

Vitamine C tegen verkoudheid

Opnieuw op een rij gezet door Finse wetenschapper

‘Ik vind dat vooral frustrerend...’

Hele volksstammen bestrijden verkoudheid met vitamine C en worden erom uitgelachen door hun huisarts. De Finse wetenschapper dr. Harri Hemilä bekeek alles wat er in de afgelopen zeventig jaar aan wetenschappelijke studies over vitamine C en verkoudheid is gepubliceerd en concludeert: het helpt.



Helpt vitamine C tegen verkoudheid? Die vraag split de medische en wetenschappelijke gemeenschap nu al bijna vijftig jaar in twee onverzoenlijke kampen: het kamp van de sceptici (‘vitamine C-supplementen zorgen alleen maar voor dure urine’) en het veel kleinere kamp van wat door die sceptici denigrerend de *believers* wordt genoemd.

Dat je ziek wordt van een tekort aan vitamine C is een onbetwist feit. In het ergste geval leidt het tot scheurbuik en de dood. Dit voorkom je al door dagelijks slechts 10 mg vitamine C te consumeren: een paar partjes van een sinaasappel. Maar heeft extra vitamine C toegevoegde waarde voor weldoervoede mensen die zich ver buiten de gevarenszone van scheurbuik bevinden?

‘Gelovige’ Linus Pauling

De bekendste ‘gelovige’ is tweevoudig Nobelprijswinnaar Linus Pauling (1901-1994). In 1966, hij is dan 65 jaar oud, geeft hij een lezing in New York. Terloops merkt hij op dat hij nog vijftien tot twintig jaar hoopt te leven omdat hij nieuwsgierig is naar de ontwikkelingen in de wetenschap en de samenleving. In het publiek zit

de biochemicus Irwin Stone. Die schrijft Pauling een brief waarin hij stelt dat hij nog wel vijftig jaar aan zijn leven kan toevoegen als hij grammen vitamine C per dag gaat slikken. Pauling neemt de suggestie serieus en begint samen met zijn vrouw volgens de richtlijnen van Stone enkele grammen vitamine C per dag in te nemen.¹ Zodra ze een verkoudheid voelen opkomen, schakelen ze volgens het recept van Stone over naar een 'therapeutische dosis': elke 20 tot 30 minuten 1,5 tot 2 gram vitamine C tot alle symptomen zijn verdwenen.² Bovendien bijt hij zich vast in de wetenschappelijke literatuur over vitamine C.

Niet serieus

In die tijd - de jaren zestig - is de vitamine al een volksmiddel tegen verkoudheid dat niet door de medische stand serieus wordt genomen. Pauling komt echter tot de conclusie dat er onder artsen en wetenschappers een vooroordeel tegen vitaminen bestaat, gevoed door commerciële belangen van de farmaceutische industrie die vitaminen zien als niet-patenteerbare concurrenten van medicijnen.¹ Niet onbelangrijk is dat zijn vrouw en hijzelf veel minder last blijken te hebben van verkoudheid sinds ze vitamine C zijn gaan slikken. Pauling besluit zijn bevindingen niet eerst aan een *peer reviewed* wetenschappelijk tijdschrift aan te bieden. Hij acht de bewijskracht achter het effect van vitamine C als verkoudheidsmedicijn zo overtuigend en belangrijk, dat hij zijn boodschap over de hoofden van collega-wetenschappers heen rechtstreeks aan het publiek communiceert met zijn boek *Vitamin C and the Common Cold*. Het boek verschijnt in 1970 en de rest is geschiedenis. Terwijl het grote publiek zijn vitamine C-theorie omarmt en de verkoop van vitamine C omhoogschiet, reageert de medische en academische wereld overwegend zeer sceptisch.

