798 cc	200 cc	2 cc	1000 cc	0.5-1.0 g/min	~ 3.5 h

### Verabreichung von IVC

Nachdem alle oben genannten Vorsichtsmaßnahmen getroffen und die Einwilligung des Patienten eingeholt wurden, beginnt der verabreichende Arzt mit einer Serie von drei aufeinanderfolgenden IVC-Infusionen in den Dosierungen 15, 25 und 50 g, gefolgt von Vitamin-C-Plasmaspiegeln nach der IVC, um die oxidative Belastung des Patienten zu bestimmen, damit die nachfolgenden IVC optimal dosiert werden können.

Die ersten drei IVC-Infusionen werden mit anschließenden Vitamin-C-Plasmaspiegeln überwacht. Wie bereits erwähnt (Scientific Rational), haben Forschung und Erfahrung gezeigt, dass das therapeutische Ziel, eine Spitzenplasmakonzentration von ~20 mM (350-400 mg/dL) zu erreichen, am wirksamsten ist. (Es wurde keine erhöhte Toxizität bei post-IVC-Plasmakonzentrationen von Vitamin C bis zu 780 mg/dL beobachtet). Es hat sich gezeigt, dass der erste Plasmaspiegel nach der 15-g-IVC klinisch aufschlussreich ist: Werte unter 100 mg/dL korrelieren mit höheren Werten von bestehendem oxidativem Stress, vermutlich aufgrund einer höheren Tumorlast, Chemo-/Bestrahlungsschäden, versteckten Infektionen oder anderen oxidativen Insulten wie Rauchen.

Nach den ersten drei IVCs kann der Patient für die Fortsetzung einer 25- oder 50-g-IVC-Dosis (nach Ermessen des Arztes) zweimal wöchentlich eingeplant werden, bis die Ergebnisse des Plasmaspiegels nach der IVC vom Labor vorliegen. Wenn der anfängliche 50-g-IVC-Spiegel nicht den therapeutischen Bereich von 350-400 mg/dL erreicht hat, sollte nach der nächsten geplanten 50-g-IVC-Dosis ein weiterer Vitamin-C-Spiegel bestimmt werden. Wird der therapeutische Bereich erreicht, erhält der Patient weiterhin zweimal wöchentlich eine 50-g-Infusion und monatlich (*der Plasmaspiegel*) nach der Infusion bestimmt, um die weitere Wirksamkeit zu gewährleisten. Wird der therapeutische Bereich immer noch nicht erreicht, wird die IVC-Dosis über vier Infusionen auf 75 g Vitamin C pro Infusion

## **Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung**

### **Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator**

erhöht, wobei anschließend der Plasmaspiegel nach der IVC bestimmt wird. Bleibt der Patient im subtherapeutischen Bereich, wird die IVC-Dosis auf die 100-g-Stufe erhöht.

Bleibt die Post-IVC-Dosis nach vier Infusionen im subtherapeutischen Bereich, könnte der Patient eine okkulte Infektion haben, heimlich rauchen oder eine Tumorprogression aufweisen. Während diese Möglichkeiten untersucht werden, kann der Arzt die Häufigkeit der 100-g-Infusionen auf dreimal pro Woche erhöhen. Höhere Infusionsdosen als 100 g werden nicht empfohlen, ohne die Serumosmolarität vor und nach den Infusionen zu testen, um die Infusionsrate richtig anzupassen, damit ein nahezu physiologischer Osmolaritätsbereich aufrechterhalten wird.

Werden höhere Dosierungen nicht vertragen oder kommt es trotz Erreichen des therapeutischen Bereichs zu einer Tumorprogression, können niedrigere Dosierungen immer noch die biologischen Vorteile der IVC verstärken, einschließlich einer verbesserten Immunreaktion, einer Schmerzlinderung, eines gesteigerten Appetits und eines größeren Wohlbefindens.

