

Antioxidanzien während Chemotherapie – ein Dogma?

Eine kritische Stellungnahme aus der Praxis

Autoren

Uwe Gröber, Hans-Peter Friedrichsen und Peter Holzhauer

Schlüsselwörter

Antioxidanzien, Chemotherapie, freie Radikale, NF-κB, Anthrazykline, Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Nebenwirkungsrate, MARIE-Studie

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1059-4799>

OM – Zs. f. Orthomol. Med. 2019; 17: 1–6

© Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York

ISSN 1611-5562

ZUSAMMENFASSUNG

Freie Radikale haben kanzerogene Eigenschaften und spielen in allen Stadien der Krebsentwicklung eine pathogenetische Rolle. Die chemotherapieinduzierte Bildung freier Radikale wird als Ursache der Organotoxizität und Prämutagenität einiger Zytostatika diskutiert. Studien legen nahe, dass die Supplementierung von Antioxidanzien positiven Einfluss auf die Effektivität tumordestruktiver Therapien und die Nebenwirkungsrate hat. Im Gegensatz dazu wurden in der MARIE-Studie an postmenopausalen Brustkrebspatientinnen bei Einnahme von Antioxidanzien negative Auswirkungen auf Mortalität und Rezidivfreiheit beobachtet. Methodische Schwächen relativieren die Aussagekraft dieser Untersuchung. Weitere Studien mit hoher Patientenzahl und definierten Antioxidanzien sind notwendig, um die Wirkungen einer Supplementierung zu untersuchen.



► **Abb. 1** Studien legen nahe, dass die Gabe von Antioxidanzien bei Chemotherapie positive Wirkungen auf die Nebenwirkungsrate und die Effektivität tumordestruktiver Therapien hat. Foto: douceleur / Adobe Stock

Je nach Tumorentität und Geschlecht supplementieren bis zu 90 % der Krebspatienten antioxidative und immunstabilisierende Mikronährstoffe, häufig ohne das Wissen des behandelnden Arztes. Die Gründe für die Inanspruchnahme komplementärmedizinischer Therapien sind vielfältig. Sie sind meistens in einem patienteneigenen, salutogenetisch orientierten Konzept zu Gesundheit, Heilung und Bewältigung der Krebserkrankung sowie zur onkologischen Therapie zu finden. Die Ergebnisse einer aktuellen Studie geben ernstzunehmende Hinweise darauf, dass Nahrungsergänzungsmittel mit Antioxidanzien die Effektivität der tumorderstruktiven Maßnahmen bei Brustkrebspatientinnen vermindern könnten.

Bedeutung freier Radikale

Freie Radikale spielen bei allen Stadien der Krebsentwicklung (Initiation, Promotion Progression) eine pathogenetische Rolle. Als freie Radikale werden bekanntlich chemisch instabile, kurzlebige und hochreaktive Moleküle bezeichnet, die ein oder mehrere ungepaarte Elektronen besitzen. Um ihren instabilen Zustand auszugleichen, entreißen freie Radikale anderen Molekülen ein Elektron. Über Kettenreaktionen können dabei permanent weitere zelltoxische Radikale und reaktive Folgeprodukte entstehen (→ Radikalkettenreaktion). Allein die DNA einer einzigen menschlichen Zelle ist pro Tag etwa 10 000 oxidativen Angriffen durch freie Radikale ausgesetzt. Da die Bildung von freien Radikalen nicht vermieden werden kann, besitzt der Körper intrazellulär und intramitochondrial antioxidative Schutzmechanismen (z. B. Thioredoxinreduktase). Faktoren, welche die Entstehung aggressiver Radikalverbindungen fördern, sind z. B. die Belastung mit Xenobiotika, falsche Ernährung, Sonnenbaden, Stress, Zigarettenrauch, Toxine und andere Umwelteinflüsse.

