

Den Heuvel 62
6881 VE Velp

Tel (026) 3 512 512
info@hersenletsel.nl

www.hersenletsel.nl



Velp, 04-01-2021

Van: Monique Lindhout, directeur Hersenletsel.nl
Den Heuvel 62, 6881 VE Velp
Idelette Nutma, Sepsis en daarna, patiëntenplatform
Taco Scheltemastraat 18, 2597 CP Den Haag

Aan: Adviespanel Innovatieve behandelingen

Betreft: vitamine C therapie bij COVID-19

- *Schade voorkomen, niet afwachten* -

Geachte leden van het Adviespanel Innovatieve behandelingen,

Graag vragen wij uw aandacht voor het belang van versnelde toepassing van vitamine C therapie ter voorkoming van (orgaan)schade bij COVID-19 patiënten. De rol van vitamine C is voldoende onderbouwd en gerechtvaardigd. Ernstig zieke COVID-19 patiënten, zo is aangetoond, hebben een tekort aan dit belangrijke micronutriënt waardoor zij een ongelijke strijd voeren tegen deze ernstige infectie. Zoals ook ten aanzien van vitamine D is gebleken en door meerdere hoogleraren en in de media onlangs werd onderstreept, houdt een tekort bij COVID-19 patiënten een groter risico op een ernstig beloop in, terwijl toediening juist in alle onderzoeken veilig is gebleken. In deze situatie kan 'afwachten tot volledig bewijs is verkregen' de herstelkansen van huidige en toekomstige patiënten ernstig in de weg staan. De recente publicaties en de klinische expertise van de artsen die ons de sleutel hebben verschaft tot de effectiviteit van deze therapie (nl. door middel van zeer snelle en voldoende toediening), tonen ons niet alleen een wenkend maar ook een beproefd perspectief. Gezien de urgentie is het zaak om deze veilige therapie, die de impact van COVID-19 op korte en lange termijn kan verlichten, zo snel mogelijk meer ruimte te geven.

Wij lichten dit hieronder graag verder toe.

Wij attenderen u daarbij nadrukkelijk op de dit najaar verschenen publicaties over de rol van vitamine C bij de bestrijding van COVID-19. Het eerdere onderzoek naar vitamine C bij de preventie en behandeling van pneumonie en sepsis heeft een belangrijke basis gelegd voor vertaling naar de situatie van patiënten met COVID-19. Juist met het oog op het feit dat sommige RCT's de resultaten van de fase I studie van Fowler¹ niet lijken te reproduceren, terwijl daarentegen andere RCT's en de klinische praktijk van de FLCCC een positieve realiteit laten zien, is een betere bestudering van de details van groot belang.

Vitamine C in de strijd tegen COVID-19

Eind oktober werd het artikel van Carr en Rowe gepubliceerd, getiteld: "The Emerging Role of Vitamin C in the Prevention and Treatment of COVID-19"² Daarin geven de auteurs een helder overzicht van de eigenschappen van vitamine C en de resultaten tot nu toe. Vitamine C kan bij patiënten met pneumonie de ernst en duur van het ziektebeeld verminderen. Een Chinees onderzoek (nog onder 'peer review')³ dat voortijdig moest stoppen omdat het aantal IC opnames van patiënten met COVID-19 terugliep, liet een significant effect op de IC-mortaliteit zien in de meer ernstig zieke patiënten (baseline SOFA score van ≥ 3). Ofschoon deze trial geen vermindering van het aantal beademingsdagen of dagen met vasopressie-behandeling liet zien, verbeterde de oxygenatie en liet de IL-6 in de interventiegroep een significante daling zien op dag 7.

