

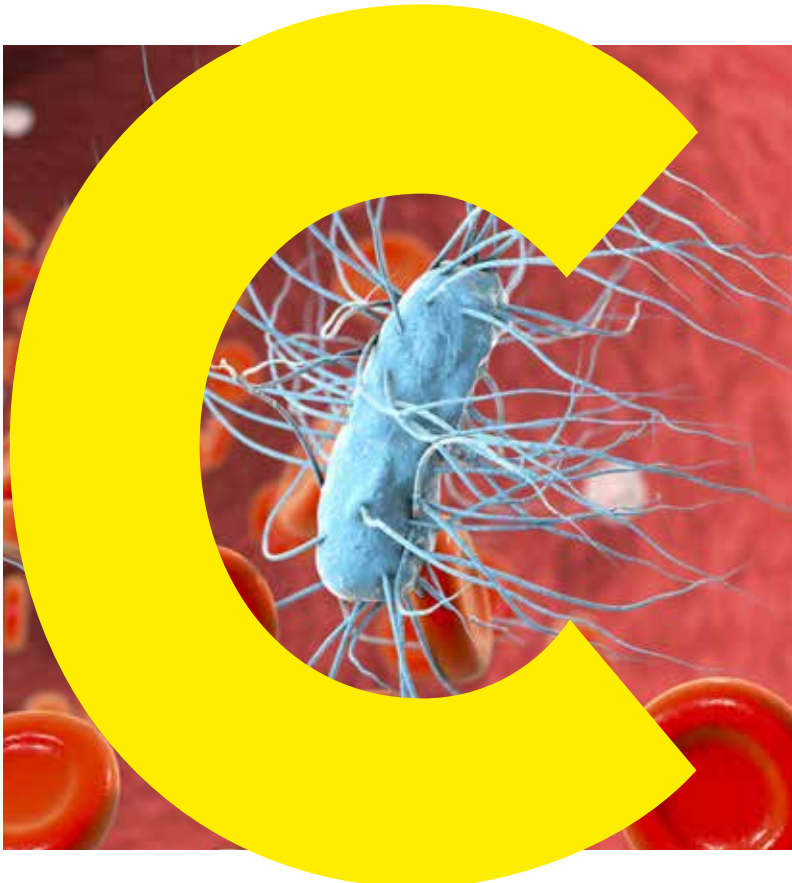
# Vitamine C op Intensive Care (1)

## Behandeling van sepsis en septische shock

### Vijfmaal grotere kans op overleving

Sepsis (bloedvergiftiging) en septische shock zijn levensbedreigende aandoeningen. Ze zijn de meest voorkomende doodsoorzaak op de intensive care.

Dr. Paul Marik in de Verenigde Staten besloot om patiënten te behandelen met intraveneuze vitamine C (IV-C). De resultaten waren opzienbarend. Deel 2 van dit artikel (*ORTHO* nr.4, 2017) zal gewijd zijn aan een ander groot probleem op de intensive care, waarbij vitamine C mogelijk ook helpt: patiënten die aan ernstige tot zeer ernstige psychiatrische stoornissen gaan lijden.



Op 6 januari 2016 werd in het ziekenhuis in Norfolk, Virginia (VS), een jonge vrouw met fulminante sepsis binnengebracht op de intensive care.<sup>1</sup> Klinisch hoofd van deze afdeling *Pulmonary and Critical Care Medicine* is dr. Paul Marik, intensivist (IC- arts), internist, voedingswetenschapper en hoogleraar aan de Eastern Virginia Medical School (EVMS). Marik wist zeker dat ze zou overlijden. Om haar toch te helpen besloot hij haar te behandelen met IV-C als aanvulling op de weinig effectieve standaardbehandeling met hydrocortison. Een paar weken eerder had hij gelezen over de werking van vitamine C en dat bij patiënten met sepsis de bloedspiegel van de vitamine vrijwel nul is. Een paar uur na het zetten van het infuus bleek dat de patiënt al herstellende was. Na twee dagen was ze zover opgeknapt dat ze de intensive care kon verlaten. Het herstel ging zo voorspoedig dat Marik en zijn team besloten om twee andere patiënten die in de dagen daarna waren binnengebracht ook op deze manier te behandelen. Ook deze patiënten lieten een vlot herstel zien. Dit gevoegd bij wat Marik verder in de literatuur had gevonden, besloot hij aan de combinatie vitamine