Ein Überschuss an freien Radikalen, die der Körper nicht ausreichend entgiften kann, induziert oxidativen Zellstress, d. h. intakte Moleküle, Enzyme, Proteine, Zellmembranen und Rezeptoren der Zelloberflächen, aber auch die DNA werden in zunehmendem Maße oxidiert und in ihren Funktionen gestört. So ist oxidativer Stress mit vielen Erkrankungen und Beschwerden assoziiert – insb. bei Alterungsprozessen, Schäden an Augen, am Endothel, an Gelenken, der Haut, zahlreichen Organen (z. B. Leber) inklusive des ZNS.

Auch bei der Krebsentstehung spielen freie Radikale eine Rolle. Freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies (ROS) haben aufgrund verschiedener Mechanismen kanzerogene Eigenschaften:

- oxidative DNA- und Membranschäden (z. B. Basenschaden, Strangbrüche)
- Lipidperoxidation: Lipidperoxidationsprodukte (MDA, 4-HNE) wirken zytotoxisch und können die DNA modifizieren

- prämutagene DNA-Basenprodukte (z. B. 8-Hydroxycytosin, 8-Hydroxyadenin)
- Aktivierung des redoxsensitiven Transkriptionsfaktors NF-κB und Genaktivierung proinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-1, TNF-α)
- Aktivierung der Protoonkogene c-fos und c-jun
- Störungen der zellulären Signaltransduktion
- Störungen der Zell-Zell-Kommunikation (gap-junctions, Connexin)

Die an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) reichen Phospholipide der Zellmembranen sind durch einen Angriff aggressiver Radikale besonders vulnerabel. Lipidperoxidation und Quervernetzung von Membranlipiden verursachen ausgeprägte Membranschäden, wodurch zelluläre Kommunikations- und Transportsysteme (z. B. Zell-Zell-Kommunikation über Connexin) gestört werden. Steigerungen der Membranpermeabilität für Kalziumionen sowie Veränderungen in der Bindungskapazität zellulärer Rezeptoren und Enzymaktivitäten können einen frühzeitigen Zelltod auslösen. Produkte der Lipidperoxidation wie 4-Hydroxynonenal (4-HNE) oder Malondialdehyd (MDA) wirken stark zytotoxisch und modifizieren die DNA [1][2].

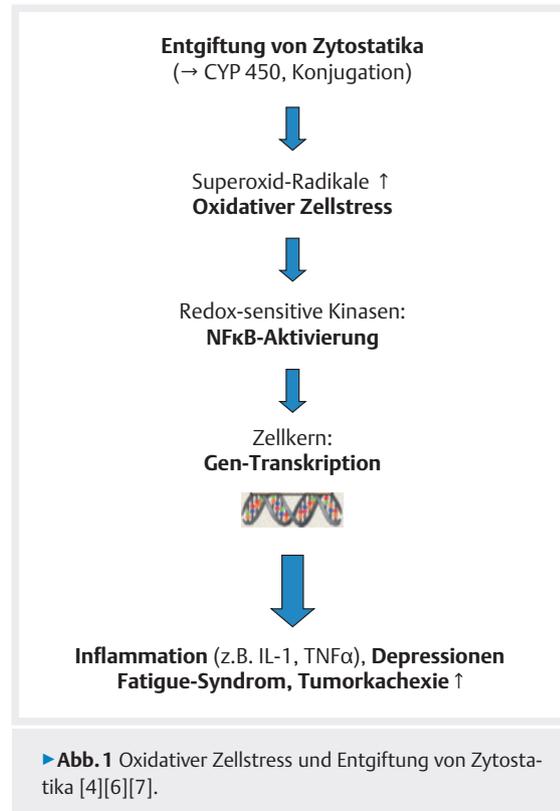
Der endogene Redoxstatus beeinflusst auch die Aktivierung von Proto-Onkogenen wie c-fos, des Tumorsuppressorgens p53 sowie des Transkriptionsfaktors Nuclear-Factor-kappaB (NF-κB). So aktivieren reaktive Sauerstoffspezies wie Wasserstoffperoxid (H₂O₂) den redoxsensitiven Transkriptionsfaktor NF-κB. Dieser ist u. a. verantwortlich für die Auslösung der kompletten Entzündungskaskade, die Replikation von Retroviren und die fortlaufende Produktion von Zytokinen. Über proinflammatorische und oxidative Reize gelangt der normalerweise an einen Inhibitor (I-κB) gebundene NF-κB in den Zellkern und stimuliert dort die Transkription von Zytokinen wie TNF-α. TNF-α (= Kachektin) bildet die Zündkerze im Entzündungsstoffwechsel und wird auch als Auslöser der tumorassozierten Kachexie für die körperliche Auszehrung bei Tumorpatienten verantwortlich gemacht. Auch bei der Entgiftung von Zytostatika dürfte die vermehrte Belastung mit oxidativem Zellstress an der Entwicklung von Begleitkomplikationen wie Entzündungen oder Fatigue beteiligt sein (► **Abb. 1**). Bemerkenswert ist, dass Selenmangel im Tierversuch signifikant die Bindung von Zellkernproteinen an die Regulatorsequenz des NF-κB-Gens steigert [1][4][5][1][2]. Neben Selen wird die Aktivierung des NF-κB und Bildung von TNF-α auch von Vitamin C, Retinoiden, Vitamin D, Vitamin E, ω-3-Fettsäuren und α-Liponsäure herunterreguliert.

