

TOCOTRIENOLE und Krebs - Fachinformation

Welchen therapeutischen Nutzen stellen Tocotrienole für Krebsbehandlungen dar? Diese Dokumentation ist eine Zusammenstellung der in den einschlägigen Publikationen gefundenen Fakten. Zusammengestellt für ein Fachpublikum von Ingo Schmidt-Philipp.
Version 2018/11 1.9 Copyright 2011-2018

Weiterverwertung dieses Textes auch auszugsweise nur mit vorheriger schriftlicher Genehmigung. Unveränderte vollständige Weitergabe an Einzelpersonen ist gestattet, aber nur bis zu 6 Monate nach dem oben genannten Versionsdatum. Danach fordern Sie bitte eine neue Version an, über www.tocotrienol.de/Krebs. Dort finden Sie ebenfalls ständig aktuelle Texte sowie die Verweise zu den Studien im Original.

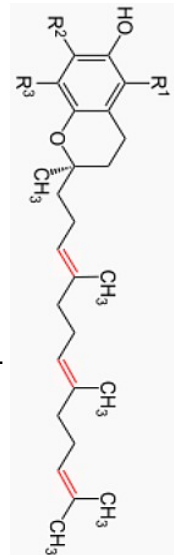
Tocotrienole (auch TCT oder T3) sind Formen von Vitamin E die in der Funktionsgruppe (Chromanol-Ring) den vier Tocopherolen (alpha, beta, gamma, delta) entsprechen, die aber anstelle eines gesättigten Restes einen dreifach ungesättigten Rest aufweisen, der eine kompaktere Faltung erzeugt. Dadurch sind sie in vivo, an den Zellmembranen um den Faktor 40 bis 60 aktiver.

Die interessantesten Eigenschaften der Tocotrienole sind aber gar nicht die Vitamin E-Aktivität oder die antioxidativen Wirkung, sondern folgendes:

Tocotrienole beeinflussen eine Reihe von intrazellulären Signalwegen positiv, insbesondere die Transkriptionsfaktoren **NF-κB** (NF-kappaB, nuclear factor ‚kappa-light-chain-enhancer‘ of activated B-cells) und **PPAR** werden in den Studien immer wieder genannt. **NF-κB** hat zahlreiche Zielgene und tendiert dazu mit zunehmendem Alter, sowie bei verschiedenen Krankheitsbildern chronisch erhöht zu sein. Weitere Faktoren mit denen die Antikrebs-Wirkung von Tocotrienen erklärt wird, sind Mechanismen die vom **Protein p53** („Tumorsuppressor-Protein“) abhängig sind (über bax/Bcl-2), vom JNK Signalweg, von PI3K/PDK1, Akt, Abreglung von FLIP, und Id1 [14]. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Wirkung gegen **Angiogenese**, welche die Neubildung von kleinen Blutgefäßen und damit das Tumorwachstum verhindert [15][16].

Diese Wirkungen betreffen nur Tocotrienole und sind bei Tocopherolen („normalem“ Vitamin E) entweder *gar nicht* oder kaum feststellbar. Hinzu kommt, dass einige Forschungsarbeiten mit alpha-Tocopherol, ungünstige Auswirkungen auf Krebsgeschehen dokumentiert haben (SELECT), was „Vitamin E“ in einem ungünstigen Licht erscheinen ließ. Dieses Papier versucht zu dokumentieren, dass für andere Isoformen, insbesondere gamma-Tocotrienol und delta-Tocotrienol, eine im Gegenteil sehr ermutigende Antikrebswirkung belegt ist.

Außerdem setzt sich in der Forschung zunehmend die Erkenntnis durch, dass die Isoformen des Vitamin E in ihrer biologischen Funktion nicht austauschbar sind. Das bedeutet eigentlich, dass es sich bei „Vitamin E“ um eine Gruppe verschiedener Vitamine handelt, von denen in der Vergangenheit leider meist nur an dem an wenigsten wirksamen geforscht wurde (alpha-Tocopherol).



Anti-Krebs Wirkung von Tocotrienen

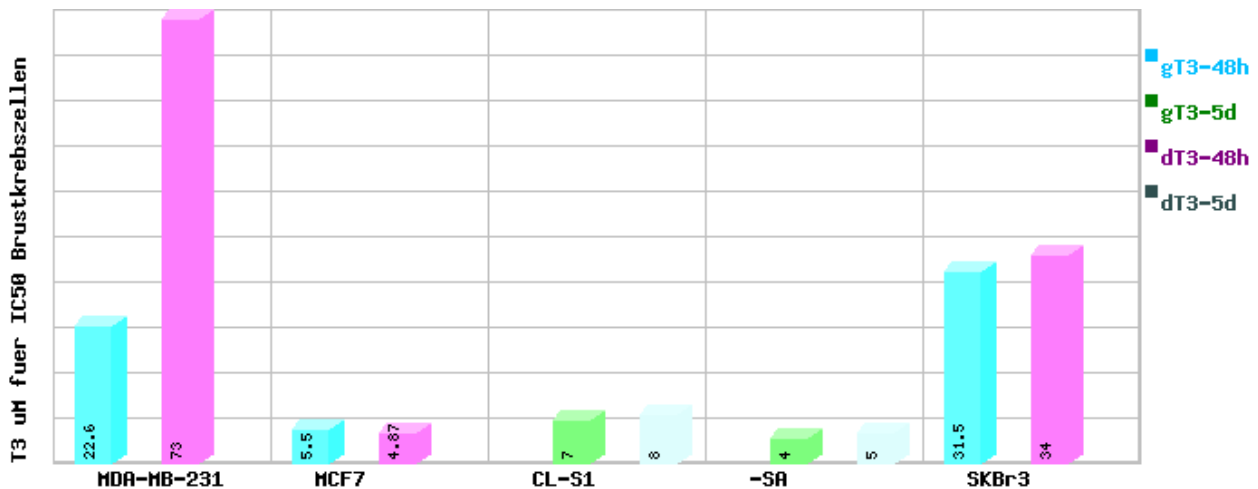
Bereits seit > 20 Jahren ist aus in vitro Studien bekannt, dass Tocotrienole Krebszellen der unterschiedlichsten Krebsarten (z.B. Prostata, Darm, Brust, Haut, Pankreas, Blut) zur **Apoptose** (zum Absterben) bringen können, **ohne gesunde Zellen zu schädigen**. Diese Anti-Krebs-Wirkung beruht nicht auf Giftigkeit, sondern auf der Stärkung der Stoffwechselwege zur Apoptose, dem natürlichen Schutzmechanismus gegen Entartung von Zellen.

