

## ZUR SOFORTIGEN FREIGABE

Orthomolekularer Medizin-Nachrichtendienst (OMNS, Ortho-Molecular News Service), 7. März 2021

### Die VICTAS-Studie: Zum Scheitern verurteilt

von Michael Passwater

(OMNS 7. März 2021) Ein kürzlich erschienener Artikel über klinische Forschung kommt zu folgendem Schluss: "Bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis führte die Behandlung mit Vitamin C, Thiamin und Hydrocortison im Vergleich zu Placebo nicht zu einer signifikanten Erhöhung der beatmungs- und vasopressorfreien Tage innerhalb von 30 Tagen. Die Studie wurde jedoch aus verwaltungstechnischen Gründen vorzeitig abgebrochen und war möglicherweise zu schwach, um einen klinisch bedeutsamen Unterschied festzustellen. [1] Für einige Mediziner ist diese Studie ein Beweis dafür, dass die "HAT-Therapie" (Hydrocortison, Ascorbinsäure, Thiamin) und Vitamin C bei der Behandlung von Sepsis nicht hilfreich sind. Eine solche Schlussfolgerung ist jedoch eine gefährliche Überverallgemeinerung der Ergebnisse der Studie.

Anstatt sich auf den vorzeitigen Abbruch der Studie zu konzentrieren, ist eher das Studiendesign bedenklich. Es war nicht erforderlich, die Behandlung der in die Analyse einbezogenen Probanden schnell zu beginnen. Die Studienbehandlungen wurden erst viele Stunden (Median 14,7) nach der Verschlimmerung der Sepsis-Symptome der Probanden bis hin zum Herz-Kreislauf- oder Atemstillstand durchgeführt. Die intravenöse (IV) Vitamin-C-Dosis war auf 1,5 g alle 6 Stunden (86 mg/kg/Tag; 6 g pro Tag bei einem 70 kg schweren Probanden) und die Behandlungsdauer auf 4 Tage begrenzt. Das Protokoll sah keine Messungen von Vitamin C, Thiamin oder Cortisol bei den Studienteilnehmern während oder nach der Behandlung vor, und in dem Artikel wurden keine Messungen berichtet. Außerdem wurden keine Messungen anderer Co-Nährstoffe durchgeführt. So ist beispielsweise ein niedriger Vitamin-D-Spiegel ein etablierter Biomarker für die Gesamtmortalität auf Intensivstationen. [2] Niedrige Zink-, Magnesium- und Selenoproteinspiegel sowie Anämie wurden ebenfalls mit schlechten Ergebnissen in der Intensivpflege in Verbindung gebracht, einschließlich der viralen Sepsis. [3-8] Aus dem Artikel geht nicht hervor, ob die Behandlungs- und die Kontrollgruppe bei Studienbeginn hinsichtlich der Vitamin-C- und anderer Nährstoffspiegel ausgeglichen waren und ob während der Studie ausreichend Vitamin C verabreicht wurde, um die Plasmaspiegel im therapeutischen Bereich zu halten. Im Abschnitt "Einschränkungen" des Artikels wird eingeräumt, dass "... eine höhere Dosis oder eine Dosierung auf der Grundlage der Vitamin-C-Plasmakonzentrationen zu anderen Ergebnissen führen könnte."

Sowohl in der Test- als auch in der Kontrollgruppe der Studie lag die Sterblichkeit vor der Entlassung aus der Intensivstation bei 16,6 % bzw. 17,0 % ( $p=0,91$ ) und nach 180 Tagen bei 39,5 % bzw. 36,8 % ( $p=0,57$ ). Weder die Standardbehandlung noch die verzögerte Gabe von niedrig dosiertem IV-Vitamin-C (IVC) für kurze Zeit verbesserte in dieser Studie das schlechte Überleben bei Sepsis. Die allgemeine Schlussfolgerung, die man aus dieser VICTAS-Studie ziehen kann, ist, dass Vitamin C sicher ist, aber dass es unzureichend ist, zu wenig, zu spät und für eine zu kurze Dauer zu geben.

