

Aan: Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB)

Van: Idelette Nutma, Sepsis en daarna, Patiëntenplatform  
Dr. ir. Reindert Graaff, gepensioneerd, onbezoldigd universitair hoofddocent, UMCG  
Roland de Wolf, bestuursvoorzitter Hersenletsel.nl

Betreft: De rol van vitamine C in uw 'Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2)'

Den Haag, 1 juni 2021

Geachte SWAB,

Hartelijk dank voor uw Leidraad en overzicht Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2), waarin ook aandacht is voor vitamine C.

Aangezien wij uit correspondentie met de Minister voor VWS (drs. T. van Ark), hebben begrepen dat u haar mede adviseert rond het gebruik van vitamine C rond COVID-19 en sepsis, en wij geconstateerd hebben dat er wat dit betreft in uw Leidraad essentiële wetenschappelijke informatie ontbreekt, willen wij u daarover informeren.

In de bijlage hebben wij dit gedaan in de vorm van vragen/kanttekeningen (in *vet-cursief*) bij uw Leidraad.

Wij hopen dat onze bijdrage een nieuw licht op uw afwegingen laat schijnen en zien uw reactie op onze suggesties met vertrouwen tegemoet.

Met vriendelijke groet,

Idelette Nutma  
Reindert Graaff  
Roland de Wolf

In bijlage: Kanttekeningen m.b.t. SWAB advies over vitamine C

## Kanttekeningen m.b.t. SWAB advies over vitamine C

Tot de studies die door SWAB zijn aangemerkt ten gunste van het gebruik van vitamine C behoren een drietal publicaties, te weten Marik *et al.* (Chest, 2017), Kim *et al.* (J Crit Care, 2018), die beide 1.5 g per 6 uur toedienden, en een randomized controlled trial (RCT) van Fowler *et al.* (J Transl Med, 2014).

### - Phase 1 Safety Trial

In de studie van A.A. Fowler *et al.* met 24 ernstig zieke patiënten werd een significante daling in de sequential organ failure assessment (SOFA) score gezien bij patiënten die 200 mg of 50 mg vitamine C/kg per 24 uur kregen ten opzichte van patiënten die een placebo kregen ( $p < 0.05$ ).[1]

#### **Aanvullend merken wij op:**

- ***dat deze studie liet zien dat de vitamine C concentraties aan het begin van de behandeling slechts  $17.9 \pm 2.4 \mu\text{M}$  bedroegen, en dus  $< 50 \mu\text{M}$ , en daarmee lager dan normaal.***
- ***dat bij de met vitamine C behandelde patiënten de gemiddelde vitamine C concentraties bij alle daarop volgende metingen weer boven  $50 \mu\text{M}$  lagen, terwijl de waarden voor de controlegroep bij alle metingen deficiënt bleven.***

Tot de studies die door SWAB **niet** ten gunste van het gebruik van vitamine C zijn aangemerkt, behoren de twee RCT's:

### - CITRIS-ALI trial

In de grotere CITRIS-ALI studie van A.A. Fowler *et al.* in 167 sepsis patiënten, was de mortaliteit na 28 dagen zoals verwacht kon worden lager in de vitamine C groep ten opzichte van placebo groep (29.8% vs. 46.3%,  $p = 0.03$ ). Maar er werd geen verschil in de verandering van SOFA score na 96 uur of inflammatoire markers gevonden.[2]

***Ook De Grooth et al. constateerden dit opmerkelijke verschil met betrekking tot de SOFA score in de CITRIS-ALI studie. Zij suggereerden dat het verschil wellicht werd veroorzaakt doordat 38% van de patiënten ten onrechte was geëxcludeerd.[3]***  
***In een her-analyse door de auteurs van deze studie (Fowler et al.) bleek de mSOFA score bij 96 uur na randomisering nu wel significant lager te zijn in de behandelde groep ( $p = 0.03$ ).[4]***

***Helaas heeft SWAB deze wijziging in het resultaat van deze studie niet genoemd.***

- **VITAMINS trial:**

In de grote VITAMINS trial van Fujii *et al.* werden 211 patiënten met septische shock onderzocht. Daarin werd het toedienen van de combinatie van vitamine C (6 g/d), thiamine (400 mg/d) en hydrocortison (200 mg/d) vergeleken met alleen toediening van hydrocortison. Alhoewel er wel een significante verlaging van SOFA score werd gezien op dag 3 ( $p=0.02$ ), werd er geen verschil tussen beide groepen gezien in duur van de shock en de mortaliteit.[5]

***Hierbij merken we op dat Long et al. op deze studie reageerden dat in deze studie pas laat is ingegrepen met behandeling, waardoor het effect van behandelen verminderde. [6] Fujii et al. reageerden in reply dat zij het eens zijn met het belang van tijdig ingrijpen, maar dat in deze studie gewacht moest worden op een bewijs van sepsis door een verhoogd lactaat niveau voordat de behandeling mocht worden gestart.[7]***

U hebt voor wat betreft vitamine C geadviseerd:

- bij milde klachten is er waarschijnlijk geen reden om met vitamine C te behandelen.
- bij ernstig zieke patiënten zijn er onvoldoende data om het gebruik van vitamine C aan of af te raden.