Darüber hinaus erzeugen Tocotrienole eine höhere Sensibilität von Tumorzellen auf **Chemotherapeutika**. Für einer Reihe von Substanzen wurde nachgewiesen, dass durch T3 die Effektivität als Chemotherapeutikum gesteigert wird.

Die Forschung hat sich seit 2009 deutlich intensiviert, sodass bereits eine Vielzahl positiver Studien mit Menschen und Tieren vorliegen. Pubmed zeigt derzeit über [300 Forschungsarbeiten](#). Hier einige Beispiele:

- (2011) In **vivo** führte eine neue Tocotrienol-Formulierung zu 40% zu einer **vollständigen Auslöschung der Tumore** in B16-F10 murinen Melanomen und zu 20% bei A431 menschlichen Haut-Tumoren. Durch Microverkapselung in Liposomen konnte die Effektivität der Tocotrienole um den Faktor 17 bis 72 gesteigert werden. [1]
- (2013) Mäuse erhielten entweder Placebo (Vehicle), Gemcitabine, delta-Tocotrienol oder delta-Tocotrienol mit Gemcitabine. Nach 16 Wochen betrug die Überlebensrate in der Placebo-Gruppe 10%, in der Gemcitabine-Gruppe 30%, in der **delta-Tocotrienol-Gruppe 70%** und in der Gruppe mit dT3 plus Gemcitabine 90% ($p < 0.05$). [10]
- (2010) Tocotrienol-Mischung verringerte zusammen mit Tamoxifen die Sterblichkeit bei Brustkrebs deutlich aber nicht statistisch relevant ($n=240$, doppelblind, oral 200mg/d, gemessene Konzentration im Blut: 1ug/mL) [2]
- (2010) gamma-Tocotrienol tötet auch Prostata Krebsstammzellen.[3]
- (2012) Eine Zusammenfassung zu Tocotrienen und Krebs (mit Volltext) [4]

Hier ein Beispiel, welche Konzentrationen an Tocotrienen (dT3 und gT3) im Zeitraum von 5 bzw. 2 Tagen die IC50 Hemmwirkung auf Brustkrebszellen entfalten konnten.



Auch bei kurzer Einwirkdauer von 2 bzw. 5 Tagen wurde bei einigen Zell-Linien die IC50-Wirkung schon bei Konzentration von 4,87 uM (2ug/mL) festgestellt. [5] Diese Konzentration ist bereits über den oralen Weg erreichbar.

Andere Zell-Linien erforderten eine deutlich (5- bis 10-fach) höhere Konzentration, wie sie nur auf anderen Wegen, nämlich durch Mikroverkapselung *oder topisch* erreicht werden kann.

Die Mehrzahl der Nachweise identifiziert **gamma-Tocotrienol (gT3)** und **delta-Tocotrienol (dT3)** als hauptsächlich wirksame Komponente.

Ein weiterer Krebschutzfaktor von Tocotrienen ist ihre Wirkung gegen **Angiogenese** [6]. Da Tumore ab einer bestimmten Größe nur durch Versorgung mit neuen Blutgefäßen wachsen können spielt die antiangiogenetische Wirkung von T3 bei der Tumorbekämpfung eine wichtige Rolle.

Das Prostatakarzinom und Krebs-Stammzellen

Tumorzellen der Prostata sind in zweierlei Hinsicht Sonderfälle, da zwei Standardtherapien relativ geringe Erfolgsaussichten haben: ADT (androgen deprivation therapy) und Chemotherapie. Dies wird damit begründet, dass androgen unabhängige Krebs-Stammzellen diese Therapien überleben und nach anfänglichen Erfolgen zu einem Rezidiv führen können [18]. Die Studien [18][20][3] und andere weisen nach, dass durch Tocotrienole auch androgen unabhängige Krebszellen und Krebsstammzellen gehemmt werden. Außerdem wurden vorher gegen Docetaxel resistente Krebszellen sowie Krebs-Stammzellen wieder auf Docetaxel sensibilisiert und konnten zur Apoptose gebracht werden.

Bei der Strahlentherapie des PCa wird automatisch das unmittelbar daneben gelegene Rektum mit bestrahlt. Da T3 eine deutliche Schutzwirkung gesunden Gewebes gegen Strahlung entfaltet, wäre es naheliegend dieses gesunde Gewebe vor Bestrahlungen durch rektal eingeführte Tocotrienole zu schützen. Gleichzeitig müsste dadurch der Behandlungserfolg durch das Zusammenwirken von Tocotrienolen und Bestrahlung am Tumor verbessert werden.

Bedenken zu „Vitamin E“ bei Krebs

In den letzten Jahren sind einige Forschungsarbeiten bekannt geworden, die Bedenken zum Einsatz von „Vitamin E“ aufwerfen. Insbesondere die SELECT-Studie mit über 35000 Männern zeigte sogar eine deutlich (17%) erhöhte Krebsrate durch 400 IU/d „Vitamin E“ (mit Selen).

Bei dem „Vitamin E“ in der SELECT-Studie handelte es sich um alpha-Tocopherol. Es wurde bereits mehrfach nachgewiesen, dass α -Tocopherol in höheren Konzentrationen sogar pro-oxidativ wirkt [11]. Jüngst wurde sogar demonstriert, dass α -Tocopherol (nicht aber andere Isomere des Vitamin E), die Wirkung eines Chemotherapeutikums auf Lungenkrebszellen (NSCLC) beeinträchtigen [19]. Die ungünstigen Ergebnisse mit alpha-Tocopherol erscheinen plausibel und wahrscheinlich.

Auf der anderen Seite stehen eine Fülle positiver Forschungsberichte mit desmethyl-Tocotrienolen die Antikrebswirkung belegen und oft gleichzeitig die Wirkungslosigkeit von alpha-Tocopherol.

Die lange Zeit vorherrschende Beschränkung der Forschung auf alpha-Tocopherol und die Vernachlässigung der anderen Isomere könnte man als folgenschweren Irrweg bezeichnen.

Die bislang verwendete Definition der Wertigkeit über die orale Bioverfügbarkeit und den Gestationstest an Ratten steht im drastischen Widerspruch zur antioxidativen Wirkung sowie zu den Tocotrienol-Funktionen, die weder auf Vitamin E-Wirkung, noch auf antioxidativer Wirkung beruhen.

Bei Einsatz von Chemotherapeutika die auf der Freisetzung von Radikalen (ROS) beruhen (beispielsweise Doxorubicin) werden gelegentlich Befürchtungen geäußert dass Antioxidantien wie „Vitamin E“ deren Wirkung stören könnten. Im Gegenteil wird aber die Wirkung der Chemotherapeutika durch Tocotrienole deutlich verstärkt (siehe dazu „Wirkungsweise“). Die Antikrebs-Wirkung der Tocotrienole beruht nicht auf der antioxidativen Wirkung und nicht auf der Vitamin E-Wirkung, wie Versuche mit „redox silent“ Tocotrienol-Varianten gezeigt haben.