Sehr kleine Patienten, wie z. B. Kinder, und sehr große fettleibige Patienten benötigen eine besondere Dosierung. Kleine Patienten mit einem Gewicht von weniger als 110 Pfund (*~ 50 kg*) mit geringer Tumorbelastung und ohne Infektionen benötigen möglicherweise nur 2 x wöchentlich 25-g-Infusionen mit Vitamin C, um den therapeutischen Bereich zu halten. Bei großen Patienten mit einem Gewicht von mehr als 220 Pfund (*~ 100 kg*) oder bei Patienten mit einer großen Tumorlast oder einer Infektion sind eher dreimal wöchentlich 100-g-IVC-Infusionen erforderlich. Die Plasmaspiegel nach der IVC-Infusion sind ein ausgezeichneter klinischer Leitfaden für diese spezielle Dosierung.

Unserer Erfahrung nach benötigen die meisten Krebspatienten 2 bis 3 Mal pro Woche 50-g-IVC-Infusionen, um therapeutische IVC-Plasmaspiegel aufrechtzuerhalten. Alle Patienten, die den therapeutischen Bereich erreichen, sollten dennoch monatlich mit Post-IVC-Plasmaspiegeln überwacht werden, um sicherzustellen, dass diese Spiegel langfristig aufrechterhalten werden. Wir raten den Patienten, täglich mindestens 4 g Vitamin C oral zuzuführen, insbesondere an den Tagen, an denen keine Infusionen verabreicht werden, um einen möglichen Vitamin-C-"Rebound-Effekt" zu verhindern. Auch die orale Einnahme von Alpha-Liponsäure wird von Fall zu Fall empfohlen.

### **SCHLUSSFOLGERUNGEN**

Vitamin C kann durch intravenöse Infusion sicher in Höchstdosen bis 100 g oder weniger verabreicht werden, sofern die in diesem Bericht beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Bei diesen Dosen können die Spitzenkonzentrationen von Ascorbat im Plasma 20 mM übersteigen.

Die Verabreichung von IVC an Krebspatienten hat mehrere potenzielle Vorteile, die es zu einer idealen ergänzenden Behandlung machen:



## **Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung**

### **Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator**

- Krebspatienten haben oft einen Mangel an Vitamin C, und IVC ist ein wirksames Mittel zur Wiederherstellung der Gewebespeicher.
- Es hat sich gezeigt, dass IVC die Lebensqualität von Krebspatienten durch eine Vielzahl von Messwerten verbessert.
- IVC reduziert Entzündungen (gemessen an den Werten des C-reaktiven Proteins) und verringert die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen.
- In hohen Konzentrationen ist Ascorbat vor allem für Tumorzellen toxisch und hemmt die Angiogenese.

Der nächste wichtige Schritt bei der Erforschung des Einsatzes von IVC bei Krebs wären Phase-II-Studien, von denen einige derzeit durchgeführt werden. IVC könnte auch für eine Vielzahl anderer Anwendungen in Frage kommen, z. B. zur Bekämpfung von Infektionen, zur Behandlung von rheumatoider Arthritis sowie zur Behandlung von ADHS und anderen psychischen Erkrankungen, bei denen Entzündungen eine Rolle spielen können.