Column in NRC Handelsblad

Het is een situatie die tot op de dag van vandaag voortduurt. In Nederland is emeritus hoogleraar humane voeding Martijn Katan een uitgesproken 'tegenstander' van Paulings ideeën over vitaminen. In 2010 verschijnt in het *NRC Handelsblad* van zijn hand een column over Pauling met de titel *Het recht op een misser*.³ Katan: 'Veertig jaar geleden publiceerde hij een boek waarin hij zei dat extra vitamine C verkoudheid kon voorkomen en genezen. Op dat moment waren daar

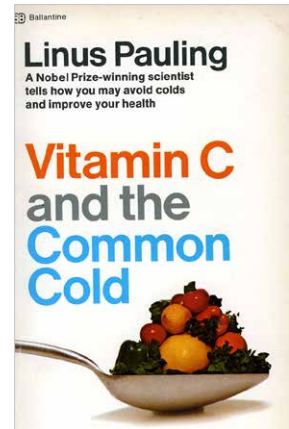
pas vier studies over bekend. Paulings boek leidde tot een stroom van nieuwe studies en daardoor weten we nu vrij precies wat vitamine C doet op verkoudheid. De Fin Harri Hemilä heeft er zijn levenswerk van gemaakt die studies op te sporen en te analyseren. Zijn laatste overzicht dateert van 2007, en het laat definitief zien dat een verkoudheid niet overgaat van vitamine C. (...) De vitamine C-hypothese van Pauling was een mooie idee dat onjuist bleek, net zoals veel andere mooie wetenschappelijke ideeën. De meest briljante chemicus van de twintigste eeuw leeft nu voort als de bedenker van de megadosis vitamine C tegen verkoudheid. Dat heeft iets onrechtsvaardigs; een groot wetenschapper heeft van tijd tot tijd recht op een misser.'

Katan wordt tegengesproken

Katan doelt op een meta-analyse in de Cochrane Database of Systemic Reviews waarvan Hemilä één van de drie auteurs is.⁴ De conclusie van deze review is echter helemaal niet zo negatief ten aanzien Paulings stelling als Katan suggereert (straks meer daarover). Ik mail Katans uitspraken naar Harri Hemilä en hij antwoordt: 'Je vroeg wat ik ervan vindt dat onze Cochrane-review wordt gepresenteerd als bewijs dat vitamine C geen enkel effect op verkoudheid heeft. Ik vind dat vooral frustrerend, maar met meer dan twintig jaar ervaring ben ik er gewend aan geraakt. Mensen willen vaak simpele antwoorden: vitamine C is een wonder of het is waardeloos. Maar biologie is complex en veel mensen zijn niet bereid om te tijd te nemen om die complexiteit te doorgronden.'

"Ik mail Katans uitspraken naar Harri Hemilä ..."

Harri Hemilä is als universitair docent verbonden aan de Universiteit van Helsinki. Zijn interesse voor vitamine C ontstond in de jaren zeventig, zegt hij aan de telefoon: 'Er was hier in Finland een tv-programma waarin Linus Pauling vertelde over gepubliceerde studies over vitamine C en verkoudheid. Een paar weken daarna was er een Zweeds tv-programma over verkoudheid met een Zweedse hoogleraar virologie, een ontzettend arrogante man. Hij had een stel vitamine C-tabletten bij



■ Cover van het boek *Vitamin C and the Common Cold* (1970), dat in latere herziene drukken werd herdoopt tot *Vitamin C, the Common Cold and the Flu*.



■ De Finse wetenschapper en arts dr. Harri Hemilä die zijn hele professionele leven heeft gewijd aan vitamine C en infectieziekten, in het bijzonder verkoudheid en griep. Dit ORTHO-artikel is voornamelijk gebaseerd op zijn wetenschappelijke publicaties.

zich en zei: 'Dit is rommel zonder enig effect.' Maar hij had geen argumenten of metingen om zijn uitspraken mee te ondersteunen. Dat was een heel groot verschil tussen deze twee programma's en deze twee mensen.'