Tocotrienole und Chemotherapie bei Krebs

Es gibt bereits eine Reihe von Studien die nachweisen, dass Chemotherapien durch Tocotrienol-Einsatz deutlich verstärkt werden. Und zwar für Doxorubicin, Paclitaxel, Erlotinib, Gefitinib, Gemcitabine, TRAIL, Docetaxel, Simvastatin, Celecoxib, Atorvastatin, Tamoxifen (links zu den Studien unter www.tocotrienol.de/Chemo).

Außerdem wird vermutet, dass dies für alle Arten von Chemotherapie gilt. Eine Studie aus 2011

schlägt darum die regelmäßige Verwendung von gamma-Tocotrienol bei jeder Art von Chemotherapie vor. Da Tocotrienole Chemotherapien synergistisch verstärken, kann die Kombination beider „*signifikante Gesundheitsvorteile bei der Verhinderung und/oder der Behandlung von Brustkrebs bei Frauen vermitteln, während gleichzeitig Tumorresistenz und toxische Nebenwirkungen durch hochdosierte Monotherapien vermieden werden*“ (Zitat aus *Front. Biosci.*.2011:*Tocotrienol combination therapy results in synergistic anticancer response.* [7]).

Der positive Einfluss von Tocotrienolen besteht auch bei Chemotherapien, deren Wirkung auf der Freisetzung von ROS („freie Radikale“) beruht. Genau diese Fragestellung wurde an der Uni Freiburg mit Doxorubicin untersucht. Ergebnis: selbst hohe Dosen von bis zu 1000 mg Vitamin E und Vitamin C hatten keinen Einfluss auf die durch Doxorubicin inhibierten Zellen. Im Gegenteil gehört Doxorubicin zu den Stoffen bei denen eine synergistisch verstärkte Wirkung mit T3 an Zelllinien nachgewiesen wurde. Tocotrienole sind zwar auch ein Antioxidans, dieses schützt aber gezielt lipophile Strukturen und ist nicht in der Lage ROS generell zu neutralisieren.

Da T3 Tocotrienole auch in hohen Dosen ungiftig sind, liegt nahe, sie beim gegenwärtigen Stand der Forschung in sicher unbedenklicher Dosierung bei Chemotherapie zusätzlich zu geben. Im günstigen Fall werden sie entsprechend der Studienlage die Wirkung der Chemotherapie verbessern (Chemotherapie mit Tocotrienol-Unterstützung). Im ungünstigsten Fall hat der Patient lediglich eine gute Versorgung mit Vitamin E. Im praktischen Teil folgen Anwendungsvorschläge und Dosierungen.

Einige Substanzen die in alternativen Krebstherapien verwendet werden, basieren ebenso wie Chemotherapeutika auf der Freisetzung von freien Radikalen – Beispiel: Artemisinin. Die Ausführungen im Kapitel „Wirkungsweise“ unten (basierend auf den Ausführungen einer Studie) legen nahe, dass Tocotrienole die Wirkung dieser Stoffe ebenso wie Chemotherapeutika verbessern müsste.

Strahlentherapie (Strahlungsbehandlung zur Tumorbekämpfung)

Tocotrienole verstärken die Wirkung von Strahlentherapie indem sie Tumorgewebe auf die Strahlung sensibilisieren [13].

Bei Strahlungsbehandlungen zur Tumorbekämpfung wird außerdem auch benachbartes gesundes Gewebe mitbetroffen. Mehrere Studien belegen, dass Tocotrienole vor den Auswirkungen radioaktiver Strahlung schützen[8][9], insbesondere, wenn sie vor dem Strahlungseinfluss gegeben werden.

Diese Daten legen die topische (oder eventuell subcutane) Behandlung der betroffenen gesunden Hautpartien vor und während der Durchführung medizinischer Tumorbestrahlungen nahe. Dies gilt insbesondere durch die Ungiftigkeit und Nebenwirkungsfreiheit des Mittels.

Dies hilft dem Patienten die Strahlungswirkung auf gesundes Gewebe besser zu verarbeiten. Zudem verstärken die Tocotrienole die Apoptose auslösende Wirkung der Strahlung auf die Tumorzellen.

Die Verwendung einer Tocotrienol-reichen Salbe auf den bei der Strahlenbehandlung durchdrungenen Hautpartien hat sich zu deren Schutz als hilfreich erweisen (Anwendung am besten vor der Bestrahlung aber auch zur nachträglichen Besserung).

Mutagene Infektionen

Verschiedene Pathogene werden als krebsauslösend beschrieben, bis zu 30% der Krebserkrankungen könnten Infektionen zugeschrieben werden. Am bekanntesten ist das HPV-Virus (Papilloma) am Gebärmutterhals. HPV-Viren erzeugen Anti-Apoptose-Faktoren um die (spezifische) Immunantwort durch T-Killerzellen und Erkennung von Fremd-DNA zu unterdrücken, was auch die Apoptose als körpereigenen Krebs-Schutzmechanismus aushebelt. Da Tocotrienole gegen Anti-Apoptose-Faktoren wirken, ist von ihnen einerseits eine verbesserte Wirksamkeit des

Immunsystems gegen die Infektion selbst, als auch vor möglichen nachfolgenden Mutationen zu erwarten.

Dieselbe Interaktion mit NF- κ B besteht bei *Helicobacter pylori*.

Krebsvorsorge / Prävention

Dieser Text beschäftigt sich mit dem Einsatz von Tocotrienolen bei der Behandlung von bestehenden Krebserkrankungen. Selbstverständlich ist es aber auch sinnvoll die Entstehung von Krebs möglichst unwahrscheinlich zu machen.

Auch dazu bieten sich Tocotrienole an, in wesentlich niedrigerer Dosierung. Der Vorteil liegt dabei nicht zuletzt in ihrer **entzündungshemmenden Wirkung**, da Entzündungen aller Art die Krebsentstehung begünstigen.

Zur Vorsorge kann man niedrigere Dosierungen von beispielsweise 50 mg bis 100mg empfehlen. Bei Tocotrienolen aus Palmöl entsprechen 50mg Gesamt-Vitamin E etwa dem Tagesbedarf an Vitamin E (16 mg α T-Äquivalente). Eine ausreichende Versorgung mit allen Vitaminen ist dazu selbstverständlich empfehlenswert. Insbesondere Vitamin C spielt im Metabolismus des Vitamin E eine wichtige Rolle, da es reduzierte Vitamin E Moleküle reaktivieren kann.