#### **REFERENZEN**

- Agus, D., Vera, J. & Golde, D., 1999. Stromal cell oxidation: a mechanism by which tumors obtain vitamin C. *Cancer Res.*, Volume 59, pp. 4555-8.
- Ashino, H. et al., 2003. Novel function of ascorbic acid as an angiostatic factor. *Angiogenesis*, Volume 6, pp. 259-69.
- Belin, S. et al., 2009. Antiproliferative effect of ascorbic acid is associated with inhibition of genes necessary to cell cycle progression. *PLoS ONE*, Volume 4, p. e4409.
- Benade, L., Howard, T. & Burk, D., 1969. Synergistic killing of Ehrlich ascites carcinoma cells by ascorbate and 3-amino-1,2,4-triazole. *Oncology*, Volume 23, pp. 33-43.
- Berlin, S. et al., 2009. Antiproliferative effect of ascorbic acid is associated with inhibition of genes necessary for cell cycle progression. *PLoS ONE*, Volume 4, pp. E44-0.
- Block, K. et al., 2008. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer*, Volume 123, pp. 1227-39.
- Cameron, E. & Pauling, L., 1976. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *PNAS USA*, Volume 73, pp. 3685-9.
- Cameron, E., Pauling, L. & Leibovitz, B., 1979. Ascorbic acid and cancer, a review. *Cancer Res*, Volume 39, pp. 663-81.
- Campbell, A. & Jack, T., 1979. Acute reactions to mega ascorbic acid therapy in malignant disease. *Scott Med J*, Volume 24, p. 151.

## **Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung**

### **Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator**

- Campbell, G., Steinberg, M. & Bower, J., 1975. Letter: ascorbic acid induced hemolysis in a G-6-PD deficiency.. *Ann Intern Med*, Volume 82, p. 810.
- Casciari, J., Riordan, H., Miranda-Massari, J. & Gonzalez, M., 2005. Effects of high dose of ascorbate administration on L-10 tumor growth in guinea pigs. *PRHSJ*, Volume 24, pp. 145-50.
- Casciari, J., Riordan, N. S. T. M. X., Jackson, J. & Riordan, H., 2001. Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid, and other antioxidants in hollow fibre in vitro tumours. *Br. J. Cancer*, Volume 84, pp. 1544-50.
- Chen, Q. et al., 2008. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *PNAS USA*, Volume 105, pp. 11105-9.
- Chen, Q. et al., 2005. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *PNAS USA*, Volume 102, pp. 13604-13609.
- Creagan, E. et al., 1979. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer: A controlled trial. *NEJM*, Volume 301, pp. 687-690.
- Drisko, J., Chapman, J. & Hunter, V., 2003. The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *Am J Coll Nutr*, Volume 22, pp. 118-23.
- Du, J. et al., 2010. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, Volume 16, pp. 509-20.
- Espey, M. et al., 2011. Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer. *Free Radic Biol Med*, Volume 50, pp. 1610-19.
- Espey, M., Chen, Q. & Levine, M., 2009. Comment re: vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of chemotherapy. *Cancer Research*, Volume 69, p. 8830.
- Frei, B. & Lawson, S., 2008. Vitamin C and cancer revisited. *PNAC USA*, Volume 105, pp. 11037-8.
- Fromberg, A. et al., 2011. Ascorbate exerts anti-proliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells toward cytostatic drugs.. *Cancer Chemother Pharmacol*, Volume 67, pp. 1157-66.
- Fujita, K. et al., 1982. Reduction of adriamycin toxicity by ascorbate in mice and guinea pigs. *Cancer Res*, Volume 42, pp. 309-16, p. 42.
- Geraert, L., 2012. *CAM-Cancer Consortium. Intravenous high-dose vitamin C*. [Online]  
Available at: <http://www.cam-cancer.org/CAM-Summaries/Other-CAM/Intravenous-high-dose-vitaminC>
- (Hinweis des Übersetzers: Obiger Link ist 2023 nicht mehr verfügbar. Das Thema ist jedoch in nachfolgendem Link in Englisch verfügbar.: <https://cam-cancer.org/en/high-dose-vitamin-c>.
- Eine deutsche Übersetzung liegt 2023 vor in folgendem Link:  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/vitamin-c-hochdosiert/@@guideline/html/index.html>).
- Ginter, E., Bobeck, P. & Vargova, D., 1979. Tissue levels and optimal dosage of vitamin C in guinea pigs.. *Nutr Metab*, Volume 27, pp. 217-26.