Een definitieve opsomming

Wie had gelijk, Pauling of de hoogleraar virologie? Hemilä ging biochemie en epidemiologie studeren en zou zich de rest van zijn wetenschappelijke loopbaan grotendeels met die vraag blijven bezighouden. Waar veel anderen niet verder komen dan het lezen van de samenvattingen van wetenschappelijke artikelen, gaat Hemilä met een stofkam door alle publicaties over vitamine C en infectieziekten en rekent alle calculaties na. Dit resulteert vanaf 1992 in een stroom reviews en ingezonden brieven aan redacties van wetenschappelijke bladen over vitamine C. Inmiddels is Hemilä 59 en staan er 130 publicaties over vitamine C (en andere antioxidanten) met zijn naam op *Pubmed*. In 2017, in het maartnummer van het wetenschappelijke tijdschrift *Nutrients* publiceert hij een overzichtsartikel dat leest als een definitieve opsomming van decennia lang spitten en graven in alles wat over vitamine C en verkoudheid is gepubliceerd.⁵ Hemilä schrijft dat op het moment dat in het begin van de twintigste eeuw een tekort aan vitamine C wordt geïdentificeerd als oorzaak van scheurbuik, er meteen al een verband wordt gelegd met infectieziekten. Scheurbuik gaat namelijk vaak gepaard met een longontsteking. In de jaren twintig en dertig waren onderzoekers erachter gekomen dat er een nauwe relatie bestaat tussen vitamine C-gebrek en

vatbaarheid voor infecties met virussen en bacteriën. De Duitse wetenschapper Alfred Hess concludeerde in 1920 op basis van dieronderzoek zelfs dat vatbaarheid voor bacteriële infecties de primaire doodsoorzaak van scheurbuik is. Volgens Hemilä is de betekenis van het vroege onderzoek van Hess en anderen echter van meet af aan overstemd door het beeld van scheurbuik als een ziekte van het bindweefsel. Veel symptomen zoals slechte wondgenezing wezen hierop. 'Deze historische achtergrond zou het huidige gebrek aan interesse van de rol van C bij infecties kunnen verklaren, alhoewel krachtig bewijs dat vitamine C infecties beïnvloedt al decennialang beschikbaar is', aldus Hemilä. Ook het succes van antibiotica tegen bacteriële infecties duwt de belangstelling voor de vitamine als middel tegen infectieziekten naar de achtergrond.

Jaren zeventig: hernieuwde wetenschappelijke belangstelling

Verkoudheid is een virale infectie van de bovenste luchtwegen, hoewel bacteriële infecties volgens Hemilä soms ook voor verkoudheidssymptomen kunnen zorgen. Vitamine C is het meest bestudeerd in relatie tot de infectieziekte verkoudheid. Hoewel niet ernstig, is het wel de belangrijkste oorzaak van acute morbiditeit en een grote veroorzaker van ziekteverzuim op het werk en op school.

Tegen de tijd dat Pauling zich ermee gaat bemoeien - in de tweede helft van de jaren zestig - is er al een behoorlijke stapel wetenschappelijke studies naar de relatie tussen vitamine C en verkoudheid geproduceerd. Hiertoe behoren vier dubbelblind placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken. Op basis daarvan maakt Pauling één van de eerste meta-analyses ooit.⁶ Hemilä heeft het allemaal nagerekend en stelt dat Pauling op basis van de dan beschikbare data terecht de conclusie trekt dat vitamine C tegen verkoudheid helpt.

“Tussen 1972 en 1979 worden er maar liefst 29 placebo gecontroleerde studies gepubliceerd.”

Dankzij de reputatie van Pauling en de grote impact

van zijn boek *Vitamin C and the Common Cold* ontstaat er een grote hernieuwde wetenschappelijke belangstelling voor de rol van vitamine C bij verkoudheid. Tussen 1972 en 1979 worden er maar liefst 29 placebo-gecontroleerde studies gepubliceerd met in totaal 8409 deelnemers, gemiddeld 290 deelnemers per studie. In vijf van die studies wordt meer dan twee gram vitamine C per dag gebruikt. Deze studies kunnen volgens Hemilä worden gezien als een rechtstreekse test van Paulings hypothese dat vitamine C in doseringen van 1 gram of meer per dag de frequentie, duur en ernst van verkoudheden verminderen. Hemilä voert een meta-analyse van de vijf studies uit en concludeert: 'Er is zeer sterk bewijs dat de verkoudheden in de vitamine C-groepen korter en minder ernstig waren en deze studies bevestigen daarom Paulings hypothese dat vitamine C inderdaad effectief is tegen verkoudheden.'⁷