C en hydrocortison ook nog vitamine B1 toe te voegen. Marik wist dat patiënten met sepsis vaak een tekort hebben aan deze vitamine en dat dit geassocieerd is met een verhoogd risico van sterfte. Hij durfde de combinatie vitamine C, hydrocortison en vitamine B1 aan meer patiënten te geven op basis van zijn jarenlange klinische ervaring en met de wetenschap dat de behandeling buitengewoon veilig is en geen bijwerkingen laat zien.

### Het onderzoek met meer patiënten

In de loop van 2016 behandelden Marik en zijn team meer patiënten. Ze hadden besloten dit in een onderzoeksetting te doen, met het doel hierover wetenschappelijk te publiceren. Dit resulteerde in een publicatie in het tijdschrift *Chest*.<sup>2</sup>

In deze retrospectieve voor-na studie, uitgevoerd in een periode van zeven maanden, werd een vergelijking gemaakt van sepsispatiënten op de intensive care die de standaardbehandeling met alleen hydrocortison kregen en een groep die behandeld werd met IV-C, hydrocortison en vitamine B1. Op basis van reeds gepubliceerde gegevens en farmacokinetische modellen werd besloten om elke zes uur intraveneus 1,5 g vitamine C te geven (vier dagen lang), 50 mg hydrocortison elke 6 uur verdeeld in vier gelijke doseringen (gedurende zeven dagen) en intraveneuze vitamine B1, elke 12 uur 200 mg gedurende vier dagen. Bij sommige patiënten ging het herstel zo snel dat ze eerder van de intensive care konden worden ontslagen en de infuusbehandelingen konden worden stopgezet.

Samengevat kwam het erop neer dat de patiënten in de behandelgroep dezelfde standaardbehandeling volgens de officiële richtlijnen kregen als de andere patiënten (controlegroep), maar dan met toevoeging van IV-C en vitamine B1. Beide groepen kregen op basis van het klinische beeld bovendien noradrenaline (als vasopressor) en antibiotica, zoals de richtlijnen dat

**“... bij geen van de patiënten het gevreesde orgaanfalen.”**

voorschrijven. In het onderzoek waren twee groepen van elk 47 patiënten. De eerder genoemde drie met vitamine C behandelde patiënten waren niet in het onderzoek opgenomen.

### Resultaten van het onderzoek

Beide groepen waren bij aanvang vergelijkbaar. Er waren geen significante verschillen. Na de behandeling bleek de sterfte significant lager in de behandelgroep (8,5%; 4 patiënten) ten opzichte van de controlegroep (40%; 19 patiënten). Dus: bijna 5 keer meer patiënten in de behandelgroep bleven leven (feitelijk 100 keer meer, omdat de 4 patiënten niet aan sepsis overleden, maar aan de oorspronkelijke aandoening). Zij hadden met 87% significant minder kans om te overlijden in vergelijking met de controlegroep. In de behandelgroep trad bovendien bij geen van de patiënten het gevreesde orgaanfalen op (SOFA; sequential organ failure assessment). De toediening van noradrenaline kon in de behandelgroep na gemiddeld 18 uren worden gestaakt. In de controlegroep was de toediening significant langer (gemiddeld 55 uren). De patiënten in de behandelgroep die overleden, stierven niet als gevolg van de sepsis maar aan de oorspronkelijke ziekte waarvoor zij de IC waren binnengebracht. Een verpleegkundige vertelt in het persbericht (in een filmpje) enthousiast dat de meeste patiënten na 12 uur al voor 50% beter waren en dat sommige al na 24 tot 48 uur bij wijze van spreken gewoon de deur uitliepen.<sup>1</sup> De onderzoekers benadrukken dat er geen bijwerkingen werden gezien van deze behandeling. Van de literatuur is bekend dat hoge doseringen vitamine C, intraveneus toegediend, tot oxalaatvorming kan leiden met als mogelijk gevolg nierproblemen. Ze vonden het opmerkelijk dat bij alle patiënten de nierfunctie juist verbeterde. Uiteraard stellen de onderzoekers dat verder onderzoek nodig is om hun resultaten bevestigd te krijgen.