Überlegungen zur Dosierung

Seit Dezember 2015 liegt eine Phase I klinische Studie vor [17]. In dieser Phase I werden noch keine Nachweise über die Sterblichkeit gesammelt, es liegt aber ein Wirkungsnachweis vor und Erkenntnisse über die Dosierung.

25 Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs, erhielten für zwei Wochen vor Ihrer Operation Tocotrienole. Diese Form des Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pancreatic ductal adenocarcinoma, PDA) hat eine hohe Sterblichkeit und es existieren noch keine Chemotherapeutika zur Behandlung.

Verwendet wurden Tocotrienole aus Annatto, die ausschliesslich aus dmT3 (desmethyl-Tocotrienole, delta-Tocotrienol und gamma-Tocotrienol) bestehen.

Interessante Ergebnisse:

- Bei 25 Patienten wurde keine dosislimitierende Toxizität gefunden. Lediglich ein Patient hatte bei der Höchstdosis von 3200 mg/d eine Nebenwirkung (Durchfall). Da die gewünschte Wirkung schon bei niedrigerer Dosierung eintrat wurde die Studie mit 100 mg bis 1600 mg zweimal täglich fortgeführt.
- Die effektive Halbwertszeit der Tocotrienole in Plasma und Gewebe betrug etwa 4 Stunden.
- Die Konzentrationen im Plasma schwankten zwar, erreichten aber Spiegel, die in vorklinischen Studien als bioaktiv erkannt wurden.
- Die biologische Aktivität, definiert durch die signifikante Auslösung von Apoptose in Tumorzellen wurde bei der Mehrzahl der Patienten bei Dosierung von 400 bis 1600 mg täglich nachgewiesen mit Erhöhung der "cleaved caspase-3 level".
- Die **maximale biologische Wirkung** (festgestellte Apoptose in Krebszellen) wurde bei **600 mg täglich** festgestellt (20% bis 81% Caspase 3 Zellen).

Pharmakokinetik:

Bei Tagesmengen \geq 400 mg wurden Konzentrationen von $5.32 \pm 4.89 \mu\text{M}$ ($2111 \pm 1940 \text{ ng/mL}$) erreicht. Bei diesen Konzentrationen wurde bereits im Tierversuch die Wirksamkeit nachgewiesen.

Die Halbwertszeit betrug $3.8 \pm 1.8 \text{ h}$. Verwendet wurden zwei Gaben täglich.

Die Wirkungsweise durch Senkung des Apoptose-Schwellwertes (apoptosis threshold level).

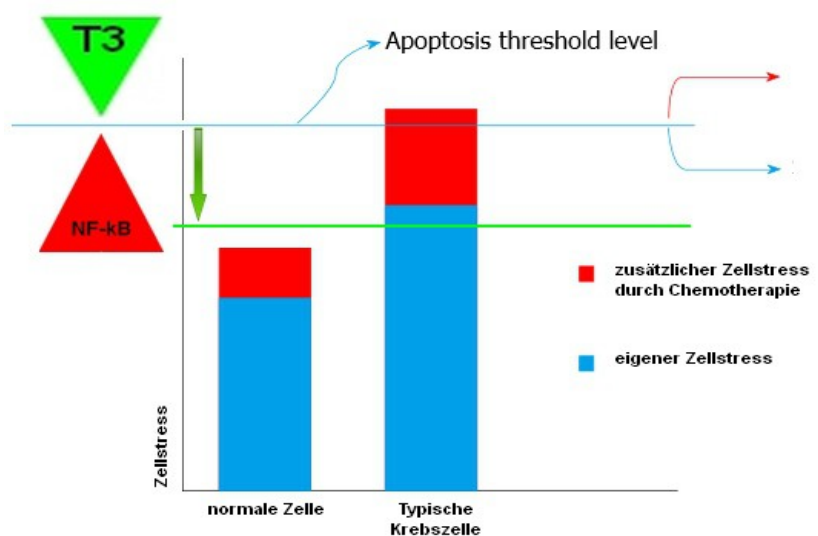
Dieser Abschnitt rekapituliert die Wirkungsweise von Tocotrienol bei Unterstützung der Apoptose, die in einer Reihe von Studien als Teil des Wirkmechanismus von Tocotrienolen beschrieben wird. Apoptose ist die kontrollierte Selbstaflösung von Zellen. In jeder Körperzelle ist dieser Mechanismus angelegt. Apoptose kann ausgelöst werden

1. Durch ein Signal von außen, über den „death receptor“ durch T-Killerzellen. Diese erkennen durch Immunglobuline markierte Zellen und lösen den Abbau der betroffenen Zelle durch einen eigenen Apoptose-Rezeptor aus.
2. Zellen können auch selbst erkennen, wenn ungünstig geformte DNA oder Proteine vorhanden sind. Das Tumor-suppressor Protein **p53** („Molekül des Jahres“ 1993) wird auch als „Wächter des Genoms“ bezeichnet. In 50% aller menschlichen Tumoren ist p53 mutiert, es spielt eine kritische Rolle bei der Entstehung von Krebs.
3. In der Krebstherapie wird durch Medikamente oder Strahlung in den Zellen oxidativer Stress erzeugt, der die Apoptose auslösen soll (interne Auslösung von Apoptose).

Es gibt einen Schwellwert an Zellschädigung, ab dem die Apoptose-Kaskade ausgelöst wird, der „apoptosis threshold level“ (Apoptose Schwellwert). Da Krebszellen einen höheren Metabolismus (Wachstumsrate) haben, haben sie auch einen höheren eigenen Zellstress. Wenn man diesen Zellstress nun über ein Chemotherapeutikum oder Strahlung weiter erhöht, müssten demzufolge auch Krebszellen eher absterben als gesunde Zellen.

Leider ist der Apoptose-Schwellwert aber nicht konstant. Ausgerechnet die in der Chemotherapie eingesetzten ROS setzen ihn herauf, wodurch das Chemotherapeutikum gegen sich selbst arbeitet. Der Apoptose-Schwellwert wird durch einen Transkriptionsfaktor namens NF-kB moduliert. NF-kB erzeugt „Anti-Apoptose Moleküle“ (beispielsweise *Survivin*). Diese bewirken, dass die Apoptose erst später eintritt. Die Zelle wird dadurch unempfindlicher gegen Zellstress (Resistenz gegen

Chemotherapeutika), gegen eigene Signale (p53) und gegen Signale des Immunsystems. NF-kB ist „redox-sensibel“ und wird durch ROS verstärkt



Außerdem stellt NF-kB übrigens den Stoffwechsel der Zelle von Sauerstoffverwendung (aerob) auf Milchsäurevergärung (anaerob) um. Das bestätigt die Warburg-Theorie und Dr. Johannes Coy, der mithilfe eines eigenen Gen-Tests (TKTL1) feststellt, ob aerober oder verstärkt anaerober Stoffwechsel vorliegt (allerdings nur als Anzeiger, nicht als Auslöser).