Plotselinge desinteresse

Een goede reden om het onderzoek naar de rol van vitamine C bij verkoudheid en andere infectieziekten te intensiveren, zou je denken. Het tegendeel gebeurt echter. Vanaf het midden van de jaren zeventig 'verdamp't de belangstelling voor C en verkoudheid' constateert Hemilä. Tussen 1985 en 2014 vinden er nog slechts elf placebo-gecontroleerde studies plaats onder in totaal 538 deelnemers (gemiddeld 49 deelnemers per studie). Deze plotselinge desinteresse kan volgens Hemilä worden verklaard door drie artikelen die in 1975 worden gepubliceerd in de vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften *JAMA* en *American Journal of Medicine*. Het gaat om een interventiestudie⁸ en twee reviews.^{9,10}

In de interventiestudie verkort een dagdosis van 6 g vitamine C significant de duur van de verkoudheid, maar de auteurs concluderen dat het om een placebo-effect gaat. Hemilä stelt echter dat de placebo-verklaring niet klopt, onder meer omdat zonder opgaaf van reden 42 procent van de verkoudheidsepisodes is uitgesloten van de subgroep-analyse die de basis van de negatieve conclusie vormt. Ook beide reviews worden door Hemilä gewogen en te licht bevonden. Zo worden in één van de meta-analyses resultaten meegewogen van een onderzoek waarbij doseringen van slechts 0,025 gram (25 mg) vitamine C per dag zijn gebruikt, terwijl Pauling dagdoseringen van minimaal 1 gram effectief achtte.

Hemilä schrijft: 'Hoewel de drie papers serieuze gebreken vertonen, zijn ze - al dan niet in combinatie - als referentie gebruikt in voedingsaanbevelingen, medische leerboeken en artikelen over infecties en voeding. Steeds claimden de auteurs dat was aangetoond dat vitamine C ineffectief is bij verkoudheid.'

Vergissing of opzet?

Hebben de auteurs van deze invloedrijke artikelen zich gewoon vergist, of waren ze erop uit om Paulings vitamine-C theorie onderuit te halen? Hemilä geeft in zijn review geen antwoord op deze niet onbelangrijke vraag. 'Ik ken de persoonlijke achtergrond van de auteurs met betrekking tot vitamine C niet,' reageert hij desgevraagd per mail.

Feit is dat er binnen de reguliere wetenschap meteen na publicatie van *Vitamin C and the Common Cold* een anti-stemming tegen Pauling ontstaat.¹ 'Als in geval van een behandelingsmethode het medische establishment wordt gepasseerd en direct aan het publiek wordt verkocht... dan is de verleiding van de medische gemeenschap groot om kritiekloos het eerste slechte nieuws te aanvaarden dat voorbijkomt,' speculeert Hemilä hierover in zijn review.

Daarbij wordt de vitamine C-theorie omarmd door het 'alternatieve circuit', en dat helpt ook niet. Hemilä per email: 'Als vitamine C vanaf dezelfde plank wordt verkocht als alternatieve middeltjes, verliezen alle sceptische mensen hun belangstelling.'

Geen evidente waarde

In de jaren negentig wordt er een ander belangrijk wapen aan het arsenaal van de 'tegenstanders' van Paulings vitamine C-hypothese toegevoegd: 'De dure urine-theorie'. Vorig jaar zei de Deense vitamine C-onderzoeker Jens Lykkesfeldt in een interview: 'Er zijn inderdaad nog steeds mensen in de wereld die vinden dat je vitamine C in megadoseringen moet nemen. Maar ik denk dat met het uitstekende werk van Mark Levine en het werk dat wij met dierproeven hebben gedaan, duidelijk is aangetoond dat er een verzadigingspunt is voor vitamine C. Alles wat je meer dan ongeveer 500 mg per dag inneemt, wordt kwantitatief uitgescheiden.'⁸ Lykkesfeldt doelt op een in 1996 gepubliceerd experiment waarbij is gecontroleerd hoeveel vitamine C wordt opgenomen en uitgescheiden na in-

name van oplopende doseringen C.¹¹ Conclusie: ‘Een dagelijkse dosis van meer dan 400 mg vitamine C heeft geen evidente waarde.’