### Werkingsmechanismen

Lang voor de uitvoering van dit onderzoek van het Marik-team, zijn dierstudies gedaan die inzicht geven in het werkingsmechanisme van antioxidanten bij sepsis en in het bijzonder van vitamine C. Eén zo'n dierstudie werd in 2010 uitgevoerd aan het Lawson Health Research Institute in Londen. Dit onderzoek geeft een goed inzicht in het werkingsmechanisme van vitamine C bij sepsis.<sup>3</sup> Bij muizen waarbij kunstmatige sepsis was opgewekt trad een verstoring van de capillaire doorbloeding op, gepaard gaand met moeilijk te beheersen ontstekingsreacties en trombusvorming. Deze mechanismen versterkten elkaar dusdanig dat het



■ Dr. Paul Marik, intensivist (IC-arts), internist, voedingswetenschapper en hoogleraar aan de Eastern Virginia Medical School (EVMS). [foto: wavy.com]

## ■ Wat is sepsis en septische shock?

Een bloedvergiftiging of sepsis is een ontstekingsreactie, waarbij ongecontroleerd een uitgebreide vrijzetting van cytokinen plaatsvindt (cytokinestorm) en een disfunctie van de microcirculatie leidend tot zuurstofgebrek in de weefsels, mitochondriale disfunctie en uitputting van ATP. Sepsis ontstaat door de verspreiding van bacteriën in het bloed. Het gevaar vormen niet alleen de bacteriën, maar ook de toxinen die ze produceren. Veelvoorkomende symptomen zijn koorts, een verhoogde hartslag, snelle ademhaling en verwardheid.

Septische shock kan ontstaan bij een ernstige sepsis en is het falen van het bloedsomloopstelsel. Het hart is niet in staat om voldoende bloed naar alle organen en weefsels te voeren. Hierdoor ontstaat een toestand van shock. Er is grote kans op een acuut falen van één of meer organen (orgaanfalen). Bij septische shock is er op meerdere plaatsen in het lichaam activering, vrijmaking en productie van ontstekingsstoffen. Men noemt dit ziektebeeld tegenwoordig ook wel SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome; systemische ontstekingsrespons-syndroom). SIRS is een syndroom dat veroorzaakt wordt door trauma, verbranding of een ontstoken pancreas. Is sprake van een bacteriële infectie, dan praten we over sepsis (bloedvergiftiging).

Sepsis en septische shock zijn levensbedreigend. Er worden altijd zeer lage bloedspiegels van vitamine C gezien.

leidde tot een fatale afloop. Een enkele injectie met vitamine C resulteerde in herstel van de capillaire doorbloeding tot normaal. Bovendien verhoogde de vitamine de kans op overleving.

### **“... toonde een reductie van de ontstekingsreactie door vitamine C.”**

Een ander dieronderzoek toonde een reductie van de ontstekingsreactie door toedoen van vitamine C, alsook een vermindering van de microvasculaire trombose in de longen.<sup>4</sup> Deze studie werd in 2011 uitgevoerd niet ver van het ziekenhuis van dr. Marik, namelijk ook in de staat Virginia in de stad Richmond, door een onderzoeksgroep onder leiding van dr. Alpha A. Fowler. Nog een dieronderzoek liet zien dat vitamine C naast de antioxidatieve en anti-inflammatoire werking ook de NO-activiteit herstelde.<sup>5</sup> Dr. Helen Galley van de University of Aberdeen (Schotland) geeft van de werking van vitamine C een goed overzicht in een redactioneel commentaar ‘C’ is for sepsis?<sup>6</sup> Galley houdt zich al vanaf de jaren negentig bezig met het onderwerp sepsis en antioxidanten. Haar commentaar werd gepubliceerd tegelijkertijd met de genoemde publicatie van het Fowler-onderzoek.<sup>4</sup>

Een ander mechanisme van vitamine C werd gevonden in een humane studie met sepsispatiënten. In dit onderzoek kregen tien patiënten vitamine C na de operatie toegediend en dit duurde zes dagen. Deze behandeling

bestond uit drie doses van in totaal 450 mg geïnjecteerd vitamine C per dag. De resultaten werden vergeleken met die van tien andere patiënten die een placebo hadden gekregen.