Die chemotherapieinduzierte Bildung von freien Radikalen wird auch als Ursache der Prämutagenität und Organotoxizität einiger Zytostatika, bspw. die Kardiotoxizität der Anthrazykline, diskutiert. Anthrazykline sind tetrazyklische

Antibiotika, die häufig in der Therapie von Mammakarzinomen, Sarkomen, Hodgkin'scher Krankheit und bei akuter Leukämie eingesetzt werden. Die klinisch eingesetzten Anthrazykline (z. B. Doxorubicin, Epirubicin) sind redoxzyklisierende Anthrachinone, die durch das Flavocoenzym NADPH-Cytochrom-P450-Reduktase zum Anthrazyklin-Semichinonradikal reduziert werden. Das nach Ein-Elektronenreduktion entstandene Semichinon kann ein Elektron, das nach 2-Elektronenreduktion entstandene Dihydrochinon kann 2 Elektronen auf molekularen Sauerstoff übertragen, sodass Superoxidanion-Radikale ($\bullet\text{O}_2^-$) und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) entstehen. H_2O_2 ist besonders gefährlich aufgrund seiner Reaktion mit Eisen, die zu den hoch genotoxischen Hydroxyl-Radikalen ($\bullet\text{OH}$) führt (Fentonreaktion). Da Anthrazykline hervorragende Chelatoren sind, reagieren sie bevorzugt mit Metallen wie Eisen. Ein weiterer Weg der Radikalgenese erfolgt über die Bildung von Anthrazyklin- Fe^{3+} -Komplexen. Dies sind starke Oxidanzien mit der Fähigkeit der direkten Lipidperoxidation ohne die Anwesenheit von freien Sauerstoffspezies. Anthrazyklin- Fe^{3+} -Komplexe haben eine hohe Affinität zum Phospholipid Cardiolipin, das in der inneren Membran des mitochondrialen und sarkoplasmatischen Retikulums vorkommt. Die Bindung an Cardiolipin und die damit verbundenen Störungen der mitochondrialen Atmungskette (z. B. Kreatinkinase) scheinen wesentlich zur kardiotoxischen Wirkung der Anthrazykline beizutragen. Hydroxylradikale ($\text{HO}\bullet$) können in den Lymphozyten von Krebspatienten oxidative Veränderungen der DNA-Base Guanin unter Bildung des 8-Hydroxyguanins hervorrufen mit der Folge von Fehlpaarungen bei der Zellreplikation (z. B. Tranversion von GC zu TA). Gegenüber Kontrollen ist die Konzentration an 8-Hydroxyguanin im Urin von Krebspatienten erhöht. Produkte oxidativer DNA-Basenschäden wie 8-Hydroxycytosin und 8-Hydroxyadenin besitzen prämutagene Eigenschaften und könnten für das Auftreten von therapieinduzierten Sekundärtumoren verantwortlich sein.