Aus diesem Zusammenhang ergibt sich, dass NF-kB den zelleigenen Krebschutz sowie auch die Chemotherapie aushebeln kann. NF-kB erzeugt auch Entzündungsreaktionen. So erklärt sich, warum Entzündungen und bestimmte Infektionen die Entstehung von Krebs begünstigen.

Aus dieser Sicht wäre es wünschenswert Mittel zu finden, die NF-kB senken um Krebstherapien zu begünstigen. Es gibt sogar eine Vielzahl solcher NF-kB Senker, darunter sind auch einige, die als Naturmittel gegen Krebs bekannt geworden sind. Beispielsweise Curcumin (Gelbwurz), Allicin (Knoblauch) und EGCG (grüner Tee) sind NF-kB Senker, für die auch schon Anti-Krebs Studien vorliegen.

Tocotrienole sind ausgezeichnete NF-kB Senker. Das besondere an Tocotrienol ist, dass es

1. fettlöslich ist. So erreicht es im Gegensatz zu den vielen wasserlöslichen Substanzen besser die Zellmembranen (von Zellkern und Mitochondrien), an denen sich die Aktivierung von NF-kB abspielt.
2. ein natürliches Vitamin ist, das im Körper durch Regelkreise kontrolliert wird
3. es existieren Richtwerte und Erfahrungen über Konzentrationen und Mengen
4. es existiert ein sehr großes *therapeutisches Fenster* in dem die Tocotrienole wirken, aber auf gesunde Zellen keinen negativen Einfluss haben

Wenn Tocotrienole (T3 in der Grafik) den Apoptose-Schwellwert senken können, müssten Sie auch schon als alleiniges Mittel ausreichen um die Krebszellen (hoher eigener Zellstress, sowie p53) anstelle der normalen Zellen (normaler Zellstress) zu hemmen. Dies ist genau, was die ersten Versuche in vitro an Zellkulturen ergeben haben.

Zusammen mit anderen Maßnahmen gegen Krebszellen (Chemotherapeutika und Strahlung) müsste deren Wirkung noch deutlich gesteigert werden. Genau das hat eine ganze Reihe von Studien mit verschiedenen Chemotherapeutika und mit Radiotherapie nachgewiesen.

In [14] sind weitere Stoffwechselwege beschrieben, wie Tocotrienole die Apoptose begünstigen.

Für welche Krebstherapien wäre der Einsatz von Tocotrienolen denn gerechtfertigt? Eigentlich für alle. Tocotrienole sind sehr risikoarm, nebenwirkungsfrei und kostengünstig. Auf keinen Fall möchte ich hier vorschlagen die konventionellen Krebstherapien ersetzen. Die zusätzliche Verwendung von Tocotrienol scheint aber in fast allen Fällen angebracht (Ausnahmen im Anhang).

- Die Wirkung von Chemotherapie wird verstärkt. Es könnten niedrigere Dosen eingesetzt werden, oder bei Standarddosierung die Wirkung verstärkt werden.
- Die Gefahr der Resistenzbildung gegen Chemotherapeutika wird dadurch verringert.
- Die Wirkung der Strahlentherapie wird verstärkt. Tocotrienole sind zwar ein Antioxidans, sie mindern aber nicht den durch die Strahlung (oder das Medikament) erzeugten allgemeinen oxidativen Stress, sondern schützen als lipophiles Mittel nur die lipophilen Strukturen wie Zellmembranen. Die Antikrebs-Wirkung wurde auch mit künstlich erzeugten Tocotrienol-Isomeren ohne redox-Wirkung („redox-silent“) nachgewiesen.
- Bei Patienten, die wegen des Alters oder aus sonstigen Gründen keine Therapie mit Chemotherapeutika oder Radiotherapie mehr erhalten steht wenigstens die Antikrebs-Wirkung der Tocotrienole selbst zur Verfügung.

Verbreitung und Bioverfügbarkeit von Tocotrienolen bei oraler Einnahme

Es existieren bereits eine Reihe von Studien, die die Bioverfügbarkeit von Tocotrienolen bei oraler Einnahme in verschiedenen Geweben und Zeitspannen untersuchten.

Halbwertszeit: Tocotrienole werden 5-8-fach schneller wieder ausgeschieden als Tocopherole, die auch langfristig gespeichert werden. Die Zeitspanne in der sich die Konzentrationen halbieren liegen bei 4,4 bis 2,3 Stunden (gemessen im Blut von Menschen bei 300mg T3/d). Insbesondere das schnellste Isomer, delta-Tocotrienol, welches Tumore am besten erreicht, wird auch am schnellsten wieder abgebaut. Wenn eine konstant hohe Konzentration erreicht werden soll, wie etwa bei Krebsbehandlungen, ergibt sich daraus, dass die *Tagesmenge in mindestens zwei oder mehr gleiche Teile aufgeteilt werden muss* (beispielsweise morgens und abends, dazu eventuell mittags und spätabends).

Ziel-Gewebe: Aus oraler Einnahme erreichen Tocotrienole alle untersuchten Gewebe. Nachgewiesen ist das beispielsweise für Gehirn, Pankreas, Tumore, Herz, Prostata, Leber, Haut. Im Blutplasma erreicht die Konzentration nach zwei bis drei Stunden einen Maximalwert, der sich mit den genannten Halbwertszeiten langsam abbaut. Die Tocotrienole reichern sich danach bevorzugt in fetthaltigen Organen an.

Gegenanzeigen – Bedingungen für den Einsatz von Tocotrienol

Tocotrienole, als Teil der Vitamin E-Familie werden vom Körper sehr gut reguliert. Es sind daher kaum Nebenwirkungen bekannt. In der Literatur werden erste milde Nebenwirkungen erst im Bereich von mehreren 1000 mg beschrieben. In den USA sind Tocotrienole GRAS (generally recognized as safe) eingestuft und bis 1000 mg täglich als unbedenklich eingestuft. Von der EFSA existiert die Empfehlung nicht mehr als 300 mg aT-Äquivalente dauerhaft einzunehmen – dies entspricht einer viel höheren Menge Tocotrienole, da diese nur zu einem kleinen Teil in die Berechnung der Äquivalente eingehen.