***Hierbij merken wij op dat de conclusie/advies voor de ernstig zieke patiënten dus twee kanten kan opgaan.***

## Discussie

In uw advies omtrent vitamine C bij COVID-19 komt u op grond van de door u genoemde literatuur tot de conclusie dat er onvoldoende data zijn om het gebruik van vitamine C bij ernstig zieke patiënten aan- of af te raden. Maar geldt dit ook bij een tekort? In antwoord op ons eerdere schrijven heeft de Minister aangegeven dat er consensus is om aangetoonde tekorten aan specifieke vitaminen te behandelen [8] Verder denken wij, zoals aangegeven, dat de door u gegeven informatie omtrent de CITRUS-ALI en VITAMINS trials aanpassing behoeft.

In uw advies gaat u ons inziens teveel voorbij aan het voordeel dat behandeling van een vitamine C tekort biedt aan ernstig zieke patiënten:

- Niet alleen in de door u genoemde studie van **Fowler et al.** (2014) trad zonder behandeling met vitamine C een enorme daling van de vitamine C spiegel op.[1] Een recent editorial wijst er al aan het begin op dat het reeds 25 jaar bekend is dat kritiek zieke patiënten, waaronder patiënten met sepsis, een zeer lage vitamine C waarde hebben en dat er een vele malen hogere dosis dan bij een gezonde populatie nodig is om die waarde weer te normaliseren.[9]
- **Duncan et al.** (2012) hebben een sterke verlaging van vitamine C spiegels bij verhoogde CRP beschreven. Voor resultaten met een CRP > 80 mg/L was in dit cohort 75% deficiënt (<11 µmol/L), terwijl bij een CRP <5 mg/L bij 50% een vitamine C tekort (<23 µmol/L) voorkwam, en bij 25% deficiëntie (<11 µmol/L).[10]
- **Carr et al.** (2020) constateerden ook grote verschillen in vitamine C concentraties bij opgenomen patiënten met longontsteking (community-acquired pneumonia) ten opzichte van een gezonde controlegroep: 62% had een vitamine C tekort (<23 µmol/L) en 22% was zelfs deficiënt (<11 µmol/L). In de gezonde controlegroep had slechts 8% een tekort en deficiëntie werd niet geconstateerd. Bij de patiënten was de ontstekingsmarker CRP  $165 \pm 127$  mg/L.[11]

Op grond van het bovenstaande lijkt een pleidooi voor tijdige behandeling van een vitamine C tekort dan ook gerechtvaardigd. Daarmee kunnen de levensbedreigende risico's van een ernstig tekort worden verkleind.

Ook een pleidooi voor een langduriger behandeling dan vier dagen lijkt gerechtvaardigd:

- De onderzoekers van de CITRIS-ALI trial publiceerden in januari 2020 een latere uitwerking van de resultaten tot 60 dagen. Het risico op mortaliteit bleek het sterkst gereduceerd tijdens de vier dagen durende periode van behandeling.[12]. Hiernaar werd ook in een recent review en editorial verwezen, die daarom ook pleitten voor een langer durende periode van behandeling.[9,13]

Het gebruik van hogere doses wordt onderzocht:

- Er zijn verschillende onderzoeken uitgevoerd waarin het voordeel van hogere doses intraveneus vitamine C werd onderzocht.[9,13] In een van die studies bleek de capaciteit voor het verwijderen van vrije radicalen maximaal bij plasma concentraties > 1000 µmol/l. Zulke concentraties werden verkregen met 10 g intraveneus vitamine C per dag.[14]

## Tenslotte

Een recent editorial zette ondanks het nog beperkte bewijs vitamine C in een ethisch perspectief: gezien de uitstekende veiligheid en het ernstig verloop en de noodzaak van IC-opname voor een groot deel van de patiënten met COVID-19 zou zelfs een beperkt resultaat de toepassing van vitamine C rechtvaardigen.[15]

Wij sluiten ons graag aan bij dit pleidooi. Ook de door u aangehaalde studies van Marik *et al.* en Kim *et al.* laten een sterke afname zien van de mortaliteit door behandeling met vitamine C met 1.5 g per zes uren.

Wij hopen dat ons schrijven mag bijdragen tot een heroverweging van uw advies. Hiermee hebben wij de RCT's die u aanhaalt in het perspectief willen plaatsen van het vitamine C tekort bij ernstig zieke patiënten. Uw advies zou de toepassing van vitamine C mogelijk kunnen maken. Want hoezeer wij ook het belang van voortgaand onderzoek onderschrijven, ons inziens is de risico-beperking voor de patiënten van nu te verkiezen boven afwachten.

