

Vitamine C bij verkoudheid: ratio of religie?

Een actualisering

VEERLE E.J. JACOBS
MATTIJS E. NUMANS

Jacobs VEJ, Numans ME. Vitamine C bij verkoudheid: ratio of religie? Een actualisering. Huisarts Wet 1998;41(11):524-7.

Vraagstelling In hoeverre zijn adviezen over vitamine C bij verkoudheid rationeel, en welke aanbevelingen kunnen op dit gebied voor de huisartspraktijk worden gedaan.

Literatuur Literatuur werd opgespoord door middel van een Medline-search over de periode 1992 – april 1998. Er werden veertien publicaties gevonden, waaronder twee overzichtsartikelen; daarnaast werden tien publicaties over bijwerkingen geraadpleegd. Er waren geen nieuwe clinical trials sinds 1989. Eén overzichtsartikel behandelt de literatuur over de effectiviteit van vitamine C bij verkoudheid over de periode 1940-1989.

Resultaten Het werkingsmechanisme van vitamine C is niet volledig verklaard. Onnodig hoog doseren is niet zonder risico. Vitamine C heeft geen effect op de incidentie van verkoudheid, tenzij er sprake is van deficiënte voeding. De ernst en duur van verkoudheid worden gunstig beïnvloed door extra inname van vitamine C.

Conclusie Vooral nog lijkt iets te zeggen voor het advies om bij een verkoudheid of bij deficiënte voeding 200-400 mg/dag vitamine C in te nemen.

Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteit Utrecht, Universiteitsweg 100, 3584 CG Utrecht.
V.E.J. Jacobs, basisarts (destijds co-assistent);
dr. M.E. Numans, huisarts.
Correspondentie: dr. M.E. Numans.

Inleiding

In de huisartspraktijk wordt veel gewerkt met niet-wetenschappelijk onderbouwde adviezen.¹ Zo wordt patiënten vaak geadviseerd veel verse groente en fruit te eten of extra vitamine-C-tabletjes te nemen bij (een beginnende) verkoudheid of griep. De achterliggende gedachte is kennelijk dat vitamine C een positieve invloed heeft op de weerstand en het vermogen tot herstel, en de vatbaarheid voor ziekte doet verminderen.²

In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt de toediening van (eventueel grote) hoeveelheden vitamine C tijdens acute luchtweginfecties echter een onjuiste, irrationele behandeling genoemd.³ De vraag rijst dan ook in hoeverre wetenschappelijk aangetoond is dat vitamine C invloed zou hebben op virale infecties of, meer in het bijzonder, op verkoudheden.

In dit overzicht worden de conclusies uit de recente literatuur in huisartsgeneeskundig perspectief gezet. Uitgangspunt vormen de volgende vragen:

- Langs welke pathofysiologische mechanismen wordt vitamine C verondersteld werkzaam te zijn bij verkoudheid en in hoeverre is dat wetenschappelijk getoetst?
- Welke adviezen met betrekking tot vitamine C zijn rationeel, gegeven de resultaten van onderzoek naar de effectiviteit van vitamine C bij verkoudheid?

Literatuur

Bij onze naspeuringen bleek al snel dat met name de literatuur over het effect van vitamine C bij verkoudheid al diverse malen grondig is onderzocht, de laatste maal in 1992.⁴⁻⁷ Daarom beperken wij ons hier tot een samenvatting en actualisering van deze overzichten.

Voor beide vraagstellingen verrichtten wij een Medline-search over de periode van 1992 t/m april 1998 aan de hand van de volgende combinatie van termen: 'ascorbic acid' and 'common cold'. Dit leverde twintig treffers op, waarvan er negen werden uitgesloten: vier brieven en

vijf artikelen die buiten het kader van ons onderwerp bleken te vallen.

Voor de eerste vraagstelling werd bovendien gezocht via 'ascorbic acid' and 'adverse effects'. Dit leverde – na uitsluiting van elf brieven – nog eens tien relevante Engels- of Nederlandstalige publicaties op.