Daarnaast is het een gegeven dat kritiek zieke patiënten intraveneuze doseringen in grammen nodig hebben om hun 'vitamine C-plasma-level' te normaliseren. Uit de basiswetenschappen en een grote hoeveelheid onderzoek is bekend dat vitamine C o.a. de afweer van witte bloedcellen die het virus moeten opruimen versterkt, de ontstekingsreactie in de long vermindert en zuurstofradicalen wegvangt. Zuurstofradicalen spelen een rol in de afweer maar worden bij een heftige infectie in overmaat geproduceerd en richten dan schade aan in de long en andere organen. Vitamine C vangt ze weg en wordt vervolgens gerecycled. Het blijkt nu dat het vitamine C-niveau bij sepsis ernstig verlaagd is. De behoefte is groot en de recycling schiet tekort.⁴

⁵ Gevolg is dat vitamine C niet kan doen wat het zou kunnen doen; die beschermende, essentiële rol vervullen in het bijsturen van de 'pathway' die bij een virale sepsis (zoals een ernstige COVID-19-infectie aangemerkt kan worden)⁶ leidt tot het falen van organen waardoor intensive care behandeling nodig is. Een tijdige, adjuvante behandeling met een hoge dosering Vitamine C via het infuus kan de schade in de long beperken en het herstel van de patiënt bevorderen. Carr en Rowe geven in hun artikel, op pagina 5, een overzicht van alle lopende onderzoeken op dit moment. Zij besluiten het artikel met deze veelzeggende woorden: "Optimization of the intervention protocols in future trials, e.g., earlier and sustained administration, is warranted to potentially improve its efficacy. Due to the excellent safety profile, low cost, and potential for rapid upscaling of production, administration of vitamin C to patients with hypovitaminosis C and severe respiratory infections, e.g., COVID-19, appears warranted."² Carr publiceerde eerder al een studie waaruit bleek dat er bij kritiek zieke patiënten, ondanks intraveneuze voeding, sprake is van een sterk verlaagd vitamine C niveau⁷. Dit werd recent door Chiscano-Camón et al. in een andere publicatie onderstreept, specifiek wat betreft COVID-19 patiënten.⁸

De voorwaarden voor de effectiviteit van vitamine C therapie

Vitamine C speelt een centrale rol in de 'metabole resuscitatie van de patiënt', bij **vroege toediening en hoge dosering en voldoende duur**. Dit is beschreven in vele wetenschappelijke publicaties (zie de review van Holford et al.)⁹, door de artsen die hier positieve resultaten mee boeken in de praktijk (zie o.a. de FLCCC)¹⁰ en, in verschillende accenten, in diverse studies zoals de CITRIS-ALI trial¹¹ (die achteraf positief werd bijgesteld)¹², de ORANGES trial¹³, het onderzoek van Long et al.¹⁴ (dat het belang van tijdige toediening, op één lijn met de sepsis-bundel, bij septische shock liet zien) en het recente Chinese onderzoek³. Het is zeer plausibel dat het effect van vitamine C in een aantal RCT's niet naar voren komt omdat de voorwaarden voor een maximaal effect van vitamine C niet of onvoldoende aanwezig zijn. Het 'time-critical' aspect verdient meer aandacht. Vitamine C, een stof die we van nature nodig hebben maar niet zelf aanmaken, heeft vele essentiële functies en fungeert ook als stress-hormoon (zoals ook Holford et al. beschrijven in hun recente artikel, getiteld: Vitamin C—An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19)⁹.

Bestrijding van een virale infectie zonder de **tijdige** ondersteuning van deze stof is een ongelijke strijd. En dat snelheid geboden is, wordt niet alleen in bovengenoemd artikel van Long et al.¹⁴ onderstreept maar ook in de praktijk van de FLCCC.¹⁰ Ook de duur van de therapie is een belangrijk aspect. De Grooth et al. concluderen in hun studie, getiteld *Vitamin C Pharmacokinetics in Critically Ill Patients* (gepubliceerd in Chest in 2018)¹⁵ dat "Sustained therapy is needed to prevent hypovitaminosis." Daarover zeggen Holford et al. in het bovengenoemde artikel: "There is concern, however, that these study designs limit the use of vitamin C to a maximum of four days, which may be inadvisable in acutely ill patients due to the potential return of symptoms if the inflammation is not resolved. This issue was illustrated by the CITRIS-ALI trial, which showed a maximum reduction in mortality compared to placebo on day 4, the final day of vitamin C administration, but a decreased difference between the groups after 28 days"⁹. Last but not least is de hoogte van de dosering van belang: uit onderzoek is gebleken dat in supra-fysiologische dosering de positieve eigenschappen van vitamine C op alle fronten worden versterkt.⁴