Vor 50 Jahren veröffentlichte Dr. Frederick R. Klenner eine Zusammenfassung seiner Erfahrungen und früheren Veröffentlichungen. [9] Er empfahl eine tägliche IV-Dosis von 350 - 700 mg Vitamin C pro kg Körpergewicht des Patienten (25.000 - 50.000 mg für einen 70 kg schweren Patienten), wobei er die Dosis und die Häufigkeit bis zur Genesung des Patienten nach Bedarf erhöhte:

"Es ist erwiesen, dass die Produktion von Histamin und anderen Endprodukten aus desaminierten Zellproteinen, die durch Zellverletzungen freigesetzt werden, eine Ursache für einen Schock ist. Der klinische Wert von Ascorbinsäure bei der Bekämpfung des Schocks erklärt sich aus der Erkenntnis, dass die deaminierenden Enzyme der geschädigten Zellen durch Vitamin C gehemmt werden. Chambers und Pollock [10] haben gezeigt, dass die mechanische Schädigung einer Zelle zu pH-Veränderungen führt, die die Zellenzyme von einer konstruktiven zu einer destruktiven Aktivität umkehren. Die pH-Veränderungen greifen auf andere Zellen über. Diese zerstörerische Aktivität setzt Histamin frei, eine wichtige schockerzeugende Substanz. Die Anwesenheit von Vitamin C hemmt den Übergang dieses Enzyms in die destruktive Phase. Clark und Rossiter [11] berichteten, dass Schock- und Stresssituationen zu einer Verarmung des Ascorbinsäuregehalts im Plasma führen. Wie bei den Viruskörpern verbindet sich auch bei diesen Toxinen die Ascorbinsäure mit dem Proteinfaktor und bewirkt eine schnelle Zerstörung. Die Antwort auf diese Notfälle ist einfach: Große Mengen an Ascorbinsäure, 350 mg bis 700 mg pro kg Körpergewicht, intravenös verabreicht. Bei kleinen Patienten, bei denen die Venen knapp bemessen sind, kann Ascorbinsäure problemlos intramuskulär in Mengen von bis zu zwei Gramm an einer Stelle verabreicht werden. Mit jeder Dosis können mehrere Stellen behandelt werden. Eis, das auf die Gesäßmuskeln gelegt wird, bis sie sich röten, lässt die Schmerzen fast verschwinden. Wir legen das Eis nach der Injektion immer einige Minuten lang erneut auf. Zur Nachbehandlung wird auch Ascorbinsäure zum Einnehmen verabreicht. Jede Notaufnahme sollte mit Vitamin-C-Ampullen in ausreichender Stärke ausgestattet sein, damit die Zeit nicht als lebensrettender Faktor gezählt wird. Die 4-Gramm-Ampulle mit 20 cm<sup>3</sup> und die 10-Gramm-Ampulle mit 50 cm<sup>3</sup> müssen dem Arzt zur Verfügung gestellt werden."

In der CITRIS-ALI-Studie wurden 50 mg Vitamin C pro kg Patientengewicht pro Behandlung verwendet (200 mg/kg/Tag; 14 g pro Tag für einen 70 kg schweren Probanden) - mehr als das Doppelte der in der VICTAS-Studie verwendeten Dosis - und dennoch weniger als ein Drittel des von Dr. Klenner propagierten oberen Bereichs. Außerdem zeigte die CITRIS-ALI-Studie einen deutlichen Überlebensvorteil (die Sterblichkeit war in dieser Studie ein sekundärer Endpunkt). [12] Diese Dosis von 200 mg/kg/Tag wurde auch in der früheren Phase-I-Sicherheitsstudie mit IVC bei Sepsis verwendet. [13]

Warum wurde Jahre später in der VICTAS-Studie weniger als die Hälfte dieser Dosis verwendet? Was würde passieren, wenn eine Studie mit wirksamen Dosen durchgeführt würde - mit Dosen, von denen seit über 70 Jahren bewiesen ist, dass sie echten Menschen bei der Genesung von kritischen Krankheiten helfen? Ärzte, die dieses Protokoll anwenden, behandeln ihre Patienten nicht mehr ohne dieses Protokoll.