Anwendungsbeobachtungen und Studien

Studien an Zellkulturen zeigen, dass Antioxidanzien wie Vitamin C, Vitamin E oder Carotinoide in der Lage sind, den wachstumshemmenden Effekt verschiedener Zytostatika (z. B. 5-FU, Doxorubicin, Vincristin) auf bestimmte Krebszellen selektiv zu verstärken. Die Ergebnisse der wenigen bisher vorliegenden Anwendungsbeobachtungen und kleineren Studien an Tumorpatienten legen nahe, dass die Kombination definierter Antioxidanzien mit der Chemo- und/oder Strahlentherapie einen günstigen Einfluss auf die Effektivität der tumorderstruktiven Maßnahmen und die Lebensqualität der Patienten hat.



In einer Anwendungsbeobachtung erhielten 18 nicht randomisierte Patienten (4 Frauen und 14 Männer) mit kleinzelligem Bronchialkarzinom zusätzlich zur Chemo- und/oder Strahlentherapie eine Kombination definierter Antioxidanzien (Vitamine, Spurenelemente, Fettsäuren, p. o.). Die mittlere Überlebenszeit war signifikant verlängert und die Patienten tolerierten die Chemo- und Strahlentherapie besser. Unter der begleitenden Supplementierung von Antioxidanzien überlebten 14 Patienten (77%) länger als zwölf Monate und 6 Patienten (33%) mehr als 2 Jahre. Bei der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle von Lungenkrebs (ca. 80%) handelt es sich um nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC). Bei den meisten NSCLC-Patienten ist der Tumor bei Diagnosestellung wegen des weit fortgeschrittenen lokalen Wachstums oder infolge einer Metastasierung bereits inoperabel. Von diesen Patienten überleben nur wenige die nächsten 5 Jahre [2].

In einer Studie an postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom reduzierte die adjuvante orale Einnahme von Vitamin C (500 mg/d) und Vitamin E (400 I. E./d) gegenüber der Kontrollgruppe signifikant die durch Tamoxifen induzierte Hypertriglyceridämie. Zusätzlich führte die Co-Administration der beiden Antioxidanzien zu einem Anstieg des HDL- und Reduktion des Gesamt- sowie des LDL-Cholesterins. Die Autoren vermuten, dass die Effektivität der Tamoxifentherapie durch eine

definierte orale Gabe von Antioxidanzien optimiert werden kann.

In einer Studie an Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit Cyclophosphamid und Cisplatin behandelt wurden, führte die orale Supplementierung multipler Antioxidanzien mit Selen zu einer signifikanten Verbesserung des Immunstatus (→ Anzahl der Neutrophilen) und Reduktion der chemotherapieinduzierten Nebenwirkungsrate. Die Patientinnen (n=31) erhielten neben der zytostatischen Basistherapie über einen Zeitraum von 3 Monaten täglich eine Antioxidanzienkombination aus 200 µg Selen (Selenhefe), 800 mg Vitamin C, 144 mg Vitamin E, 60 mg Beta-carotin, 18 mg Vitamin B₂ und 180 mg Vitamin B₃, aufgeteilt in 4 Einzelgaben. Im Vergleich zu den Kontrollen ohne Antioxidanzien (n=31) wiesen die Patientinnen der Antioxidanziengruppe nach 3 Monaten signifikant höhere Selenserumspiegel (130,23 ± 64,30 gegenüber 51,41 ± 18,21 µg/l) und eine höhere Aktivität der erythrozytären GSH-Peroxidase-Aktivität auf. Auch die Anzahl der Leukozyten (z. B. neutrophile Granulozyten) war in der Gruppe, die regelmäßig Antioxidanzien eingenommen hatte, signifikant höher. Gegenüber der Kontrollgruppe war in der Antioxidanziengruppe die Häufigkeit chemotherapieassoziierter Nebenwirkungen wie Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Haarausfall, Flatulenz, abdominelle Schmerzen, Schwäche und Unwohlsein signifikant geringer. Neurotoxische Symptome durch Cisplatin traten bei einer Frau aus der Antioxidanziengruppe und bei 2 Frauen in der Kontrollgruppe auf.