Aanvullende literatuur voor de tweede vraagstelling werd gezocht via de combinatie 'common cold' and ('prevention and control' or 'therapy'). Dit leverde drie nieuwe relevante titels op. Nieuwe clinical trials naar het effect van vitamine C op verkoudheid, gepubliceerd in de onderzochte periode, werden niet gevonden.

Pathofysiologische mechanismen

Farmacologie

Vitamine C – ascorbinezuur – wordt na orale toediening snel en vrijwel volledig geresorbeerd. Met de urine wordt het heel langzaam uit het lichaam verwijderd, voor het belangrijkste deel in de vorm van oxaalzuur. Voor het vaststellen van de dagelijkse behoefte aan vitamine C bij mensen wordt uitgegaan van de hoeveelheid die op basis van stofwisselingsonderzoek noodzakelijk is gebleken voor het handhaven van de uitwisselbare lichaamsvoorraad (bij volwassenen ongeveer 1500 mg). Uitgaande van een biologische beschikbaarheid van 80-90 procent, wordt de minimumbehoefte voor volwassenen geschat op 50-65 mg/dag. Rekening houdend met individuele variaties in de behoefte is de door de Voedingsraad aanbevolen hoeveelheid voor volwassenen op 70 mg/dag gesteld.⁸ Tijdens zwangerschap, lactatieperiode, ziekte, trauma en stress is er een verhoogde behoefte. Bovendien dalen de plasmawaarden van vitamine C onder invloed van orale anticonceptiva en roken.

In de normale dagelijkse behoefte wordt in Nederland adequaat voorzien met een normaal, evenwichtig voedingspatroon. In de literatuur bestaat geen eenduidigheid over de hoeveelheid ascorbinezuur die dagelijks nodig is om ook de

voorraad (de 'lichaamspool' van 1500 mg) onder alle omstandigheden gesaturiseerd te houden. Het is niet aannemelijk dat dit veel meer is dan 100-200 mg en het is zeker minder dan 500 mg per dag.⁹⁻¹² Een hogere dosering vermindert de efficiëntie van de absorptie; gelijktijdige inname van aspirine doet dat ook. Er bestaat een veranderlijke nierdrempel voor vitamine C en grote hoeveelheden worden uitgescheiden als de plasmawaarden ongeveer 1,5 mg/100 ml overschrijden.^{13,14}

Vitamine C heeft sterk reducerende eigenschappen en is betrokken bij een breed scala aan stofwisselingsreacties, waaronder collageensynthese, metabolisme van aminozuren, lipiden, hormonen, mycopolysacchariden en ijzer. Bij deficiëntie van ascorbinezuur treden, afhankelijk van de ernst, uiteenlopende verschijnselen op, variërend van petechiae tot 'scheurbuik', tegenwoordig een uiterst zeldzaam syndroom.

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas is ascorbinezuur nauwelijks toxisch en geeft het bij een intake tot 1,5 g per dag vrijwel geen bijwerkingen. Misselijkheid en diarree kunnen wel voorkomen. Bij een beperkte nierfunctie is er kans op acidose en bij langdurig gebruik van hoge doses kunnen uraat- en oxalaatnierenstenen optreden.³ Het wordt uit de literatuur niet duidelijk bij welke dosering deze relatie zou gelden. In een prospectief onderzoek vonden *Curhan et al.* in ieder geval geen relatie tussen inname van ascorbinezuur en nierstenen bij doseringen tot ruim 1,8 g per dag.¹⁵ *Meyers et al.* concluderen in hun review over de veiligheid van vitaminen dat zelfs een intake tot 4 g per dag zonder belangrijke bijwerkingen blijft.¹⁶