“Lykkesfeldt doelt op een in 1996 gepubliceerd experiment...”

Het invloedrijke experiment is echter gebaseerd op slechts zeven gezonde jonge mannen (later herhaald bij vijftien jonge gezonde vrouwen¹²). In zijn review schenkt Hemilä dan ook weinig aandacht aan dit scharnierpunt in de geschiedenis van vitamine-C onderzoek: ‘Dit argument gaat niet op voor patiënten met infecties omdat hun vitamine C-metabolisme is gewijzigd en zij verlaagde vitamine C-niveaus hebben.’ En: ‘Evidence based medicine benadrukt dat onderzoekers bij het evalueren van behandelingen zich primair op de klinisch relevante uitkomsten dienen te concentreren, en weinig gewicht zouden moeten toekennen aan biologische verklaringen.’

Vooral effectief in perioden van stress

In zijn recente review bespreekt Hemilä een reeks klinische studies die zijn verricht naar de effectiviteit van C tegen verkoudheid.⁵ Volgens de Fin rechtvaardigen deze studies niet de theorie dat verhoogde dagelijkse inname van vitamine C verkoudheid bij gewone mensen kan voorkomen, maar is er ‘sterk bewijs’ dat vitamine C de frequentie, duur en ernst van verkoudheden vermindert onder speciale omstandigheden en groepen. In gecontroleerde trials die dateren vanaf 1961 zijn de duidelijkste effecten van vitamine C op verkoudheid gevonden bij mensen onder zware lichamelijke druk, zoals marathonlopers, militairen op winterbivak en schoolkinderen op skivakantie. Maar ook onder ouders met schoolgaande kinderen daalde het aantal dagen dat men door verkoudheid thuis bleef met 46 procent.

Discussie over de doseringen

Alle klinische studies kampen echter met een merkwaardig mankement. Nooit worden de hoge doseringen gebruikt die Pauling in zijn boeken adviseerde. Die komen neer op minstens tien tot twintig gram per dag als

het gaat om het bestrijden van een verkoudheid. In de meeste trials gaat men echter niet hoger dan twee gram. Linus Pauling hierover: ‘Een belangrijke reden waarom de meeste gecontroleerde studies geen groot profylactisch of therapeutisch effect laten zien, is dat de gebruikte hoeveelheden vitamine C te laag zijn.’ Dit schrijft hij in zijn in 1986 verschenen boek *How to Live Longer and Feel Better*. ‘Artsen en diëtisten hebben de onterechte redenering, namelijk dat als vitamine C scheurbuik in kleine hoeveelheden kan genezen, waarom zouden astronomische hoeveelheden nodig zijn om een verkoudheid te genezen?’

In zijn review bevestigt Hemilä deze klacht: ‘Het is mogelijk dat de doseringen die in de meeste therapeutische studies zijn gebruikt, tot 6-8 gram per dag, niet voldoende hoog waren om de mogelijke effecten van vitamine C te testen’ schrijft hij droog.⁵

Dosis-responseeffect

Veel onderzoek wijst juist op een dosis-responseeffect. Hemilä in zijn overzichtsartikel: ‘In een eerdere meta-analyse¹³ is berekend dat gemiddeld 1 gram per dag vitamine C de duur van verkoudheden bij volwassenen gemiddeld met 6 procent verminderde en in kinderen met 17 procent; en dat meer dan 2 gram per dag de duur van verkoudheden bij volwassenen met 21 procent en bij kinderen met 26 procent verkort. Dus hogere doseringen waren geassocieerd met grotere effecten. Bovendien, kinderen wegen minder dan volwassenen en de grotere effecten in kinderen zouden verklaard kunnen worden door de hogere dosis per gewicht.’⁵ Terwijl er volgens Hemilä alle aanleiding toe is om Paulings stelling dat megadoseringen vitamine C effectief zijn om verkoudheid en andere infecties te bestrijden, is dat na ruim een halve eeuw na zijn kennismaking met de vitamine nog steeds niet echt goed gebeurd.