Ergebnisse randomisierter Studien

Ein systematischer Review [6] kontrollierter randomisierter Studien zum Einfluss von Antioxidanzien auf die Chemotherapie kommt zu dem Schluss, dass die Supplementierung von Antioxidanzien sich nicht nachteilig auf die Chemotherapie auswirkt, sondern eher einen günstigen Einfluss auf die Nebenwirkungsrate und die Tumorresponse hat. In keiner der hierbei untersuchten Studien war eine signifikante Beeinträchtigung der Chemotherapie nachweisbar. Jedoch zeigten viele Studien, dass die Supplementierung von Antioxidanzien entweder die Überlebenszeit, die Tumorresponse oder beides erhöhte, sowie die Rate an Nebenwirkungen gegenüber den Vergleichsgruppen verringerte [6][7].

Diese Daten werden durch die Ergebnisse einer weiteren Publikation der gleichen Arbeitsgruppe im International Journal of Cancer unterstützt [7]. Dabei erfolgte nach einem standardisierten Verfahren eine Literaturrecherche von 1966–Oktober 2007 mithilfe folgender Datenbanken: Medline, Cochrane, CinAhl, AMED, AltHealthWatch and EMBASE. Eingeschlossen waren nur randomisierte, kontrollierte klinische Studien, die Angaben zum Einfluss von Antioxidanzien auf die chemotherapieassoziierte Toxizität machten. Nur 33 von 965

untersuchten Artikeln, mit 2446 Probanden entsprachen den angelegten Kriterien. Die Auswertung ergab, dass die Supplementierung von Antioxidanzien während der Chemotherapie vor allem die dosislimitierende Toxizität der Zytostatika reduziert und damit eine höhere Dosierung bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit erlaubt. Die Arbeitsgruppe fordert dennoch zu Recht, dass weitere sinnvoll strukturierte Studien mit einer hohen Patientenzahl und definierten Antioxidanzien notwendig sind, um den Vorteil der adjuvanten Supplementierung während der Chemotherapie zu bestätigen [7].

FAZIT

Im Hinblick auf eine potenzielle Wechselwirkung mit der Krebstherapie bewertet das Amerikanische Krebsforschungsinstitut (AICR) die Einnahme von Vitamin-Mineralstoff-Präparaten während der Chemo- und Strahlentherapie als sicher, wenn die Präparate Vitamin- und Mineralstoffmengen enthalten, die in der Tagesportion im Bereich der normalen Zufuhrempfehlungen der Ernährungsgesellschaften liegen (z. B. Deutsche Gesellschaft für Ernährung). Um potenziell negative Auswirkungen auf die Krebstherapie zu vermeiden, sollten Krebspatienten ohne Rücksprache mit ihrem Arzt in jedem Fall auf die Einnahme von Vitaminen und Mineralstoffen während der Chemo- und Strahlentherapie verzichten, die pro Tagesportion höhere Dosierungen an Antioxidanzien (z. B. Vitamin C) enthalten als die täglich sichere und maximale Aufnahmemenge des entsprechenden Mikronährstoffs (UL-Wert = Tolerable Upper Intake level) [4].

MARIE-Studie

In der aktuellen, populationsbasierten MARIE-Studie (Mamma Carcinoma Risk Factor Investigating Study) flossen die Daten von 2542 postmenopausalen Brustkrebspatientinnen ein. Die Patientinnen wurden befragt im Rahmen des Studieneinschlusses 2002–2005, danach erneut im Jahr 2009. Eine Differenzierung der einzelnen antioxidativ wirksamen Substanzen oder ihrer Dosierung wurde dabei nicht vorgenommen. Das Follow-up erstreckte sich bis 30.06.2015. Die Abschätzung der Hazard-Ratio (HR) und der korrespondierenden Konfidenzintervalle erfolgte mittels Cox-Regressionsanalyse. Das Ergebnis: Eine Supplementierung erfolgte vor bzw. nach Diagnose bei 36% bzw. 45% der Frauen. Insgesamt 240 Todesfälle (134 Brustkrebsbedingt) sowie 200 Brustkrebsrezidive wurden gesehen nach einem medianen Follow-up von 6 Jahren (ab Befragungszeitpunkt 2009). In einem Subgruppenvergleich von 1542 Patientinnen, die keine Antioxidanzien während Chemo- und/oder Strahlentherapie eingenommen haben vs. 167 Patienten, die während der Therapie Antioxidanzien einnahmen,