Recent werd echter in *Nature* melding gemaakt van een onderzoek waaruit blijkt dat, naast de antioxidatieve eigenschappen die aan vitamine C worden toegeschreven, ook een oxidatieve werking is gemeten bij een dosering van 500 mg per dag, waardoor beschadiging van DNA zou kunnen ontstaan. De auteurs pleiten voor voorzichtigheid bij de intake van vitamine C tegen allerlei aandoeningen, hoewel ze concluderen dat de antioxidatieve wer-

king bij doseringen onder de 500 mg voorop staat.¹⁷ Doordat bij overmatig gebruik de afbraakenzymssystemen in belangrijke mate zijn geactiveerd, kunnen na plotse-ling staken van de toediening deficiëntieverschijnselen optreden, het 'rebound'-effect.^{3,13,14}

Immunititeit

Uit experimentele studies zijn diverse effecten van vitamine C op het immuunsysteem bekend. Zo is aangetoond dat fagocyten en lymfocyten vitamine C bevatten in concentraties die oplopen tot het honderdvoudige van de concentratie in het plasma; ook leidt toediening van vitamine C tot een toename van de chemotaxis van en de fagocytose door granulocyten en macrofagen.^{6,18} Diverse auteurs beschouwen vitamine C als katalysator in de cellulaire immuunrespons.^{2,19} Het zou dan gaan om de inductie van de vertraagde T-celreactie. Deze 'delayed-type hypersensitivity'-respons blijkt af te nemen bij een intake van <20 mg vitamine C per dag.²⁰

Dit betekent echter niet zonder meer dat toevoeging van vitamine C ook een klinisch effect heeft.²¹ In een aantal 'common cold'-studies lijkt het effect van vitamine C meer te berusten op een vermindering van subjectieve klachten dan op een afname van objectieve symptomen; *Hemilä* suggereert dan ook dat toevoeging van vitamine C niet zozeer leidt tot stimulatie van het immuunsysteem, maar tot onderdrukking van schadelijke reacties die worden geluxeerd door virale infecties, en het voorkomen van een daling van de vitamine-C-spiegel tijdens de verkoudheidsepisode.⁶

Dit wordt bevestigd door *Khaw et al.*, die vonden dat vitamine C niet preventief lijkt te werken tegen respiratoire infectie, maar eerder modulerend in de biologische respons, met als resultaat een minder ernstige infectie. Zij noemen een afname van de ascorbaatconcentratie eerder het gevolg dan de oorzaak van de biologische respons op infectie. Zo zou de verandering van de vitamine-C-concentratie tijdens ziekte verschillende oorzaken kunnen hebben, zoals een ziektegerelateerde depletie, een beschadiging van het recycle-

mechanisme of een combinatie van beide.²²

Het mechanisme blijft zowel in gezond als in ziek weefsel onopgehelderd. In ieder geval is een eventuele immunoprotectieve werking deels afhankelijk van de antioxidatieve eigenschappen van vitamine C.²³

Het effect van vitamine C bij verkoudheid

Adviezen over vitamine C worden gegeven ter preventie van verkoudheid en ter vermindering van de klachten bij verkoudheid. *Kleijnen et al.* vonden veel onderzoek naar het verband tussen vitamine C en verkoudheid, maar vooral de oudere studies bleken te worden gekenmerkt door methodologische tekortkomingen (met name het ontbreken van een adequate randomisatie en blindering). De conclusie uit de elf geselecteerde beste studies was dat vitamine C als profylaxe geen werking uitoefent, maar dat de toediening van vitamine C als therapeuticum nuttig kan zijn. Een positief effect van circa 10 procent op de ernst en de duur van verkoudheden lijkt aannemelijk. Landelijk gezien zou een eventueel te behalen halve dag winst op de ziekteduur bij een hoge incidentie van verkoudheid per jaar toch interessant zijn.⁵