Algemene conclusies uit dierproeven

Ook wijzen niet alleen klinische studies daarop. Hemilä schrijft dat er tot 2005 in totaal maar liefst 148 experimenten zijn gedaan waarbij proefdieren, geïnfecteerd met de meest uiteenlopende ziekteverwekkers, van bacteriën, virussen tot protozoa, vitamine C kregen toegediend. In meer dan de helft van die proeven werd een significante verbetering gevonden. Het gaat om allerlei

soorten dieren, van honden en katten tot vogels en vissen. In alle diersoorten reduceerde vitamine C de sterfte. Een illustratief voorbeeld is een experiment in 1966.¹⁴ Vijf ratten die geen vitamine C toegediend kregen, stierven nadat ze tweemaal de minimaal letale dosis tetanusgif hadden gekregen. Daarentegen bleven 25 ratten die voor of na de toediening van dezelfde dosis tetanusgif ook vitamine C kregen, allemaal leven. De proeven met cavia's zijn volgens Hemilä het meest interessant, omdat deze dieren net al mensen zelf geen vitamine C kunnen synthetiseren en ervoor afhankelijk zijn van voeding. Bij deze dieren geeft vitamine C een significant voordeel tegen onder meer *Mycobacterium tuberculosis*, β -hemolytic streptococci, *Fusobacterium necrophorum*, diphtheria toxin, *Entamoeba histolytica*, *Trypanosoma brucei* en *Candida albicans*.⁵ Hemilä concludeert dat gezien de universele respons op vitamine C bij infecties in verschillende diersoorten het voor de hand lijkt te liggen dat vitamine C ook invloed heeft op infecties bij mensen. Hij vervolgt: 'De fundamentele vraag is niet of vitamine C de vatbaarheid voor en ernst van infecties beïnvloedt. De relevante vragen zijn de volgende: welke bevolkingsgroepen zouden kunnen profiteren van hogere vitamine C-innames? Wat is de dosis-afhankelijke relatie tussen inname en het effect op infecties? Hoe verschilt het optimale niveau van inname tussen gezonde mensen en patiënten met infecties?' Hij besluit zijn review met een praktische opmerking: 'Vitamine C is veilig en kost slechts een paar centen per gram. Daarom kunnen zelfs bescheiden effecten het al waard zijn om de kans met deze vitamine te benutten.'

1. Goertzel T, Goertzel B. Linus Pauling: A life In Science and Politics. Basicbooks 1995
2. Stone I. The Healing Factor. Perigee Books 1972
3. Katan M. Het recht op een misser. Wetenschapsbijlage NRC Handelsblad 2010; 16-17
4. Douglas RM, Hemilä H, [..], Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2007; (3):CD000980
5. Hemilä H. Vitamin C and Infections. Nutrients 2017; 9(4):E339
6. Pauling L. The Significance of the Evidence about Ascorbic Acid and the Common Cold. Proc Natl Acad Sci U S A 1971; 11(68):2678-2681

7. Hemilä H. Vitamin C supplementation and common cold symptoms. Problems with inaccurate reviews. Nutrition 1996; 12:804-809
8. Karlowski TR, Chalmers TC, [..], Lynch JM. Ascorbic acid for the common cold. A prophylactic and therapeutic trial. JAMA 1975; 231:1038-1042
9. Chalmers TC. Effects of ascorbic acid on the common cold. An evaluation of the evidence. Am J Med 1975; 58:532-536
10. Dykes MHM, Meier P. Ascorbic acid and the common cold. Evaluation of its efficacy and toxicity. JAMA 1975; 231:1073-1079
11. Levine M, Conry-Cantilena C, [..], Cantilena LR. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93(8):3704-9
12. Levine M, Wang Y, [..], Morrow J. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98(17):9842-6
13. Hemilä, H. Vitamin C supplementation and common cold symptoms: Factors affecting the magnitude of the benefit. Med Hypotheses 1999; 52:171-178
14. Dey PK. Efficacy of vitamin C in counteracting tetanus toxin toxicity. Naturwissenschaften 1966; 53(12):310