

# Højdosis vitamin C som middel mod fremskreden prostatakræft – forældet tankespind eller fornyede muligheder?

Tilskud af vitaminer og mineraler, oftest i store doser, har altid været populære, både som behandling og forebyggelse.

I denne artikel gennemgås kort historien bag brug af intravenøs vitamin C som lægemiddel indenfor pallierende (lindrende) kræftbehandling, resultater fra forsøg på celler, dyr og mennesker og et kig på de medicinske forsøg, som for nyligt er blevet lanceret.

Af læge, klinisk assistent Martin Højgaard og overlæge, dr. med. Kári J. Mikines, Urologisk Afdeling, Herlev Hospital

Fotos: Martin Højgaard

## Egenskaber

Vitamin C, også kaldet askorbinsyre, er en naturligt forekommende antioxidant, som mennesket ikke selv kan producere og derfor skal have tilført fra kosten. Stoffet findes specielt i citrusfrugter og



friske grøntsager og er på sin rene form et gullig-hvidt pulver. Stoffet fremstilles industrielt og bruges i stor stil som



### Sæk indeholdende 25 kg industrielt fremstillet vitamin C

menligning. Desuden var de behandlede patienter en pose blandede bolsjer med 14 vidt forskellige typer af kræft, primært dog mave-tarm kræft og brystkræft.

I årene efter blev der udført to store og metodemæssigt langt mere korrekte studier ved Creagan og Moertel (randomiserede, dobbelt blinde) i USA, hvor i alt ca. 160 kræftpatienter fik vitamin C tilskud som tablet og ca. 165 fik placebobehandling. Disse studier viste absolut ingen forskel på de to grupper, hvad angik overlevelsestid eller tid til sygdomsforværring. Dette medførte naturligt nok, at fagkondskaben afskrev behandlingen som et tanke-spind.

Op gennem 1980erne og 90erne fortsatte enkelte private klinikker med behandlingen til trods for den manglende dokumentation, og specielt i USA var interessen fortsat til stede. Argumentet for at fortsætte behandlingen var, at de to typer af studier (Cameron vs. Creagan) ikke var udført under sammenlignelige omstændigheder. Vitamin C givet som infusion i blodbanen giver helt andre

tilsætningsmiddel i fødevarer og som kosttilskud.

Vitamin C indgår i bindevævsdannelse, og er en af de vigtigste antioxidanter, som beskytter celler, arvemateriale og proteiner i kroppen mod beskadigelse fra frie radikaler. Beskadigelse af specielt arvemateriale (DNA) kan føre til mutationer og kræft. Megadoser (doser over 1 gram/dag) har i mange år været markedsført som sundhedsfremmende, specielt mod infektioner, men også med postulat om en generel styrkelse af immunforsvar og helbred.

### Historien om vitamin C i cancerbehandling

I starten af 1970erne skabte et skotsk hospital opmærksomhed indenfor behandlingen af fremskreden kræft. Lægerne Cameron og Campbell havde beskæftiget sig med vitamin C siden 1960erne og behandlede terminalt syge patienter med stoffet først i 1970erne, godt hjulpet på vej af samarbejdet med Nobelprisvinderen Linus Pauling. De behandlede et bredt udsnit af terminalt syge patienter (100 i alt i det største studie) med vidt forskellige kræftsygdomme

spændende fra kræft i bugspytkirtlen til lungekræft.

De blev behandlet med flere ugentlige infusioner direkte i blodbanen med 10 gram vitamin C. Til sammenligning er det daglige anbefalede indtag af vitamin C på 75 milligram.

Resultaterne var imponerende. Selv om alle de terminalt syge kræftpatienter døde, så forlængede behandlingen med de hyppige vitamin C indsprøjtninger patienternes liv væsentligt i forhold til andre, ikke behandlede patienter.

Det blev pointeret, at behandlingen udelukkende blev givet som lindrende behandling, og alle de behandlede patienter døde i sidste ende af deres kræftsygdom.