Een bloedanalyse liet zien dat suppletie met vitamine C, vergeleken met de placebobehandeling, anti-apoptotische effecten op de neutrofielen uitoefende.<sup>7</sup> Zo werden over het algemeen de concentraties van caspase-3 en van PARP (poly [ADP-ribose] polymerase) verlaagd en van Bcl-2 verhoogd. Deze parameters zijn een maat voor apoptose (celdood).

### **Eerder onderzoek**

Op de website van het ziekenhuis van dr. Marik is een uitgebreid persbericht te lezen, waaruit duidelijk blijkt dat de ziekenhuismedewerkers trots zijn op zijn werk.<sup>1</sup> De verdienste van Marik is echter niet dat hij de therapie heeft uitgevonden, maar dat hij de eerste is die het aangedurfd heeft om een dergelijke klinische studie uit te voeren en de bevindingen wetenschappelijk openbaar te maken. Dit wordt hem niet in dank afgenomen door collega's, in het bijzonder niet door Fowler en zijn team die al veel langer bezig zijn geweest met onderzoek naar sepsis en vitamine C. (Lees over deze controverse in het redactioneel, p.119).

Uiteraard baseerde Marik zijn behandeling op eerder uitgevoerde studies. Die waren al gedaan in de jaren negentig, zowel dier- als humane studies zoals te lezen is in het reeds genoemde commentaar van dr. Helen Galley.<sup>6</sup> Zij was ook de eerste die humaan onderzoek deed bij septische shock met alleen vitamine C in 1996<sup>8</sup> en met antioxidanten, inclusief vitamine C in 1997.<sup>9</sup> In dit onderzoek met dertig patiënten kreeg de helft een placebo en de andere helft een combinatie van N-acetylcysteïne, vitamine C en vitamine E. Haar conclusie was: ‘Toediening van antioxidanten is mogelijk waardevol als aanvulling op de conventionele behandelingen van septische shock.’

### **In Nederland**

Interessant in deze context is ook een voorval in Nederland dat al dateert uit de jaren tachtig en plaatsvond in het Academisch Ziekenhuis Groningen. Het is opgetekend uit de mond van Jac. van Dongen, al jaren redacteur van *ORTHO*: ‘Een vrouw met zware sepsis werd het ziekenhuis binnengebracht en zou naar verwachting snel overlijden. Een internist, net terug uit de

Verenigde Staten, stelde voor een infuus met hoge dosis vitamine C te proberen. Dit werd een aantal malen herhaald. De vrouw knapte op en werd verder behandeld met antibiotica. Die kreeg ze later omdat de uitslag van microbiologisch onderzoek nu eenmaal tijd vergt om erachter te komen wat de infectie is. Ik vroeg aan de farmacoloog, die mij dit verhaal vertelde, of dit C-infuus voortaan zou worden toegepast. Zijn antwoord was: "Nee, want men weet niet hoe het werkt".<sup>10</sup> Met haar eerste humane onderzoek in 1996 wilde Galley meer inzicht krijgen in het pro-oxidatieve versus het antioxidatieve gedrag van vitamine C bij sepsispatiënten.<sup>8</sup> Voor en na infusie van 1 g vitamine C werden bij de patiënten de ascorbyl-concentraties en 'vrij ijzer' gemeten. Het onderzoek gaf geen volledig antwoord op de anti- en pro-oxidantmechanismen van vitamine C bij patiënten met een verhoogd 'vrij ijzer'. Wel liet deze studie zien dat alle sepsispatiënten deficiënt waren in vitamine C. Deze bevinding wordt in vrijwel alle studies met patiënten met sepsis en septische shock waargenomen.