Bei einer lebensbedrohlichen Krankheit wie Krebs würde man aber eine möglichst hohe Dosis einsetzen um hohe Gewebekonzentrationen herbeizuführen.

Dazu muss eine Wirkung des Vitamin E bedacht werden, die auch für Tocotrienole zutrifft: Sie setzen die Koagulationsneigung des Blutes herab. Dadurch wird die Blutungszeit bei Wunden und Verletzungen verlängert. Besonders bei Darmkrebs oder Colitis Ulcerosa verlieren Patienten Blut über den Darm. Durch Vitamin E wird die Blutungszeit verlängert und kann so auch der Blutverlust vergrößert werden. Deshalb darf bei **Darmkrebs** die Vitamin E-Menge nur langsam gesteigert werden. Liegt bereits Blutverlust im Darm vor, muss möglicherweise auf den Einsatz von Tocotrienol verzichtet werden.

In Deutschland nehmen außerdem viele Menschen Koagulationshemmer, die die Bildung von Blutgerinnseln und die damit verbundene Infarktgefahr senken sollen. Dazu werden häufig Medikamente wie Marcumar, Aspirin oder eine Fülle ähnlicher verschrieben.

Die Wirkung dieser Medikamente addiert sich zur koagulationshemmenden Eigenschaft der Tocotrienole. Personen, die Gerinnungshemmer nehmen sollten darum neu eingestellt werden. Die Dosierung der Gerinnungshemmer muss vermutlich herabgesetzt werden. Möglicherweise werden Sie durch die Tocotrienole sogar ganz überflüssig.

In Fällen, wo verdeckte Blutungen bestehen können – beispielsweise bei Darmkrebs und Colitis Ulcerosa – muss möglicherweise von der Verwendung von Tocotrienolen abgesehen oder auf niedrige Dosen beschränkt werden, da durch die Verminderung der Koagulationsneigung durch Vitamin E die Blutungszeit verlängert wird und so der Blutverlust vergrößert wird.

Referenzen

1) [Novel tocotrienol-entrapping vesicles can eradicate solid tumors after intravenous administration.](#)
J Control Release. 2011 Aug 25;154(1):20-6. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.04.015. PMID: 21539872

2) [Effectiveness of tocotrienol-rich fraction combined with tamoxifen in the management of women with early breast cancer: a pilot clinical trial.](#)
Breast Cancer Res. 2010;12(5):R81. PMID: 20929592

3) [Gamma-tocotrienol as an effective agent in targeting prostate cancer stem cell-like population](#)
Int J Cancer. 2011 May 1;128(9):2182-91. doi: 10.1002/ijc.25546. PMID: 20617516

4) [Tocotrienol as a potential anticancer agent.](#) (freier Volltext bei carcin.oxfordjournals.org)
Carcinogenesis. 2012 Feb;33(2):233-9. doi: 10.1093/carcin/bgr261. PMID: 22095072

5) [Why tocotrienols work better: insights into the in vitro anti-cancer mechanism of vitamin E](#)
Genes Nutr. 2012 Jan; 7(1): 29–41. doi: 10.1007/s12263-011-0219-9 PMID: 21505906

6) [Y-tocotrienol inhibits angiogenesis-dependent growth of human hepatocellular carcinoma through abrogation of AKT/mTOR pathway in an orthotopic mouse model.](#)
Oncotarget. 2014 Apr 15;5(7):1897-911. PMID: 24722367

7) [Tocotrienol combination therapy results in synergistic anticancer response.](#)
Front Biosci (Landmark Ed). 2011 Jun 1;16:3183-95. PMID: 21622228

8) [Mechanism of radioprotection by \$\delta\$ -tocotrienol: pharmacokinetics, pharmacodynamics and modulation of signalling pathways.](#)
Br J Radiol. 2012 Nov;85(1019):e1093-103. doi: 10.1259/bjr/63355844. Epub 2012 Jun 6.
PMID: 22674714

9) [\$\delta\$ -tocotrienol protects mouse and human hematopoietic progenitors from \$\gamma\$ -irradiation through extracellular signal-regulated kinase/mammalian target of rapamycin signaling](#)
Haematologica. 2010 Dec; 95(12): 1996–2004. PMID: 20823133

[10] [Vitamin E \$\delta\$ -tocotrienol prolongs survival in the LSL-KrasG12D/+;LSL-Trp53R172H/+;Pdx-1-Cre \(KPC\) transgenic mouse model of pancreatic cancer.](#)
Cancer Prev Res (Phila). 2013 Oct;6(10):1074-83. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0157.
PMID: 23963802

[11] [Antioxidant and prooxidant activity of \$\alpha\$ -tocopherol in human plasma and low density lipoprotein](#)
Journal of Lipid Research 1996 PMID: 9550461

[12] [Redox-silent tocotrienol esters as breast cancer proliferation and migration inhibitors.](#)

Bioorg Med Chem. 2010 Nov 15;18(22):8066-75. doi: 10.1016/j.bmc.2010.09.009.
PMID: 20943398

[13] [Preferential radiation sensitization of prostate cancer in nude mice by nutraceutical antioxidant gamma-tocotrienol.](#)

Life Sci 2006 Mar 27;78(18):2099-104. Epub 2006 Jan 18. PMID: 16413038

[14] [Id1, inhibitor of differentiation, is a key protein mediating anti-tumor responses of gamma-tocotrienol in breast cancer cells.](#)

Cancer Lett. 2010 May 28;291(2):187-99. doi: 10.1016/j.canlet.2009.10.012. Epub 2009 Nov 18.
PMID: 19926394

[15] [Antiangiogenic and anticancer potential of unsaturated vitamin E \(tocotrienol\).](#)

J Nutr Biochem. 2009 Feb;20(2):79-86. doi: 10.1016/j.jnutbio.2008.09.003. Epub 2008 Dec 13.
PMID: 19071006

[16] [delta-Tocotrienol suppresses VEGF induced angiogenesis whereas alpha-tocopherol does not.](#)

J Agric Food Chem. 2009 Sep 23;57(18):8696-704. doi: 10.1021/jf9012899. PMID: 19702331

[17] [A Phase I Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Presurgical Trial of Vitamin E \$\delta\$ -tocotrienol in Patients with Pancreatic Ductal Neoplasia.](#)

EBioMedicine. 2015 Nov 14;2(12):1987-95. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.025. PMID: 26844278

[18] [New therapy targeting differential androgen receptor signaling in prostate cancer stem/progenitor vs. non-stem/progenitor cells.](#)

J Mol Cell Biol. 2013 Feb;5(1):14-26. doi: 10.1093/jmcb/mjs042. Epub 2012 Jul 24.
PMID: 22831834