Kritikken af studierne var hård, først og fremmest fordi der ikke var nogen egentlig kontrolgruppe, dvs. ingen patienter i forsøget modtog placebo (virkningsløs) behandling. Man havde i stedet udvalgt en såkaldt "matchet kontrolgruppe" på 1.000 patienter, der ikke havde modtaget behandlingen. Denne "matchede kontrolgruppe" bestod af andre kræftpatienter, som lignede de behandlede, men som først efterfølgende blev valgt ud til sam-

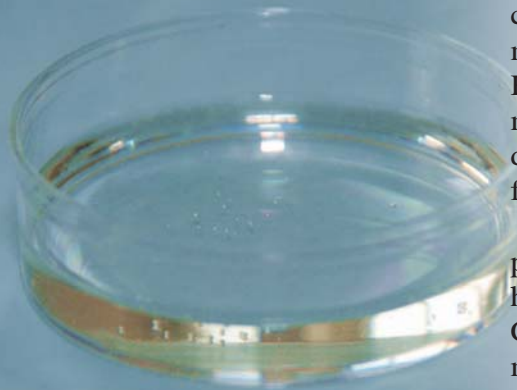


Vitamin C givet direkte i blodbanen giver højere koncentrationer af stoffet i vævet

koncentrationer af stoffet i kræftcellerne, end hvis det indtages som tablet.

### Fornyet interesse

Netop koncentrationen af vitamin C skulle vise sig at være interessant, idet flere studier på kræftceller, herunder prostatakæftceller, tydede på, at vitamin C i tilpas stor koncentration faktisk kunne slå kræftceller ihjel. Tilmed syntes de normale celler at være uberørte af den samme vitamin C koncentration. Disse celleforsøg sparkede i begyndelsen af det nye årtusinde fornyet liv i den videnskabelige interesse for stoffet. I 2008 kom så det første dyreforsøg,



**Cellekulturer med bl.a. prostatakræftceller har vist sig følsomme overfor høje koncentrationer af vitamin C**

hvor kræftsvulster i mus blev mindre efter behandling med indsprøjtning af vitamin C i bughulen på disse dyr.

### Mulige virkningsmekanismer

Hvorfor store doser af vitamin C der angiveligt virker toksisk (dræbende) på kræftceller og ikke på almindelige celler er ikke tilbunds gående belyst. Groft sagt findes der 3

hypoteser, som ikke nødvendigvis udelukker hinanden.

Den mest velundersøgte hypotese er pro-oxidanthypotesen. Vitamin C fungerer som en antioxidant, der beskytter vores arvemateriale (DNA), proteiner og cellemembraner mod skader fra de frie radikaler i vores krop. Hypotesen er, at hvis vitamin C findes i tilstrækkeligt store koncentrationer, kun opnåelige ved infusion af stoffet, kan vitamin C fungere som en pro-oxidant, dvs. stoffet kan faktisk oxidere (ilte) stoffer. Oxidationen kan danne  $H_2O_2$  (brintoverilte) inde i cellerne.  $H_2O_2$  er ekstremt celledødelig og medfører celledød, hvis det ikke elimineres med det samme. Under normale omstændigheder kan kroppens celler vha. enzymet *katalase* med det samme omdanne  $H_2O_2$  til ilt og vand. Men mange kræftceller mangler dette enzym, hvorfor de er følsomme overfor  $H_2O_2$ .

En anden hypotese går på, at cellens jernoptag kan hæmmes ved høje vitamin C koncentrationer, hvilket medfører væksthæmning af celler med stort jernoptag, typisk kræftceller. Slutteligt menes en høj vitamin C dosis at kunne starte apoptose (programmeret celledød) i celler i vækst. Dette sker muligvis pga. samspil mellem oxidations/redox ubalance i cellen forårsaget af vitamin C og den kaspase-uafhængige apoptose. Denne mekanisme er observeret i forbindelse med supplerende kemoterapi udført på patienter med kræft i bugspytkirtlen.

Sekundært er der spekuleret i, om der ved fremskreden kræftsygdom frigøres store mængder frie radikaler med efterfølgende forøget vævs-

skade. Denne vævsskade kan muligvis imødegås ved store doser vitamin C og på den måde virke livsforlængende.

### Hvad siger videnskaben i dag?

Gennem 1990'erne har der kun været publiceret få studier omhandlende effekten af vitamin C på mennesker med kræft, og alle de publicerede studier har karakter af at være enkeltstående tilfælde, som ikke har modtaget behandlingen i forbindelse med et planlagt videnskabeligt studie.

