

Vroege hoge dosis intraveneuze vitamine C na reanimatie.

Gepubliceerd: 08-06-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

- Kan een vroeg toegediende, hoge dosis i.v. vitamine C orgaan functie (in het bijzonder neurologische uitkomst), verbeteren in patiënten na reanimatie?- Indien vitamine C orgaanfunctie verbetert, werkt 3 gr/dag dan beter dan 10 gr/dag?- Is er in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55399

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vitamine C na reanimatie.

Aandoening

- Overige aandoening
- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

orgaanschade na reanimatie, Post reanimatie syndroom

Aandoening

na reanimatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW programma drug rediscovery

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antioxidantia, hartstilstand, reanimatie, Vitamine C

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

We onderzoeken orgaanfalen na 96 uur gekwantificeerd door de delta (Δ)

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score. Δ SOFA score is gedefinieerd door het verschil tussen SOFA bij opname en SOFA na 96 uur. Overleden na 96 uur zal berekend worden als de maximale SOFA score (24 punten).

Secundaire uitkomstmaten

Als secundaire uitkomstmaten zullen we onderzoeken: neurologische uitkomst (Maximale Glasgow Coma Score na 96 uur en aan het einde van de IC-opname; Cerebral Performance Categories scale and Modified Rankin Scale na 30 en 180 dagen; HUI-3 vragenlijst na 180 dagen; neuron-specific enolase dag 1, 2 en 3); klinische parameters (IC- en ziekenhuis ligduur, 30-dagen en 90-dagen mortaliteit), orgaan schade (myocardiale schade gemeten door troponine en CK-MB (maximum van dag 1), lung injury score, beademingsduur, nierfunctie, noodzaak tot nierfunctie-vervangende therapie, IC-acquired weakness (Medical Research Council score), delier (CAM-ICU score), MitoPO₂, oxidatieve stress parameters (F₂-isoprostanen en oxidatie reductie potentiaal (ORP)), anti-oxidante capaciteit (AOC) en vitamine C plasma concentraties.

In vitro experimenten: om het verschil in effect te bepalen van 3 gr of 10 gr vitamine C per dag of placebo op de onderliggende oxidatieve mechanismen zullen we het effect onderzoeken van plasma verkregen van de trial patiënten op gekweekte humane systemische microvasculaire endotheliale cellen met betrekking tot endotheliale cel overleving, ROS productie, intracellulaire vitamine C concentraties, NADPH-oxidase expressie, p47Phox expressie, endotheliale barriere functie en mitochondriale respiratoire keten functie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Na reanimatie bereikt slechts de helft van de patiënten levend het ziekenhuis, waarvan de helft alsnog overlijdt of ernstige hersenschade ontwikkelt. Tijdens een hartstilstand ontstaat er door zuurstoftekort schade aan de organen, vooral de hersenen. Als de bloedsomloop weer op gang komt en de weefsels weer zuurstof krijgen, maakt het lichaam massale hoeveelheden zuurstofradicalen. Deze radicalen verergeren de schade aan hart en hersenen (reperfusieschade). Vitamine C is de belangrijkste antioxidant in de bloedbaan. Het kan de zuurstofradicalen neutraliseren en de productie verminderen (antioxidante werking). Wij hebben in een recente studie aangetoond dat de vitamine C spiegel in het bloed bij ~60% van de patiënten na reanimatie te laag is, waarschijnlijk door massaal verbruik. Door de lage spiegels is de bescherming tegen schade door zuurstofradicalen verminderd. De patiënten met lage vitamine C spiegels hadden veel meer orgaanschade en een slechtere overleving. Dit vitamine C tekort zal meestal onopgemerkt blijven, omdat deze ingewikkelde en dure bepaling niet routinematig wordt verricht.

Het antioxidante effect van vitamine C is nog sterker als het in een hogere dosis toegediend wordt (≥ 3 gr per dag) en via het infuus. Door de sterke antioxidante werking bij suprafysiologische spiegels zou de schade aan hart, hersenen en andere organen kunnen verminderen en het herstel van de patiënt kunnen verbeteren. De gunstige effecten van deze hogere dosis via het infuus toegediende vitamine C na hartstilstand zijn in proefdierexperimenten aangetoond, maar nog niet bij de mens.