[19] [A major component of vitamin E, \$\alpha\$ -tocopherol inhibits the anti-tumor activity of crizotinib against cells transformed by EML4-ALK.](#)

Eur J Pharmacol. 2018 Feb 11. pii: S0014-2999(18)30093-1. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.02.012.
PMID: 29444468

[20] [Suppressive Effect of Delta-Tocotrienol on Hypoxia Adaptation of Prostate Cancer Stem-like Cells](#)

ANTICANCER RESEARCH 38: 1391-1399 (2018) doi:10.21873/anticanres.12362
PMID: 29491063

Wie anwenden: Tocotrienole bei Krebsbehandlungen

Es mag auf den ersten Blick seltsam scheinen eine so schwere und lebensbedrohliche Erkrankung wie Krebs „nur“ mit einem „Vitamin“ bekämpfen zu wollen. Wir verfolgen hier aber nicht die Vitaminwirkung, sondern nutzen den profunden Einfluss von T3 auf NF-kappaB und PPAR, die bekanntermaßen bei der Apoptose eine große Rolle spielt. Freuen wir uns lieber über die Ungiftigkeit der Mittel.

1.1 Krebsbehandlungen allgemein

Zur näheren Information über die Kombination oraler und topischer Tocotrienole verweise ich auf die Patentschrift (www.tocotrienol.de/pat).

Dosierung und Wahl der Mittel:

Grundsätzlich sind Tocotrienole derzeit als Nahrungsergänzungsmittel- auf dem Markt erhältlich. Derzeit werden auf dem Markt Tocotrienole aus Palmen-TRF, Annatto und Reis angeboten. Die krebswirksamen dmT3-Tocotrienole sind vor allem in Annatto und Palmfrucht, weniger in Reis enthalten. Bei Einsatz der durch die klinischen Studien nahegelegten Dosen von > 600 mg Tocotrienol bieten sich nur Präparate aus Annatto (*Bixa orellana*) an, da mit allen anderen Extraktionen hohen Mengen des (kontraproduktiven) alpha-Tocopherol verbunden sind.

1.1.1.oral: sinnvoll scheinen etwa 200-1000mg dmT3 täglich, das ist sogar ohne Überschreitung des Maximalwerts der EFSA (lebenslang für Gesunde) möglich. Ein aktuelles Studienergebnis legt eine Dosierung von 600 bis 800 mg nahe (optimales Apoptose-Ergebnis in klinischer Studie).

Tocotrienole haben eine kurze Halbwertszeit von 2,3 bis 4,4 Stunden. Insbesondere delta-Tocotrienol, das Tumore gut erreicht, reduziert sich im Blut innerhalb von 24 Stunden auf nahe Null. Darum soll die Tagesmenge auf wenigstens 2 besser noch 3 oder vier Teile verteilt werden, damit eine gleichmäßigere Konzentration erreicht werden kann.

Zusätzliche konventionelle Vitamin E Präparate sollten vermieden werden, da sie die Tocotrienole blockieren können (alpha-Tocopherol ist zu meiden). Bei Darmkrebs können bereits blutende Wunden in der Darmwand vorliegen, deren Blutungsneigung durch Vitamin E verstärkt werden kann – möglicherweise muss dann auf Tocotrienole verzichtet werden, oder nur eine niedrigere Dosierung eingesetzt werden. Vorsichtshalber sollte die Menge langsam gesteigert werden.

Kapseln? Auf dem Markt befinden sich derzeit Kapseln verschiedener Hersteller mit Tocotrienolen. Diese Kapseln beinhalten meist etwa 50 mg Tocotrienol, zumeist aus Palmöl. Um eine Dosierung von 600 mg Tocotrienol zu erreichen, wären also 12 solche Kapseln nötig. Tocotrienole aus Palmöl enthalten aber auch hohe Prozentanteile von alpha-Tocopherol und alpha-Tocotrienol und relativ weniger des krebsschützenden gamma- und delta-Tocotrienol. Darum müsste die Anzahl der Kapseln weiter erhöht werden, oder Kapseln mit Annatto-Tocotrienolen genommen oder hinzugenommen werden.

1.1.2.topisch: Wie in einer Patentschrift beschrieben (www.tocotrienol.de/pat) können mit topisch aufgetragenen Tocotrienolen lokal deutlich höhere Konzentrationen als oral erreicht werden.

Allerdings müssen die Tumore dazu nahe an der Haut liegen (z.B. Brust, Haut, Rektum). Sinnvoll ist es ein potentes Tocotrienol-Öl auf der angrenzenden Fläche im Umkreis von 5-8cm mehrmals täglich dünn aufzutragen.

1.2 Strahlentherapie

Sinnvoll ist, alle gesunden Hautstellen die zwischen Strahlungsquelle und Tumor liegen, 15 Minuten **vor** der Bestrahlung mit topischen Mitteln wie unter 1.1.2 beschrieben einzureiben.

Es ist nicht zu befürchten, dass Antioxidantien wie Tocotrienole die Effektivität von

Strahlenbehandlung oder anderen ROS/RNS-erzeugenden Behandlungen mindern, dies hat eine Studie an der Uni Freiburg untersucht (näheres: www.tocotrienol.de/chemo).

Tocotrienole verstärken die Wirkung der Strahlentherapie auf die Krebszellen (nachgewiesen mit [13] bei Mäusen). Hierzu muss der Tumor zum Zeitpunkt der Bestrahlung bereits Tocotrienole aufgenommen haben. Es empfiehlt sich mehrere Tage oder Wochen vor der Bestrahlung die orale und/oder topische Gabe durchzuführen.(wie unter 1.1.1 beschrieben).

1.3 Basaliome

Besonders weniger akute Fälle oder sehr Haut-nahe Tumore wie „weißer Hautkrebs“ und Aktinische Keratose haben in Einzelfällen schon ermutigende Resultate erzielt. Zur Anwendung kommen sollen hochkonzentrierte und für Hautpenetration optimierte Hautöle.

Wie bei oraler Einnahme sollte die Anwendung möglichst oft über den Tag verteilt erfolgen.

1.4 Kombination mit Chemotherapie

Bei der **Chemotherapie** wurde in den letzten 2 Jahren die Erkenntnis gewonnen, dass sich die Wirkung vieler Chemotherapeutika durch T3 deutlich **verstärken** lässt. Und zwar für Doxorubicin, Paclitaxel, Erlotinib, Gefitinib, TRAIL (Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand), Gemcitabine, Docetaxel (DTX), Simvastatin, Celecoxib, Atorvastatin, Tamoxifen und andere.

Es gelten die Dosierungsvorschläge wie unter 1.1 (allgemeine Krebsbehandlung) beschrieben.