Later uitgevoerde placebogecontroleerde studies bevestigden dat vitamine C de symptomen van verkoudheid kan verlichten.^{6,7,24,25} *Hemilä* verklaart deze positieve werking uit de genoemde antioxidatieve eigenschappen van vitamine C. Tijdens een infectie worden de fagocyterende leukocyten geactiveerd en produceren zij oxidatieve stoffen die vrijkomen uit de cel. Door de reactie van vitamine C met deze oxidanten wordt de ontstekingsreactie verminderd.⁶ Maar ook de antihistaminerge werking door de non-enzymatische reactie tussen vitamine C en histamine en de effecten van vitamine C op de chemotaxis van leukocyten zouden een rol kunnen spelen bij verkoudheid.¹⁰

Conclusies aangaande de optimale dosis voor 'behandeling' en de klinische relevantie daarvan zijn niet eenvoudig. De 'recommended daily amount' (RDA) van

70 mg/dag is gebaseerd op de dosis die nodig is om scheidingsbuik te voorkomen en gaat niet uit van studies waarin de optimale dosis voor de andere effecten van vitamine C is onderzocht. *Hemilä* concludeert dat bij verkoudheid vitamine C van belang is, ook als er geen deficiëntieverschijnselen zijn, en dat de intake die wordt verkregen uit een normaal dieet, onder verschillende ziekte-omstandigheden onvoldoende kan zijn voor optimaal functioneren. In een latere review concludeert *Hemilä* dat minimaal 1 gram vitamine C per dag bij verkoudheid een duidelijke vermindering in de duur van de verkoudheid of een verbetering van de symptomen geeft, maar de vatbaarheid niet beïnvloedt.⁷ De hardnekkige weerstand die tegen deze bevindingen bestaat, zou kunnen berusten op een grote kwantitatieve variatie in de resultaten en onvolledig begrepen fysiologische mechanismen.^{26,27}

In zijn laatste onderzoek gaat *Hemilä* in op de hypothese dat de intake van vitamine C effect zou hebben op de vatbaarheid voor verkoudheid bij specifieke populaties. Hiervoor selecteerde hij een aantal Britse studies waarbij een lage initiële vitamine-C-status verondersteld mag worden.²⁸ Hij concludeert andermaal dat er geen bewijs is dat hoge doses vitamine C de incidentie van verkoudheid in een normale populatie verminderen. Wel zou de intake van vitamine C een fysiologisch effect hebben op de vatbaarheid voor verkoudheid bij bepaalde groepen, want de resultaten laten leeftijds- en geslachtsafhankelijke verschillen zien. Definitieve conclusies zijn echter ook hier niet goed mogelijk. Het zou kunnen gaan om de correctie van een deficiëntie die de vatbaarheid voor verkoudheid gunstig beïnvloedt. Hij stelt dat voor de aanbevelingen aangaande een optimale intake van vitamine C niet alleen de criteria voor scheidingsbuik moeten gelden, omdat hogere doses op de langere termijn mogelijk beter zijn.¹⁸

Beschouwing

In het algemeen kan worden geconcludeerd dat er voldoende aanwijzingen zijn

dat de fysiologische effecten van vitamine C zich niet beperken tot de preventie van scheidingsbuik. Hoewel nog niet alle vragen over het effect van vitamine C op verkoudheid zijn beantwoord, lijkt een rationele benadering door de huisarts haalbaar.

Over het werkingsmechanisme van vitamine C is nog niet alles bekend. Op basis van nu bekende gegevens over farmacologie en immuniteit, lijkt er vooral sprake van antioxidatieve werking, waardoor subjectieve ziekteverschijnselen verminderen op basis van een beperking van de schade door ontsteking. Hoewel overdosering jarenlang niet mogelijk werd geacht, is inmiddels twijfel gerezen of langdurige dosering van meer dan 500 mg per dag niet toch ongewenste bijwerkingen zou kunnen geven.