## **Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung**

### **Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator**

- Gonzalez, M. et al., 2002. Inhibition of human breast cancer carcinoma cell proliferation by ascorbate and copper. *PRHSJ*, Volume 21, pp. 21-3.
- Heaney, M. et al., 2008. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res.*, Volume 68, pp. 8031-8.
- Henson, D., Block, G. & Levine, M., 1991. Ascorbic acid: biological functions and relation to cancer. *JNCI*, Volume 83, pp. 547-50.
- Hoffer, L. et al., 2008. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol*, Volume 19, pp. 1969-74, p. 19.
- Hoffman, F., 1985. Micronutrient requirements of cancer patients. *Cancer*, 55(Supl. 1), pp. 145-50.
- Hornig, D., 1975. Distribution of ascorbic acid metabolites and analogues in man and animals. *Ann NY Acad Sci*, Volume 258, pp. 103-18.
- Jackson, J. & Hunninghake, R., 2006. False positive blood glucose readings after high-dose intravenous vitamin C. *J Ortho Med*, Volume 21, pp. 188-90.
- Jackson, J., Riordan, H., Hunninghake, R. & Riordan, N., 1995. High dose intravenous vitamin C and long time survival of a patient with cancer of the head and pancreas. *J Ortho Med*, Volume 10, pp. 87-8.
- Keith, M. & Pelletier, O., 1974. Ascorbic acid concentrations in leukocytes and selected organs of guinea pigs in response to increasing ascorbic acid intake. *Am J Clin Nutr*, Volume 27, pp. 368-72.
- Kuether, C., Telford, I. & Roe, J., 1988. The relation of the blood level of ascorbic acid to tissue concentrations of this vitamin and the histology of the incisor teeth in the guinea pig. *J Nutrition*, Volume 28, pp. 347-58.
- Kurbacher, C. 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*, Volume 103, pp. 183-9.
- Levine, M. et al., 1996. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *PNAS USA*, Volume 93, pp. 3704-9.
- Lin, A., Chen, K., Chung, H. & Chang, S., 2010. The significance of plasma c-reactive protein in patients with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Urological Sci*, Volume 21, pp. 88-92.
- Mayland, C., Bennett, M. & Allan, K., 2005. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med*, Volume 19, pp. 17-20.
- McCormick, W., 1959. Cancer: a collagen disease, secondary to nutrition deficiency. *Arch. Pediatr.*, Volume 76, pp. 166-171.
- Mikirova, N., Casciari, J. & Riordan, N., 2012. Ascorbate inhibition of angiogenesis in aortic rings ex vivo and subcutaneous Matrigel plugs in vivo. *J Angiogenesis Res*, Volume 2, pp. 2-6.
- Mikirova, N., Casciari, J., Taylor, P. & Rogers, A., 2012. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Trans Med*, Volume 10, pp. 189-99.
- Mikirova, N., Ichim, T. & Riordan, N., 2008. Anti-angiogenic effect of high doses of ascorbic acid. *J Transl Med*, Volume 6, p. 50.