Warum sollte man nicht bei jeder Chemotherapie zusätzlich Tocotrienole geben? Im ungünstigsten Fall hat der Patient eine gute Versorgung mit Vitamin E. Im günstigen Fall, wird die Chemotherapie eine bessere Erfolgsstatistik aufweisen, so wie die Studien es nahelegen. Nachdem diese Tatsachen bekannt sind, könnte es sogar als Kunstfehler ausgelegt werden auf die Wirkungssteigerung durch Tocotrienole zu verzichten.

Microverkapselte Tocotrienole

An der Universität von Strathclyde und Glasgow wurde eine neue Methode der Verabreichung von T3 getestet, nämlich i.v. mit T3 in mit Ferritin beschichteten Liposomen.

Die Microverkapselung führte zu einer (Zitate) "*dramatisch verbesserten therapeutischen Effizienz in vitro, die je nach Zell-Linie von 17-fach bis zu 72-fach über der unverkapselten Variante lag.*" **In vivo** "*führte die neue Tocotrienol-Formulierung in 40% zu einer vollständigen Auslöschung der Tumore in B16-F10 murinen Melanomen und zu 20% bei A431 menschlichen Haut-Tumoren*".

Dieses Verfahren wurde durch die Forscher als „sehr ermutigend“ eingestuft. Leider existiert aber noch kein Medikament auf dieser Basis. Vereinzelte Versuche solche microverkapselten Tocotrienole aus Glasgow zu bekommen waren bislang nicht erfolgreich.

Bezugsquellen

Dieser Text wurde von Ingo Schmidt-Philipp erstellt.

Ich bin Informatiker und seit vielen Jahren mit Gesundheitsthemen befasst. Nach einem durchschlagenden Erfolg bei der Behandlung von Rückenschmerzen meines Sohnes mit T3 habe ich mich entschlossen meine Firma und Arbeitskraft hauptberuflich den Tocotrienolen zu widmen. Seit 2007 sind mehrere Patente und Gebrauchsmuster in Anmeldung. Da Tocotrienole in der Krebsforschung zunehmend Beachtung finden, habe ich mich nun schon seit Jahren intensiv mit den diesbezüglichen Studien befasst.

Die Schmidt-Philipp GmbH ist seit 2004 mit Tocotrienol-Produkten, Publikationen und Patenten Vorreiter in Deutschland und Europa. Gegenwärtig bietet sie auf dem Markt mehrere Arten von Tocotrienolen als Rohstoff, sowie verschiedene Mittel für orale und topische Anwendung an.

Für die Information von Fachpublikum wird die Webseite www.tocotrienol.de betrieben.

Die in diesem Papier beschriebenen Wirkungen sind aber allein von Tocotrienolen abhängig. Selbstverständlich können auch Tocotrienole gleicher Zusammensetzung aus anderen Quellen verwendet werden.

Gegenwärtig werden auf dem Markt Tocotrienole auch in Form von Gel-Kapseln angeboten. Die Qualitäten der angebotenen Tocotrienole sind **nicht** gleichwertig. Es dominieren verschiedene Isomere, teilweise muss der Gehalt an alpha-Tocopherol (konventionelles Vitamin E) als zu hoch eingestuft werden. Es zeichnet sich ab, dass Tocotrienole aus Annatto durch den hohen Anteil von delta-Tocotrienol die bessere Zusammensetzung an Tocotrienolen für Krebsbehandlungen aufweisen. Palmen-TRF, mit dem höchsten Anteil gamma-Tocotrienol könnte ergänzend oder alternierend eingesetzt werden.

Generell ist bei Verwendung von Tocotrienole zu beachten, dass möglichst kein zusätzliches alpha-Tocopherol aufgenommen wird, was in Nahrungsergänzungsmitteln oder auch in einigen natürlichen Ölen (Weizenkeimöl, Sonnenblumenöl, Olivenöl) in großen Mengen enthalten ist. Alpha-Tocopherol beeinträchtigt stark Transport und Wirkung der T3 am Zellkern und anderen Organellen.

Ich weise nochmals darauf hin, dass es sich bei den auf dem Markt verfügbaren Mitteln nicht um Medikamente, sondern um frei verkäufliche Hautöle, Kosmetik, Nahrungsmittel oder Nahrungsergänzungsmittel handelt, für die keinerlei Heilaussagen getroffen werden dürfen.

Die Verwendung oder Empfehlung durch den Arzt kann allein auf dessen eigener Entscheidung beruhen.

Ein persönliches Wort

Ich möchte auch eine Einschätzung von mir persönlich zu Krebsbehandlungen mit Tocotrienolen abgeben. Grundsätzlich kann man sehen, dass nun schon in hunderten von Studien eine „starke Antikrebswirkung“ von Tocotrienolen auf Krebszellen nachgewiesen ist. Die Studien beruhen vorwiegend auf Zelllinien und Tierversuchen. Außerdem gibt es zwei klinische Studien (Phase I) die den Wirkungsnachweis auf Apoptose und eine ideale Dosierung erbrachten. Zur Zeit laufen außerdem fünf weitere klinische Studien.

Nach Studium der vielen Arbeiten schließe ich mich der Meinung fast aller Schlussworte an, dass mit Tocotrienolen eine deutliche Verbesserung der Überlebenschancen angenommen werden kann, insbesondere und gerade synergistisch mit anderen Behandlungsarten. Das kann in vielen Fällen den Unterschied zwischen Leben und Tod bedeuten. Zusätzlich ist durch die Tocotrienole eine Verringerung der Nebenwirkungen gegeben.

Kosten, Risiken und Nebenwirkungen sind sehr gering, das spricht dafür delta- und gamma-Tocotrienol bei allen Arten von Krebsbehandlungen ohne Blutungsrisiko (mit) einzusetzen. Insbesondere gilt das für Karzinome, bei denen die Standardbehandlungen wenig Effizienz aufweisen – oder keine existieren.

Diskussion / Fragen und Antworten

Gerne höre ich von allen Diskussionsbeiträgen, Fragen, Hinweisen und Verbesserungsvorschlägen zu dieser Publikation.

Ich bin interessiert am Kontakt zu Fachleuten, die Alternativen zu oder Verbesserungen von heute üblichen Behandlungsformen suchen. Ich bin interessiert daran Studien in verschiedenen Anwendungsbereichen zu unterstützen.

Gerne antworte ich auf Fragen und Diskussionsbeiträge in meinem Blog blog.tocotrienol.de und per email an info@tocotrienol.de

- ende Zusammenfassung www.Tocotrienol.de - © Ingo Schmidt-Philipp