Consumptie van extra vitamine C heeft geen effect op de incidentie van verkoudheid in de gemiddelde populatie van een huisartspraktijk in Nederland, tenzij er sprake is van deficiënte voeding. Een gericht advies van de huisarts tot extra inname van vitamine C ter voorkoming van deficiënties bij risicogroepen is dus rationeel, zeker als men bedenkt dat voor het instandhouden van de basisvoorraad, ook bij kinderen, in normale omstandigheden al twee sinaasappels per dag nodig zijn.

Extra vitamine-C-inname in geval van verkoudheid kan wel een gunstige invloed hebben op de subjectief ervaren ernst en mogelijk ook op de duur van de verkoudheidsverschijnselen. Hoewel interventiestudies meestal hebben plaatsgevonden met 1000 mg vitamine C per dag, lijkt op farmacologische gronden een additioneel effect boven 500 mg per dag niet aanneemelijk. Het is daarnaast zeker mogelijk dat extra inname van vitamine C leidt tot het aanvullen van tevoren niet bekende deficiënties in de lichaamsvoorraad, en dat het effect mede daaruit verklaard moet worden.

Om tot gefundeerde uitspraken over doseringen te komen, is verder onderzoek noodzakelijk. Toch lijken enkele aanbevelingen op dit moment niet voorbarig. Zowel ter preventie van verkoudheid bij 'risi-

cogroepen', als ter vermindering van symptomen bij personen die verkouden zijn, zou – afhankelijk van de kwaliteit van de dagelijkse voeding – kunnen worden volstaan met doses die de 200 tot 400 mg per dag niet te boven gaan. Binnen deze marges mag, rekening houdend met individuele variatie, een effect verwacht worden zonder dat toxiciteit optreedt. Inname van 200 mg per dag (circa 4 sinaasappels) zou met adequate voeding mogelijk moeten zijn. Kosten en praktische overwegingen kunnen een argument vormen om tot inname van 2-4 tabletjes met 50 mg ascorbinezuur extra per dag over te gaan.

In dit tijdschrift is eerder betoogd dat men aan een advies dat de zelfzorg stimuleert en dat aanzet tot gezonde voeding, een specifieke genezingsbevorderende werking kan toekennen, zelfs als de specifieke werkzaamheid van dat advies betwijfeld moet worden.²⁹ In dit licht bezien is stimulering tot dagelijkse consumptie van ruime hoeveelheden verse groenten en fruit het meest zinvolle advies van dit moment, omdat het gebruik daarvan in veel bredere zin samenhangt met gezondheid, terwijl daarmee tegelijkertijd wordt voorzien in extra vitamine C.

Literatuur

- 1 Meijman FJ. Halve waarheden: semi- en pseudo-wetenschappelijke therapeutische wijsheden van huisartsen. *Huisarts Wet* 1996;39:61-8.
- 2 Farmacotherapeutisch kompas 1997. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1997. p. 903.
- 3 Pauling L. How to live longer and feel better. New York: Freeman, 1986.
- 4 Knipschild P. Systematic reviews. Some examples. *BMJ* 1994;309:719-21.
- 5 Kleijnen J, Ter Riet G, Knipschild PG. Vitamine C en verkoudheid; overzicht van een megadosis literatuur. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:1532-5.
- 6 Hemilä H. Vitamin C and the common cold. *Br J Nutr* 1992;67:3-16.
- 7 Hemilä H. Does vitamin C alleviate the symptoms of the common cold? A review of current evidence. *Scand J Inf Dis* 1994;26:1-6.
- 8 Aanbevolen hoeveelheden energie en voedingsstoffen. Nederlandse voedingsmiddelen tabel 1990. 37e druk. Voorlichtingsbureau voor voeding. p. 46.
- 9 Jakob RA, Skala JH, Amaye ST. Biochemical indices of human vitamin C status. *Am J Clin Nutr* 1987;46:818-26.