Goede zorg wordt geschaad door afwachten

Als patiëntenorganisaties vinden Hersenletsel.nl en Sepsis en daarna het bezwaarlijk dat goede zorg gelijk wordt gesteld aan 'het afwachten tot volledig bewijs is verkregen' terwijl in de tussentijd patiënten vitamine C-deficiënt blijven.

Aan vitamine C-tekort zijn grote risico's verbonden terwijl de veiligheid van vitamine C-toediening juist is aangetoond. Het bevreemdt ons bovendien dat alléén andere middelen, die wél veiligheidsrisico's in zich dragen op de IC in het kader van 'compassionate use' tot nu toe zijn ingezet en sommige daarvan zelfs 'als behandeloptie in overweging werden gegeven', terwijl het verzamelde bewijs van de werking van vitamine C en de effecten ervan in de praktijk (zie ook de FLCCC)¹⁰ niet voor deze middelen onderdoen. De volksgezondheid is er ons inziens niet bij gebaat om vitamine C-therapie *geen* ruimte te geven in de zoektocht naar dát wat patiënten in hun strijd tegen het virus kan ondersteunen. Dit ligt in het verlengde van de conclusie van Kashiouris et al. die in hun review t.a.v. sepsis (januari 2020) stelden: "With further study, vitamin C may become standard of care for the treatment of sepsis, but given its safety profile, current treatment can be justified with compassionate use."¹⁶ Gezien het feit dat de eerstvolgende resultaten van een grote RCT m.b.t. vitamine C therapie niet eerder dan 2022/2023 zijn te verwachten, vinden wij afwachten geen reële optie. Het is voor ons onaanvaardbaar dat ernstig zieke COVID-19 patiënten in de tussentijd de optimalisering van hun vitamine C-status wordt onthouden.

In samenwerking de viCieuze cirkel doorbreken

Het beschikbare bewijs is ons inziens niet slechts de resultante van de 'scientific evidence' in de hoogste categorie; er dient ook vanuit ethische afwegingen gereflecteerd te worden op de vraag op grond waarvan bewijs onder de gegeven omstandigheden als 'genoeg' en toepassing als gerechtvaardigd mag worden beschouwd. De voorgestelde adjuvante behandeling is een optelsom van wetenschappelijk bewijs, klinische expertise en patiënten-waarden en -voorkeuren. Ook de laatste 2 dienen evenredig meegewogen te worden, zeker in een situatie waarin we onverminderd te maken hebben met de grote impact van dit virus op mensenlevens, onze samenleving en gezondheidszorg. Zie ook de eerder genoemde uitspraak van Carr², een wetenschapper die zeer gerespecteerd wordt om haar deskundigheid op dit gebied. Daar voegen wij graag aan toe: *Let's use the evidence we have, to prevent the impact we can.* Graag willen wij de viCieuze cirkel doorbreken en samen met u de mogelijkheden zoeken om vitamine C in gecontroleerd verband in te zetten zodat er, met een gezamenlijke inspanning van meerdere ziekenhuizen, een versnelde route ontstaat om patiënten een kans te bieden op deze veilige therapie en in de tussentijd waardevolle data te verzamelen. Dit zou ons inziens passen binnen het kader van het adviespanel om 'specifieke kansrijke behandelingen te helpen ontwikkelen'. Ook de WHO neemt in haar 'Roadmap COVID-19' vitamine C als adjuvante therapie uiterst serieus.¹⁷ Om de stem van de patiënt als 'eerst-belanghebbende' in ons land te waarborgen, gaan wij als patiëntenorganisaties hierover graag met u in gesprek.