#### Een fase 1-studie in 2014

In 2014 voerden de genoemde dr. Alpha Fowler en zijn collega's een fase-1 studie uit om de veiligheid van intraveneuze vitamine C vast te stellen. Ze deden dit in vervolg op hun eerdere dierstudies bij patiënten met ernstige sepsis.<sup>11</sup> Vierentwintig patiënten werden in drie groepen verdeeld. De eerste groep kreeg een lage dosering (50 mg/kg/24 uur), een tweede kreeg een hoge dosering namelijk 200 mg/kg/24 uur en de derde groep kreeg een placebo. Er werden geen nadelige verschijnselen waargenomen in de drie groepen. Wel werd vastgesteld dat de twee vitamine C-groepen vrijwel directe reductie van de SOFA-scores (een maat voor orgaanfalen) lieten zien wat niet het geval was in de placebogroep. Ook reduceerde vitamine C significant de ontstekingsmarker CRP en procalcitonine, de biomarker bij uitsteking voor de diagnose van sepsis. In tegenstelling tot de placebogroep trad in de twee vitamine C-groepen minder vasculaire endotheliale schade op. De onderzoekers concludeerden dat niet alleen de vitamine C veilig was en goed werd verdragen: ook waren duidelijk positieve effecten van de vitamine waargenomen.

#### Nog een onderzoek, nu in Iran

#### ■ Voorkomen van sepsis en septische shock

In de wereld komen per jaar 15 tot 19 miljoen gevallen van sepsis en septische shock voor. In de ontwikkelingslanden sterft ongeveer 60%. In de Verenigde Staten gaat het om ongeveer miljoen gevallen per jaar. Hiervan sterven circa 250.000 mensen. Deze aandoeningen zijn de meest voorkomende doodsoorzaak op de intensive care in de ontwikkelde wereld.

Ongeveer gelijktijdig met de publicatie van Marik in 2016 werd in de *Journal of Research in Pharmacy Practice* een onderzoek gepubliceerd, uitgevoerd door een onderzoeksteam van de Universiteit van Teheran, Iran.<sup>12</sup> Specifiek werd gekeken naar het effect van intraveneuze vitamine C bij patiënten met septische shock voor wat betreft hun reactie op de benodigde dosis van de vasopressor noradrenaline en de duur ervan. Zij vonden een significant verschil tussen de vitamine C- en de placebogroep voor wat betrof de

**“... vitamine C als een effectieve en veilige adjuvante therapie.”**

noradrenaline-dosishoogte en de duur van de noradrenaline-toediening. Beide vielen gunstiger uit in de vitamine C-groep. Ook deze onderzoekers kwamen tot de conclusie dat een hoge dosis vitamine C als een effectieve en veilige adjuvante therapie kan worden beschouwd in de behandeling van de levensbedreigende septische shock. Wel vinden ze dat meer onderzoek nodig is om de dosis en het tijdstip van toediening nader te kunnen bepalen.

#### Vitamine C bij ARDS: een casus

Eveneens in 2016, nu ook weer door de Fowler-groep, werd een casus beschreven van de intraveneuze toediening van een hoge dosis vitamine C bij Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).<sup>13</sup> Dit is een ernstige ontstekingsreactie in de longen die een gevolg is van een onderliggende aandoening zoals bloedvergiftiging (sepsis). Het betrof een 31-jarige Soedanese vrouw met een erfelijke maagdarmaandoening die hiervoor langdurig sondevoeding kreeg. Via de sonde was ze besmet geraakt met een grampositieve kokkenbacterie. Ze werd opgenomen op de intensive care en werd onder andere behandeld met een breedspectrum antibioticum. Vanaf de vierde dag van opname kreeg ze intraveneus vitamine C toegediend in een dosis

van 50 mg/kg lichaamsgewicht. De vitamine C werd gedurende een periode van vier dagen toegediend. Twee dagen nadat vitamine C was toegediend, trad een significante verbetering op van de longen. Dit werd bevestigd door het beeld van de longfoto's. Ook de zuurstofverzadiging werd significant beter.