## **Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung**

### **Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator**

- Mikirova, N., Rogers, A., Casciari, J. & Taylor, P., 2012. Effects of high dose intravenous ascorbic acid on the level of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Res Inflamm*, Volume 1, pp. 2632.
- Moertel, C. et al., 1985. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have no prior chemotherapy: a randomized double-blind comparison.. *NEJM*, Volume 312, pp. 137-41.
- Monti, D. et al., 2012. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One*, Volume 7, p. e29794.
- Murata, A., Morishige, F. & Yamaguchi, H., 1982. Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate. *Int J Vitam Res Suppl*, Volume 23, pp. 103-13.
- Okunieff, P. & Suit, H., 1987. Toxicity, radiation sensitivity modification, and combined drug effects of ascorbic acid with misonidazole in vivo on FSaII murine fibrosarcomas. *JNCI*, Volume 79, pp. 377-81.
- Padayatti, S. et al., 2006. Intravenous vitamin C as a cancer therapy: three cases. *CMAJ*, Volume 174, pp. 937-42.
- Padayatty, S. & Levine, M., 2000. Reevaluation of ascorbate in cancer treatment: emerging evidence, open minds and serendipity. *J Am Coll Nutr.*, Volume 19, pp. 423-5.
- Padayatty, S. et al., 2010. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medical practitioners and adverse effects. *PLoS ONE*, Volume 5, p. 11414.
- Padayatty, S. et al., 2004. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann. Intern. Med.*, Volume 140, pp. 533-37.
- Page, E. et al., 2007. Hypoxia inducible factor-1 (alpha) stabilization in nonhypoxic conditions: role of oxidation and intracellular ascorbate depletion. *Mol Biol Cell*, Volume 19, pp. 86-94.
- Pollard, H., Levine, M., Eidelman, O. & Pollard, M., 2010. Pharmacological ascorbic acid suppresses syngenic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer. *In Vivo*, Volume 2012, pp. 249-55.
- Raloff, J., 2000. Antioxidants may help cancers thrive. *Science News*, Volume 157, p. 5.
- Riordan, H. et al., 2005. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *PR Health Sci J*, Volume 24, pp. 269-76.
- Riordan, H. et al., 2003. Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. *PR Health Sci. J.*, Volume 22, pp. 225-32.
- Riordan, H., Jackson, J., Riordan, N. & Schultz, M., 1998. High-dose intravenous vitamin C in the treatment of a patient with renal cell carcinoma of the kidney. *J Ortho Med*, Volume 13, pp. 72-3.
- Riordan, N., JA, J. & Riordan, H., 1996. Intravenous vitamin C in a terminal cancer patient. *J Ortho Med*, Volume 11, pp. 80-2.
- Riordan, N., Riordan, H. & Meng, X., 1995. Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapeutic agent. *Med Hypotheses*, Volume 44, pp. 207-13.

## **Das Riordan IVC-Protokoll für die begleitende Krebsbehandlung**

### **Intravenöses Ascorbat als chemotherapeutischer und biologischer Reaktionsmodifikator**

- Rivers, J., 1987. Safety of high-level vitamin C ingestion. In: Third Conference on Ascorbic Acid. *Ann NY Acad Sci*, Volume 489, pp. 95-102.
- Shinozaki, K. et al., 2011. Ascorbic acid enhances radiation-induced apoptosis in an HL60 human leukemia cell line. *J Radiat Res*, Volume 52, pp. 229-37.
- Simone, C., Simone, N. S. V. & CB, S., 2007. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase survival, part 1. *Altern Ther Health Med*, Volume 13, pp. 22-8.
- St. Sauver, J. et al., 2009. Associations between c-reactive protein and benign prostatic hyperplasia lower urinary tract outcomes in a population based cohort. *Am J Epidemiol*, Volume 169, pp. 1281-90.
- Taper, H., Keyeux, A. & Roberfroid, M., 1996. Potentiation of radiotherapy by nontoxic pretreatment with combined vitamins C and K3 in mice bearing solid transplantable tumor. *Anticancer Res*, Volume 16, pp. 499-503.
- Verrax, J. et al., 2004. Ascorbate potentiates the cytotoxicity of menadione leading to an oxidative stress that kills cancer cells by a non-apoptotic caspase-3 independent form of cell death. *Apoptosis*, Volume 9, pp. 223-33.
- Verrax, J. & Calderon, P., 2009. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. *Free Radic Biol Med*, Volume 47, pp. 32-40.
- Vollbracht, C. 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*, Volume 82, pp. 983-90.
- Wong, K. et al., 1994. Acute oxalate nephropathy after a massive intravenous dose of vitamin C. *Aust NZ J Med*, Volume 24, pp. 410-1.
- Yeom, C., Jung, G. & Song, K., 2007. Changes of terminal cancer patients health related quality of life after high dose vitamin C administration. *Korean Med Sci*, Volume 22, pp. 7-11.
- Yeom, C. 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*, Volume 7, p. 70.

(übersetzt mit DeepL.com, Riordan-IVC-deu, GD)