Wij zien uit naar uw reactie,

Hoogachtend en met vriendelijke groet,

Idelette Nutma

Reindert Graaff

Roland de Wolf

Plaats: Den Haag

Datum: 1-6-2021

## Referenties

1. Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, Farthing CA, Larus TL, Martin E, Brophy DF, Gupta S; Medical Respiratory Intensive Care Unit Nursing, Fisher BJ, Natarajan R. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med.* 2014 Jan 31;12:32. doi: 10.1186/1479-5876-12-32.
2. Fowler AA 3rd, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, Fisher B, Thacker LR 2nd, Natarajan R, Brophy DF, Sculthorpe R, Nanchal R, Syed A, Sturgill J, Martin GS, Sevransky J, Kashiouris M, Hamman S, Egan KF, Hastings A, Spencer W, Tench S, Mehkri O, Bindas J, Duggal A, Graf J, Zellner S, Yanny L, McPolin C, Hollrith T, Kramer D, Ojielo C, Damm T, Cassity E, Wieliczko A, Halquist M. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Oct 1;322(13):1261-1270. doi: 10.1001/jama.2019.11825. Erratum in: *JAMA.* 2020 Jan 28;323(4):379. PMID: 31573637; PMCID: PMC6777268.
3. de Grooth HJ, Elbers PWG, Vincent JL. Vitamin C for Sepsis and Acute Respiratory Failure. *JAMA.* 2020 Feb 25;323(8):792. doi: 10.1001/jama.2019.21981. PMID: 32096841.
4. Fowler AA 3rd, Fisher BJ, Kashiouris MG. Vitamin C for Sepsis and Acute Respiratory Failure-Reply. *JAMA.* 2020 Feb 25;323(8):792-793. doi: 10.1001/jama.2019.21987. PMID: 32096845.

5. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, Deane AM, Shehabi Y, Hajjar LA, Oliveira G, Udy AA, Orford N, Edney SJ, Hunt AL, Judd HL, Bitker L, Cioccarl L, Naorungroj T, Yanase F, Bates S, McGain F, Hudson EP, Al-Bassam W, Dwivedi DB, Peppin C, McCracken P, Orosz J, Bailey M, Bellomo R; VITAMINS Trial Investigators. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Feb 4;323(5):423-431. doi: 10.1001/jama.2019.22176.
6. Long MT, Kory P, Marik P. Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine for Septic Shock. *JAMA*. 2020 Jun 2;323(21):2203-2204. doi: 10.1001/jama.2020.5844. PMID: 32484528.
7. Fujii T, Udy AA, Bellomo R. Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine for Septic Shock-In Reply. *JAMA*. 2020 Jun 2;323(21):2204-2205. doi: 10.1001/jama.2020.5850. PMID: 32484530.
8. Afschrift van het antwoord op de brandbrief vitamin C-therapie bij COVID -19. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Kenmerk 1803148-214080-PDC19. 19 januari 2021. 2021D02264.  
<https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/detail?id=2021D02264&did=2021D02264>
9. Carr AC, Rowe S. The Emerging Role of Vitamin C in the Prevention and Treatment of COVID-19. *Nutrients*. 2020 Oct 27;12(11):3286. doi: 10.3390/nu12113286. PMID: 33121019; PMCID: PMC7693980.
10. Duncan A, Talwar D, McMillan DC, Stefanowicz F, O'Reilly DS. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jan;95(1):64-71. doi: 10.3945/ajcn.111.023812. Epub 2011 Dec 7. PMID: 22158726.
11. Carr AC, Spencer E, Dixon L, Chambers ST. Patients with Community Acquired Pneumonia Exhibit Depleted Vitamin C Status and Elevated Oxidative Stress. *Nutrients*. 2020 May 6;12(5):1318. doi: 10.3390/nu12051318. PMID: 32384616; PMCID: PMC7284353.
12. Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients*. 2020 Jan 22;12(2):292. doi: 10.3390/nu12020292. PMID: 31978969; PMCID: PMC7070236.
13. Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE, Smith AD. Vitamin C-An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19. *Nutrients*. 2020 Dec 7;12(12):3760. doi: 10.3390/nu12123760. PMID: 33297491; PMCID: PMC7762433.
14. de Grooth HJ, Manubulu-Choo WP, Zandvliet AS, Spoelstra-de Man AME, Girbes AR, Swart EL, Oudemans-van Straaten HM. 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. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29522710.
15. Hemilä H, de Man AME. Vitamin C and COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jan 18;7:559811. doi: 10.3389/fmed.2020.559811. PMID: 33537320; PMCID: PMC7848027.