De senere år har specielt en amerikansk forskergruppe under Mark Levine banet vejen for flere forsøg på mennesker. For at kunne bruge stoffet i kontrollerede undersøgelser kræves en mere systematisk viden om bivirkninger, sammenhæng mellem indgivet mængde vitamin C og den opnåede koncentration i blodet og udskillelsen af stoffet via nyrerne. Denne viden synes nu at være på plads, og der er opstartet adskillige større forsøg med stoffet på kræftpatienter.

Nogle af de nuværende og kommende studier undersøger udelukkende vitamin C, mens andre studier opererer med vitamin C i kombination med andre stoffer, typisk kemoterapi. Formålet med kombinationsbehandlingen er at gøre kræftcellerne mere sårbare overfor kemoterapien.

### Virker vitamin C behandling mod kræft?

Endnu er vores viden om vitamin C's virkning på kræftpatienter ret begrænset. Stoffet har været givet, og gives til stadighed, i mange private klinikker i Danmark og i udlandet til et bredt udvalg af kræftpatienter. Der gives ofte



store doser, op til 100 gram ad gangen. Behandlingen er populær, da bivirkningerne i langt de fleste tilfælde begrænser sig til kvalme, væskeophobning, hovedpine og gener ved indstiksstedet. Der er i sjældne tilfælde set jernophobning, nyresvigt og nyrestensdannelse, men samlet set er bivirkningerne meget færre end ved konventionel kemoterapi. Samtidigt er der, om end ikke decideret videnskabeligt belæg, så i det mindste indikationer fra celle- og dyrestudier på, at behandlingen måske kan virke livsforlængende på nogle patienter. Erfaringsmæssigt er der dog ofte meget stor forskel på celle- og dyrestudier, og den virkelighed der observeres ved behandlingen af kræftpatienter. De foreløbige resultater på området er dog så interessante, at yderligere undersøgelser af vitamin C's effekt på kræftpatienter er blevet iværksat.

Men indtil videre må dokumentationen for denne behandling siges ikke at være til stede, da der ikke foreligger store, randomiserede studier, som viser, at stoffet rent faktisk kan forlænge levetiden for kræftpatienter. Bivirkningerne hos ældre, svækkede kræftpatienter kan muligvis også være andre, flere og

sværere, end de, der er observeret hos de yngre, raske forsøgspersoner, som hidtil er blevet systematisk undersøgt. Endeligt er der stor forskel på de forskellige typer af kræft, og hvis der viser sig at være en gunstig effekt af vitamin C, vil dette ikke nødvendigvis gælde alle typer af kræft.

[Se tabellen nederst på siden]

### Hvilke studier er i gang og på vej?

Som det kan ses af tabel 1, er der endnu kun små og mellemstore studier i gang for nuværende, og al behandling med vitamin C, enten som monoterapi eller i kombination med kemoterapi må betragtes som eksperimentel. Specielt er litteraturen omhandlerende vitamin C terapi til menneskelig prostatakræft særdeles begrænset; det begrænser sig til et par patienter i de tidlige studier fra 1970'erne, mens der er en del studier på prostataceller, men ingen på dyremodeller for prostatakræft.

I Danmark er der dog en del patienter med fremskreden prostatakræft, som modtager behandlingen i privat regi. Dette er bedømt ud fra vores erfaringer med vores patienter og kommunikationen med de private danske udbydere af intravenøs vitamin C behand-

ling. Vi er ikke bekendt med, at nogle i Danmark skulle have haft alvorlige bivirkninger af behandlingen. På den anden side har behandlingerne været givet sporadisk og ikke som del af et studie, hvorfor vi ikke kan udtale os om effekten af behandlingen.

### Første kliniske forsøg i Europa med vitamin C mod fremskreden prostatakræft

Vi iværksætter en større undersøgelse af effekterne af vitamin C på fremskreden prostatakræft (kastrationsresistent sygdom) på Herlev Hospital i 2010, for at undersøge, hvad der sker i sygdomsprocessen, når der gives vitamin C som intravenøs behandling. Forsøget kommer til at inkludere 80 forsøgspersoner med prostatakræft og løber i foreløbigt 2 år.