- 10 Leon FE, Zaninovic V. Vitamin C (ascorbic acid): new roles, new requirements? *Nutr Rev* 1993;51:313-28.
- 11 Sauberlich HE. Pharmacology of vitamin C. *Ann Rev Nutr* 1994;14:371-91.
- 12 Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3704-9.
- 13 Informatorium medicamentorum 1994. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 1994. p. 1132.
- 14 Goodman and Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics 9th edition. New York, etc: Hardman, 1996. p. 1570.
- 15 Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of the intake of vitamin C and B6, and the risk of kidney stones in men. *J Urol* 1996;155:1847-51.
- 16 Meyers DG, Maloley PA, Weeks D. Safety of antioxidant vitamins; review. *Arch Intern Med* 1996;156:925-35.
- 17 Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, et al. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature* 1998;392:559.
- 18 Hemilä H. Vitamin c intake and susceptibility to the common cold. *Brit J Nutr* 1997;77:59-72.
- 19 Hanck AB. Vitamin C: new clinical applications in immunology, lipid metabolism and cancer. *Int J Vitam Nutr Res* 1982: suppl; no 23.
- 20 Weber P, Bendich A, Schalch W. Vitamin C and human health; a review of recent data relevant to human requirements. *Int J Vitam Nutr Res* 1996; 66:19-30.
- 21 Chavance M, Herbeth B, Lemoine A, Zhu BP. Does multivitamin supplementation prevent infections in healthy elderly subjects? A controlled trial. *Int J Vitam Nutr Res* 1993;63:11-6.
- 22 Khaw KT, Woodhouse P. Interrelation of vitamin C, infection, haemostatic factors and cardiovascular disease. *BMJ* 1995;310:1559-63.
- 23 Bode AM. Metabolism of vitamin C in health and disease. *Adv Pharmacol* 1997;38:21-47.
- 24 Hemilä H, Herman ZS. Vitamin C and the common cold. A retrospective analysis of chalmers' review. *J Am Coll Nutr* 1995;14:116-23.
- 25 Hemilä H. Vitamin c supplementation and common cold symptoms: problems with inaccurate reviews. *Nutrition* 1996;12:804-9.
- 26 Hemilä H. Vitamin C, the placebo effect, and the common cold: a case study of how preconceptions influence the analysis of results. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1079-84; discussion 1085, 1087.
- 27 Saroea HG. Common colds. Causes, potential cures and treatment. *Can Fam Physician* 1993; 39:2215-20.
- 28 Darke SJ, Disselduff MM, Try GP. Frequency distributions of mean daily intakes of food energy and selected nutrients obtained during nutrition surveys of different groups of people in Great Britain between 1968 and 1971. *Br J Nutr* 1980;44:243-52.
- 29 Meijman FJ. Halve waarheden: kaf of koren? *Huisarts Wet* 1997;40:93-4.

Abstract

Jacobs VEJ, Numans ME. Vitamin C and common cold in general practice. An update. *Huisarts Wet* 1998;41(11):524-7.

Aim To rationalize general practice advises on vitamin C use in case of prevention or treatment of common colds.

Literature We performed a Medline literature search for the publication years 1992 to april 1998. We found 12 new relevant publications, 2 reviews on pathological effects, and 10 publications on side-effects. Since 1989 no clinical trial has been reported. One systematic review published in 1989, concerning clinical trials of vitamine C in common cold published between 1940 and 1989, has been used to study the clinical effect.

Results The farmacologic effect of vitamin C in common cold has not been unraveled completely. Unnecessary overdosing does not seem to be harmless. Vitamin C has no effect on the incidence of common cold, unless there is dietary deficiency. Vitamin C shortens common cold episodes and reduces complaints.

Conclusion We conclude that GPs might rationally advise a daily dose of 200-400 mg of ascorbic acid in case of common cold or dietary deficiency.

Correspondence Dr. M.E. Numans, Department of General Practice, University of Utrecht, PO Box 80045, 3508 TA Utrecht, The Netherlands.