### **De hoogste tijd**

In 2013 verscheen over vitamine C bij sepsis weer een overzichtartikel, nu van de hand van dr. John Wilson.<sup>14</sup> Hij noemde dat er 'emerging evidence' is voor de toepassing van IV-C in hoge dosering als aanvullende therapie bij sepsispatiënten. Op basis van de beschikbare literatuur en het feit dat bij sepsispatiënten altijd wordt vastgesteld dat de vitamine-C-spiegel bijzonder laag is én de kennis omtrent de werkingsmechanismen van vitamine C in kritische omstandigheden, acht hij de tijd rijp voor klinische studies.

### **Niet alleen vitamine C bij sepsis**

Het meeste onderzoek met orthomoleculaire stoffen bij patiënten met sepsis en septische shock is gedaan met vitamine C. Maar ook andere voedingsstoffen laten resultaten zien. Hier volgt een kort overzicht.

### **Selenium**

De eerder genoemde Jac. van Dongen is al langer op de hoogte van het toedienen van antioxidanten bij sepsis door het onderzoek van dr. Helen Galley te volgen. Ongeveer acht jaar geleden bleek bij toeval een bekende van hem met waarschijnlijk sepsis een intraveneuze toediening te hebben gekregen van 1 g vitamine C en 50 µg selenium (als natriumseleniet). Dit vond plaats in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis in Amsterdam. Helaas is de patiënt overleden.<sup>10</sup>

Uit een Duits onderzoek is gebleken dat patiënten met septische shock door suppletie van selenium significant minder multiële orgaanuitval ondervonden, vooral minder uitval van de nieren. Ook hadden de patiënten significant minder last van SIRS.<sup>15</sup> Bij de meest kritieke patiëntengroep werd bovendien een significante afname van het aantal overlijdensgevallen gevonden. Sepsis en SIRS (systemische ontstekingsrespons-syndroom; zie kader) gaan gepaard met een verlaagd seleniumgehalte en een vermindering van de activiteit van het selenium-afhankelijke enzym glutathionperoxidase.

Selenoënzymen beschermen celwanden tegen schade en zijn ook actief bij ontstekingsreacties.

### **Visolie**

Patiënten met sepsis kunnen baat hebben bij de intraveneuze toediening van een visolie-emulsie. Dit vond dr. Philip Calder van de University of Southampton. Zijn onderzoek richt zich vooral op de toepassing van omega 3-vetzuren bij ontstekingen. Calder en zijn onderzoeksteam voerden een gerandomiseerde studie uit met de intraveneuze toediening van de visolie-emulsie aan patiënten op de intensive care.<sup>16</sup> Het betrof 23 patiënten met SIRS of sepsis, ten gevolge van infectie. Tien van hen kregen een emulsie met sojaolie, dertien de nieuwe emulsie met visolie. Gevonden werd dat de dertien patiënten met sepsis in de visoliegroep lagere concentraties van ontstekings-mediators in het bloed hadden en een sneller herstel van de longfunctie lieten zien dan de tien patiënten in de sojaoliegroep. Bovendien konden de patiënten in de visoliegroep sneller het ziekenhuis verlaten. De toediening van de visolie-emulsie voorzorg in 6,4 gram visolie per dag, overeenkomend met totaal 2,3 gram EPA en DHA als bioactieve vetzuren. Vergeleken met de standaard sojaolie-emulsie bood de visolie-emulsie hogere overlevingskansen voor de patiënten.

### **Vitamine D**

Australische onderzoekers hebben vastgesteld dat patiënten op de intensive care vaak zeer lage vitamine

***“... dat zijn behandelwijze de levens van miljoenen kan redden.”***

D-spiegels hebben. Zij schrijven dit in de toonaangevende *New England Journal of Medicine*.<sup>17</sup> Slechts 7% van de patiënten had een voldoende hoge bloedspiegel (> 60 nmol/l). Bij maar liefst 45% van de patiënten werd een vitamine D-deficiëntie (< 30 nmol/l) vastgesteld. Hierbij bleek hoe zeker de patiënt, hoe lager de vitamine D-waarde. De onderzoekers concluderen dat de problemen waar veel IC-patiënten mee kampen, zoals ontstekingen, infecties, hartproblemen, diarree en een ontregelde stofwisseling, mogelijk verband houden met een lage vitamine D-spiegel.