zeigten sich mehr Ereignisse zuungunsten der parallelen Antioxidanzien.

Bezüglich der Gesamtmortalität, brustkrebspezifischer Mortalität und rezidivfreiem Überleben wurden 170 vs. 24, 94 vs. 16 und 252 vs. 39 Ereignisse gesehen. Nach Adjustierung multipler Kovariaten bzgl. möglicher beeinflussender Faktoren (tumor- und patientenspezifische Faktoren) zeigte sich, dass die Einnahme von Antioxidanzien parallel zu einer Chemotherapie oder Strahlentherapie mit einer Verschlechterung der Gesamtmortalität (HR 1,64; $p=0,04$) und der Rezidivfreiheit (HR 1,84; $p=0,002$) assoziiert war. Hinsichtlich der brustkrebspezifischen Mortalität zeigte sich ebenfalls eine Verschlechterung (HR 1,8; $p=0,06$) für eine parallele Supplementierung mit Antioxidanzien, wenngleich nicht signifikant.

Eine Supplementierung von Brustkrebspatientinnen mit Antioxidanzien während einer Chemotherapie oder Strahlentherapie war assoziiert mit einer verschlechterten Prognose bei postmenopausalen Frauen. Eine Overall-Assoziation zwischen Supplementierung nach erhaltener Diagnose und Prognose bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen wurde nicht nachgewiesen. Während einer brustkrebspezifischen Therapie sollten Antioxidanzien daher potenziell mit Vorsicht verwendet werden [8].

Allerdings ist eine kritische Betrachtung der MARIE-Studie notwendig, die deren Aussagekraft deutlich relativiert:

- In der Arbeit werden als Antioxidanzien verschiedene Substanzen, wie Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E, Selen, Zink, sekundäre Pflanzenstoffe sowie allgemein Multivitaminen zusammengefasst, die sich chemisch bzw. hinsichtlich der biologischen Wirkungsmechanismen im Organismus doch erheblich unterscheiden. Die oben aufgeführten Substanzen zusammenzufassen und pauschal den „Antioxidanzien“ zuzurechnen, ist wissenschaftlich nicht haltbar und teilweise auch unrichtig, z. B. bei Zink und Selen. Eine entsprechende Empfehlung kann daher nicht abgeleitet werden.
- Ein entscheidender Kritikpunkt besteht vor allem in der nicht den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechenden Einordnung von Selen bei den Antioxidanzien. Selen ist ein essenzielles Spurenelement und selbst kein reines Antioxidanz. Neben seiner antioxidativen Kapazität als Cofaktor der Glutathionperoxidasen, des Selenoprotein P und Thioredoxinreduktasen können Krebsprävention und Zytoprotektion auch durch eine selektive Aktivierung von Wildtyp p53 in gesunden Zellen mit konsekutivem Anstieg der DNA-Reparatur unterstützt werden. Ebenfalls ist Selen in der Lage, eine überschießende Aktivität des inflammatorischen Transkriptionsfaktors NF- κ B zu minimieren und damit einer Reduktion der

Produktion und Freisetzung inflammatorischer Zytokine im Sinne einer Zytoprotektion zu bewirken.

- Darüber hinaus wäre eine Subanalyse nach Einzelsubstanzen notwendig gewesen, wie es in vergleichbaren Publikationen geschehen ist. Diese konnte jedoch nicht durchgeführt werden aufgrund der kleinen Fallzahl, wie die Autoren selbst konstatieren. Ebenso kritisch ist festzuhalten, dass keinerlei Dosierungen, genauen Zeiträume oder Einnahmebesonderheiten angegeben sind.