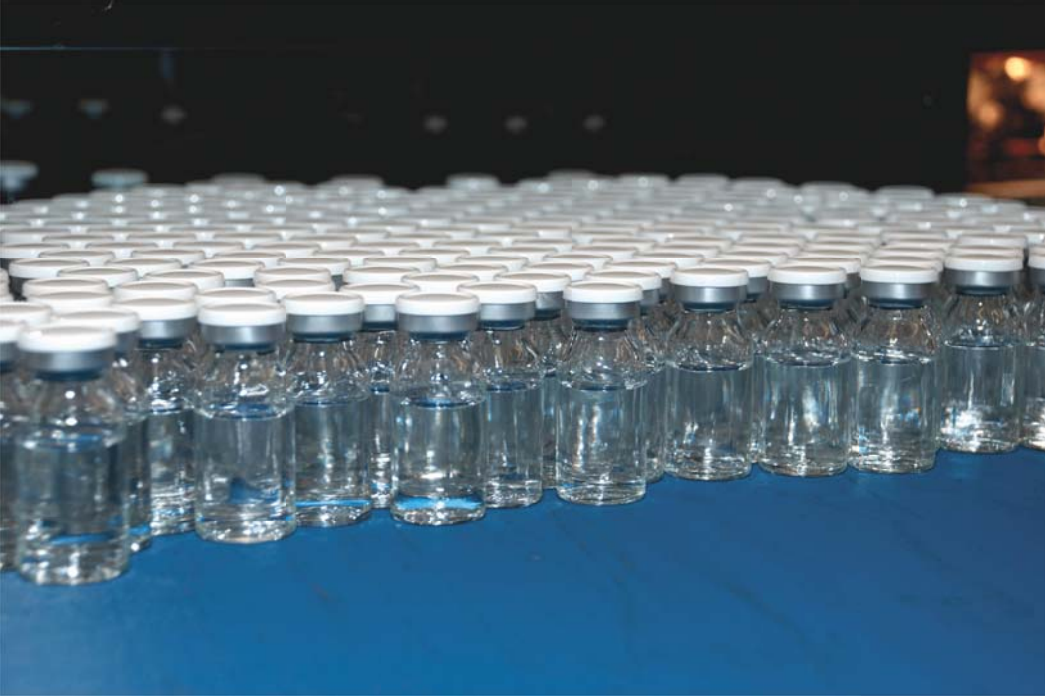
Samtlige videnskabelige undersøgelser er stadig i de tidligere faser, og selv om behandlingen gennem mange år har været udbudt i privat regi, mangler den fornødne dokumentation (randomiserede, blindede studier) for behandlingens livsforlængende virkning.

Der er 10-15 studier i gang eller undervejs i USA med vitamin C som palliativt middel mod kræft; fortrinsvist

Sted	Type af kræft	Antal personer	Type behandling	Status	Fase	Randomiseret
Illinois, USA	alle solide	18	monoterapi	rekrutterer	I	nej
Philadelphia, USA	bugspytkirtel	9-18	kombination med kemo	rekrutterer	I	nej
Iowa, USA	bugspytkirtel	15	kombination med kemo	rekrutterer	I	nej
Quebec, Canada	alle typer, non-Hodgkin	24	kombination med kemo	rekrutterer	II	nej
Philadelphia, USA	lymfom	20	monoterapi	rekrutterer	II	nej
Herlev, Danmark	prostatakræft	80	monoterapi	afventer	II	nej

Tabel 1: Oversigt over pågående og kommende forsøg med vitamin C til behandling af kræft.

Desuden er der pt. i USA 10-12 forsøg, hvor vitamin C infusioner gives sammen med kemoterapi (arsentrioxid eller melphalan) som kombinationsbehandling mod flere forskellige typer kræft i blod og bloddannende organer.



Forsøgsmedicinen fremstilles af Region Hovedstadens Apotek i Herlev

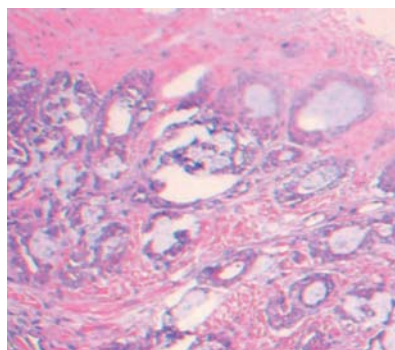
undersøges effekten på kræft i bugspytkirtel samt blod og bloddannende organer.