### Tot slot Marik aan het woord

Dr. Paul Marik zegt dat het nooit zijn bedoeling is geweest om een genezing van sepsis te ontdekken.<sup>1</sup> Hij wijst erop dat in het verleden veel medicijnen zijn uitgetest zonder noemenswaardig resultaat. Onderzoek dat vele miljoenen dollar heeft gekost.

Hij is ervan overtuigd dat zijn behandelwijze wereldwijd de levens van miljoenen kan redden. Vooral voor de armere landen is deze benadering van grote betekenis. De behandeling is goedkoop en gemakkelijk overal uit te voeren. Marik stelt: 'We hebben berekend dat de kosten van de gehele behandeling ongeveer 60 dollar bedragen.' Hij voegt eraan toe: 'Dit kost minder dan één dosis antibioticum.'

Sepsis en septische shock zijn in de Verenigde Staten de belangrijkste oorzaak van sterfte onder patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen, te weten 250 000 doden per jaar.<sup>1</sup> Wanneer een behandeling waarin intraveneus vitamine C een hoofdrol vervult, een reductie geeft van zelfs een 15%, dan bespaart dit 40 000 Amerikaanse levens op jaarbasis. Dit is evenveel als het aantal sterfgevallen als gevolg van verkeersongevallen of borstkanker.

1. Gardner D. A cure for sepsis? EVMS Magazine 2016-2017. Issue 9.4; 23 maart 2017 (met filmpjes). [www.bit.ly/2qEx9Yr](http://www.bit.ly/2qEx9Yr) [benaderd op 1 juni 2017]
2. Marik PE, Khangoora V, [..], Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* 2016; S0012-3692(16)62564-3
3. Secor D, Li F, [..], Tynl K. Impaired microvascular perfusion in sepsis requires activated coagulation and P-selectin-mediated platelet adhesion in capillaries. *Intensive Care Med* 2010; 36(11):1928-34
4. Fisher BJ, [..], Fowler AA 3rd, Natarajan R. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit Care Med* 2011;39(6):1454-60
5. Tynl K, Li F, Wilson JX: Septic impairment of capillary blood flow requires nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase but not nitric oxide synthase and is rapidly reversed by ascorbate through an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. *Crit Care Med* 2008; 36:2355-2362
6. Galley HF. "C" is for sepsis? *Crit Care Med* 2011; 39(6):1590-1



■ Sepsis en septische shock zijn levensbedreigend. De patiënt dient zo snel mogelijk te worden opgenomen op de intensive care voor spoedbehandeling.

7. Ferrón-Celma I, Mansilla A, [..], Ferrón JA. Effect of vitamin C administration on neutrophil apoptosis in septic patients after abdominal surgery. *J Surg Res* 2009; 153(2):224-30
8. Galley HF, Davies MJ, Webster NR. Ascorbyl radical formation in patients with sepsis: effect of ascorbate loading. *Free Radic Biol Med*. 1996;20(1):139-43
9. Galley HF, Howdle PD, Walker BE, Webster NR. The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock. *Free Radic Biol Med*. 1997;23(5):768-74
10. Persoonlijke communicatie, Jac van Dongen, 30 mei 2017
11. Fowler AA, Syed AA, [..], Natarajan R. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014; 12:32
12. Zabet MH, Mohammadi M, [..], Khalili H. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract* 2016; 5(2):94-100
13. Bharara A, Grossman C, [..], Fowler AA. Intravenous Vitamin C Administered as Adjunctive Therapy for Recurrent Acute Respiratory Distress Syndrome. *Case Rep Crit Care* 2016; 2016:8560871
14. Wilson JX. Evaluation of vitamin C for adjuvant sepsis therapy. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19(17):2129-40
15. Gartner R, Albrich W, Angstwurm MW. The effect of a selenium supplementation on the outcome of patients with severe systemic inflammation, burn and trauma. *Biofactors* 2001; 14(1-4):199-204
16. Barbosa VM, Miles EA, [..], Calder PC. Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial. *Crit Care* 2010; 14(1):R5
17. Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(18):1912-4