Letztlich handelt es sich bei der MARIE-Studie nur um eine Beobachtungsstudie mit allen bezüglich der Methodik inhärenten Schwächen und Ungenauigkeiten. Zu fordern bleiben natürlich kontrollierte, klinische Studien, um höhere Evidenzlevel erreichen zu können. Richtig ist, dass Antioxidanzien prinzipiell mit onkologischen Therapien, insb. einer Strahlentherapie, interagieren und kompromittieren können, wenngleich die Datenlage hierzu durchaus lückenhaft ist [9][10][11].

Korrespondenzautor



Uwe Gröber ist Apotheker und Leiter der Akademie für Mikronährstoffmedizin in Essen und Autor zahlreicher Publikationen, Fachbücher und Buchbeiträge. Zu seinen Spezialgebieten zählen die Pharmakologie, Mikronährstoffmedizin, Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen, Metabolic Tuning, Ernährungs-, Sport- und Präventivmedizin sowie komplementäre Verfahren in der Diabetologie und Onkologie (z. B. Tumoranämie). Er ist aktives Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO) der deutschen Krebsgesellschaft (DKG).

Korrespondenzadressen

Uwe Gröber

Akademie und Zentrum für Mikronährstoffmedizin
Zweigertstr. 55
45130 Essen
E-Mail: uwegroeber@gmx.net
www.vitaminspur.de

Dr. med. Hans-Peter Friedrichsen

Schönbergstr. 11 a
79291 Merdingen

Dr. med Peter Holzhauer

IOZ München – Interdisziplinäres Onkologisches Zentrum
Nussbaumstr. 12
80336 München
Klinik Bad Trissl
Innere Medizin II
Onkologie und Komplementärmedizin
Bad-Trissl-Str. 73
83080 Oberaudorf
E-Mail: peter.holzhauer@klinik-bad-trissl.de

Literatur

- [1] Toyokuni S. Oxidative stress as an iceberg in carcinogenesis and cancer biology. *Arch Biochem Biophys* 2016; 595: 46–49
- [2] Jatoi A et al. Is voluntary vitamin and mineral supplementation associated with better outcome in non-small cell lung cancer patients? Results from the Mayo Clinic lung cancer cohort. *Lung Cancer* 2005; 49 (1): 77–84
- [3] Gröber U. Antioxidants and other micronutrients in complementary oncology. *Breast Care* 2009; 4 (1): 13–20
- [4] Gröber U, Holzhauser P, Kisters K et al. Micronutrients in Oncological Intervention. *Nutrients* 2016; 8 (3): 163
- [5] Sosa V, Moliné T, Somoza R et al. Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing Res Rev* 2013; 12 (1): 376–390
- [6] Block KI et al. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007; 33 (5): 407–418
- [7] Block KI et al. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer*, 2008; 123 (6): 1227–1239
- [8] Jung AY, Cai X, Thoene K et al. Antioxidant supplementation and breast cancer prognosis in postmenopausal women undergoing chemotherapy and radiation therapy. *Am J Clin Nutr* 2019; 109 (1): 69–78
- [9] Piroth MD, Mücke R, Mücke O. Antioxidants and selenium should not be lumped together into one category-evaluation of supplementation during chemotherapy or radiotherapy for breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2019; 195 (9): 857–860
- [10] Holzhauser P, Gröber U, Aivazova-Fuchs V, Friese K. Sinnvolle komplementärmedizinische Maßnahmen in der gynäkologischen Onkologie. *Der Gynäkologe* 2016; 49: 805–817
- [11] Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. Antioxidantien können die Wirksamkeit der Brustkrebstherapie vermindern. Pressemitteilung vom 23. April 2019. <https://www.degro.org/antioxidantien-koennen-die-wirksamkeit-der-brustkrebstherapie-vermindern/>; Stand: 04.11.2019