På Herlev Hospital har vi valgt at opstarte et klinisk forsøg for at undersøge effekten af vitamin C behandling på fremskreden prostatakræft – når hormonbehandlingen svigter. Forsøget er, som det fremgår af ovenstående, ikke det første af sin slags. Det er derimod det første forsøg, som specifikt undersøger, hvorledes prostatakræft reagerer på infusioner med højdosis vitamin C.

Studiet er et såkaldt fase II studie, hvilket vil sige, at det har til formål at afdække virkning af stoffet og fortsat indsamle data om bivirkninger, i begge tilfælde på udvalgte patienter.

### Formål med forsøget

Forsøget skal undersøge virkningen af ugentlige infusioner (indsprøjtninger) af 5-20 gram vitamin C i forsøgspersoner med prostatakræft, hvor kastrationsbehandlingen (enten medicinsk eller kirurgisk) har svigtet, dvs. at patienten har stigende PSA. Dette kaldes kastrationsresistent prostatakræft. Primært un-



Prostatakræft-celler fra patient med udbredt prostatakræft. Disse kræftceller isoleres til genetisk analyse.

dersøges effekten på niveauet af PSA (prostata-specifikt antigen) før og efter behandlingen. Da prostatakræft i høj grad spreder sig til skelettet, måles aktiviteten i skelettet før, under og efter behandlingen ved bl.a. knoglescintigram og en række biokemiske markører.

En vigtig del af projektet er en analyse af ændringer i arvematerialet (genekspression) på vævsprøver fra prostata. Vi ved endnu ikke, hvordan kræftceller i mennesker reagerer på høje doser med vitamin C, men ved at udtage vævsprøver fra prostata før og efter behandlingen, kan

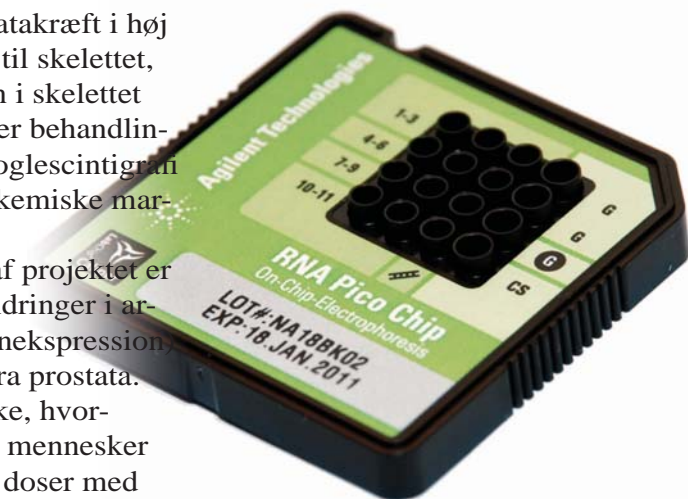
udviklingen i genekspressionen følges.

De ledsagende undersøgelser i forsøget (blodprøver, urinprøver, vævsprøver og knoglescintigrafi) skal forsøge at afdække, hvilke processer i den menneskelige krop, og i særdeleshed i prostatakræftcellerne, C vitamin behandlingen påvirker, da dette er stort set ukendt område i dag.

Forsøgsdeltagerne skal som led i forsøget modtage en ugentlig infusion med 5-20 gram vitamin C direkte i blodbanen i 12-20 uger. Der er planlagt deltagelse af 80 forsøgspersoner med tidlig kastrationsresistent prostatakræft, hvilket gør forsøget til det største forsøg af sin art i verden.

Forsøget foregår på Herlev Hospital, Urologisk Afdeling, med Klinisk Farmakologisk Afdeling, Rigshospitalet og Institut for Veterinær Patobiologi, Life, Københavns Universitet som samarbejdspartnere.

Forsøget er blevet muligt i kraft af en større donation fra Kirsten og Freddy Johansens Fond.



Chipbaserede systemer anvendes til analyse af arvemateriale