Wij zien uit naar uw reactie,

Hoogachtend en met vriendelijke groet, namens

Monique Lindhout, directeur Hersenletsel.nl

E-Mail: moniquelindhout@hersenletsel.nl

Sepsis en daarna, patiëntenplatform

E-mail: nutma@sepsis-en-daarna.nl



Monique Lindhout

-
- ¹ Fowler A. et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis, *Journal of Translational Medicine* 2014; 12: 32, doi: 10.1186/1479-5876-12-32
- ² Carr A.C. and Rowe, S. The emerging role of vitamin c in the prevention and treatment of COVID-19, *Nutrients* 2020 12(11), <https://doi.org/10.3390/nu12113286>
- ³ Zhang, J. et al. Pilot trial of High-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Research Square*, 2020 <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-52778/v2>
- ⁴ Spoelstra-de Man, A.M.E. et al. Adjuvant vitamin c for sepsis: mono or triple? *Critical Care* (2019) 23:425 doi: 10.1186/s13054-019-2717-x
- ⁵ Oudemans-van Straaten, H.M. et al. Vitamin C revisited. *Crit Care*, 2014 Aug 6;18(4):460. doi: 10.1186/s13054-014-0460-x.
- ⁶ SepsisNet (met steun van VWS gelanceerd op 11-9-2020), <https://www.sepsisnet.nl/patienten>
- ⁷ Carr, A.C. et al. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes, *Crit Care*, 2017 Dec 11;21(1):300. doi: 10.1186/s13054-017-1891-y
- ⁸ Chiscano-Camón, L. et al. Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2-associated Respiratory Distress Syndrome, *Crit Care*, 2020 Aug 26;24(1):522. doi: 10.1186/s13054-020-03249-y
- ⁹ Holford, P. et al. Vitamin C—An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19, *Nutrients* 2020, 12(12), 3760; <https://doi.org/10.3390/nu12123760>
- ¹⁰ FLCCC, Frontline COVID-19 Critical Care Consortium, <https://covid19criticalcare.com/>
- ¹¹ Fowler, A.A. et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure, *JAMA*, 2019;322(13):1261-1270. doi:10.1001/jama.2019.11825
- ¹² Grooth, de, H.J. et al. Vitamin C for Sepsis and Acute Respiratory Failure, *JAMA*, 2020 Feb 25;323(8):792. doi: 10.1001/jama.2019.21981, zie pagina 792 en 793
- ¹³ Iglesias, J. et al. Outcomes of Metabolic Resuscitation Using Ascorbic Acid, Thiamine, and Glucocorticoids in the Early Treatment of Sepsis: The ORANGES Trial, *Chest* 2020 Jul;158(1):164-173. doi: 10.1016/j.chest.2020.02.049. Epub 2020 Mar 17
- ¹⁴ Long, M.T. et al. Early hydrocortisone, ascorbate and thiamine therapy for severe septic shock, *Critical Care Shock* (2020) 23; 23-34
- ¹⁵ Grooth de, H.J. et al. Vitamin C Pharmacokinetics in Critically Ill Patients: A Randomized Trial of Four IV Regimens, *Chest*, 2018 Jun;153(6):1368-1377. doi: 10.1016/j.chest.2018.02.025
- ¹⁶ Kashiouris, M.G. et al. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients*, 22 January 2020, *Nutrients* 2020, 12(2), 292; doi.org/10.3390/nu12020292
- ¹⁷ WHO, A coordinated global research roadmap: 2019 novel coronavirus, March 2020 https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Coronavirus_Roadmap_V9.pdf, p. 37