Doel van het onderzoek

- Kan een vroeg toegediende, hoge dosis i.v. vitamine C orgaan functie (in het

bijzonder neurologische uitkomst), verbeteren in patienten na reanimatie?
- Indien vitamine C orgaanfunctie verbetert, werkt 3 gr/dag dan beter dan 10 gr/dag?
- Is er in vitro verschil in effect van het plasma van de studiepatiënten op endotheliale celdood en wat zijn de onderliggende oxidatieve mechanismen?

Onderzoeksopzet

In deze multicenter, placebo gecontroleerde, dubbel-blinde gerandomiseerde klinische trial zullen patiënten gerekruteerd worden van de Intensive Care Units van: VU Medisch Centrum, Noordwest Ziekenhuisgroep, Gelderse Vallei Ziekenhuis, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Tergooiziekenhuizen, het Amphia Ziekenhuis, het Erasmus Medisch Centrum, OLVG Oost en het Maasstadziekenhuis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zo snel mogelijk (uiterlijk < 5 uur na ROSC) na aankomst op de SEH zullen patienten gerandomiseerd worden voor 1 van de 3 behandelgroepen van 120 (90 evalueerbare) patienten elk en vitamine C of placebo zal gestart worden gedurende 96 uur. Groep 1 zal behandeld worden met placebo, groep 2 met 2 x daags een bolus of 1.5 gr vitamine C en groep 3 met 2 x daags 5 gr vitamine C. Na 4 dagen zal de overweldigende oxidatieve stress en geassocieerde orgaan schade sterk afgenomen zijn en zullen vitamine C concentraties hersteld zijn. Vitamine C toediening zal vanaf dan gegeven worden in een standaard voedingsdosis zodat de fysiologische signaal en herstel functie van lage concentraties van ROS weer kunnen optreden. Alle patiënten zullen thiamine 2 x daags 200 mg ged. 4 dagen toegediend krijgen om de omzetting van vitamine C naar oxalaat te beperken.

Inschatting van belasting en risico

In totaal 100 ml bloed zal afgenomen worden gedurende een periode van 4 dagen uit een arteriële lijn die de patiënt al heeft om de bloeddruk goed in de gaten te houden. De patiënt zal dus niets voelen van de bloedafname. Ook van urine afnames zal de patiënt niets merken, omdat alle patiënten een blaaskatheter hebben.

Mogelijke bijwerkingen van hoge dosering vitamine C zijn uitermate klein gezien de veiligheid van het middel. Er bestaat een minimale kans op oxalaat kristallen in de urine. Steenvorming met oxalaat kristallen worden eigenlijk alleen gezien bij langdurige hoge vitamine C inname. Tevens zal de nierfunctie van de proefpersonen dagelijks in de gaten gehouden worden, zoals dat ook gebeurt bij alle opgenomen patiënten op onze Intensive Care. Tevens wordt er dagelijks een vochtbalans bijgehouden waarbij de diurese elk uur wordt gemonitord. Wanneer dat geïndiceerd is, zal er een urinesediment analyse of echografie van de nieren worden verricht. Vitamine C kan ook pro-oxidatieve effecten hebben. Pro-oxidatieve effecten worden vooral gezien bij lage concentraties vitamine C en bij patiënten met ijzerstapeling. In deze studie

krijgen de patiënten een hoge dosering en worden de patiënten met ijzerstapeling uitgesloten. We verwachten dus minder oxidatieve stress. Hoge doses vitamine C kunnen vals verhoogde bloedglucosewaarden geven bij point-of-care metingen. Wij zullen tijdens de periode van vitamine C toediening de bloedglucoses bepalen via bloedgas analyse of via het centraal laboratorium.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten opgenomen op de Intensive Care na reanimatie met herstel van spontane circulatie, ventrikelfibrilleren of ventrikeltachycardie als eerste geregistreerde hartritme en een EMV-score ≤ 8 .

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten met in de voorgeschiedenis een pre-existente terminale nierinsufficiëntie (d.w.z. het ontvangen van nierfunctie vervangende therapie), glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiëntie (risico van hemolyse), urolithiasis, oxalaat nefropathie, hemochromatose of behandelbeperkingen zullen worden geexcludeerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	21-10-2019
Aantal proefpersonen:	360
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vitamine C

Generieke naam: Ascorbinezuur
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-06-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-04-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-11-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-11-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-07-2020
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-004318-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03509662
CCMO	NL63681.029.18