In dem OMNS-Artikel vom 20. Januar 2021 "The Treatment of Infectious Disease Using Vitamin C and Other Nutrients" (Die Behandlung von Infektionskrankheiten mit Vitamin C und anderen Nährstoffen) beschreibt Margot DesBois sehr schön die frühe Geschichte der Anwendung von IVC bei schweren Krankheiten. [14] Neben Dr. Frederick Klenner, Claus Jungeblut, Robert Cathcart und

William McCormick können auch jüngere Pioniere der klinischen Medizin wie Dr. Hugh Riordan, Ron Hunningshake, AA Fowler, Paul Marik und Joseph Varon in diese Liste aufgenommen werden. [15-21]

Bemerkenswert ist, dass das erfolgreichste veröffentlichte Protokoll für die Covid-19-Krankenhausbehandlung in den USA 3 g IVC pro Dosis zusammen mit einem Kortikosteroid und Thiamin alle 6 Stunden vorsieht, sowie die Verwendung von 25 g IVC-Dosen, wenn eine Notfalltherapie erforderlich ist. Und die Behandlungen werden nicht nach 96 Stunden abgebrochen. Die Vorstellung, dass eine Vitamin-C-Gabe über 96 Stunden hinaus gefährlich sein könnte, entbehrt jeder wissenschaftlichen oder klinischen Grundlage. Siehe den vollständigen COVID-19-Behandlungsplan [22] und das IVC-Protokoll der Riordan-Klinik. [23]

Zur Erinnerung für diejenigen, die Nährstoffforschung betreiben und überprüfen, hier die "Regeln", die der Vitaminforscher Robert P. Heaney veröffentlicht hat. [24]

<b>Kasten 1 Regeln für einzelne klinische Studien zur Wirkung von Nährstoffen.</b>	<b>Kasten 2 Regeln für die Einbeziehung von Studien in systematische Übersichten und Meta-Analysen.</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Basalnährstoffstatus muss gemessen, als Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie verwendet und im Studienbericht festgehalten werden.</li> <li>2. Die Intervention (d. h. die Veränderung der Nährstoffexposition oder -aufnahme) muss groß genug sein, um den Nährstoffstatus zu verändern, und muss durch geeignete Analysen quantifiziert werden.</li> <li>3. Die Veränderung des Nährstoffstatus der an der Prüfung teilnehmenden Personen muss gemessen und im Bericht über die Prüfung festgehalten werden.</li> <li>4. Die zu prüfende Hypothese muss lauten, dass eine Änderung des Nährstoffstatus (und nicht nur eine Änderung der Ernährung) die angestrebte Wirkung hervorruft.</li> <li>5. Der Co-Nährstoffstatus muss optimiert werden, um sicherzustellen, dass der Testnährstoff der einzige ernährungsbezogene, begrenzende Faktor für die Reaktion ist.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die für die Überprüfung oder Metaanalyse ausgewählten Einzelstudien müssen die in Kasten 1 aufgeführten Kriterien für Nährstoffstudien erfüllen.</li> <li>2. Alle eingeschlossenen Studien müssen von denselben oder ähnlichen Ausgangsnährstoffwerten ausgegangen sein.</li> <li>3. Alle eingeschlossenen Studien müssen die gleichen oder sehr ähnliche Dosen verwenden.</li> <li>4. In allen eingeschlossenen Studien muss die gleiche chemische Form des Nährstoffs verwendet worden sein, und wenn Lebensmittel als Vehikel für den Testnährstoff verwendet werden, muss in allen Studien die gleiche Lebensmittelmatrix verwendet worden sein.</li> <li>5. Alle eingeschlossenen Studien müssen denselben Co-Nährstoffstatus aufweisen.</li> <li>6. In allen einbezogenen Studien muss die Exposition gegenüber der veränderten Aufnahme ungefähr gleich lang gewesen sein.</li> </ol>

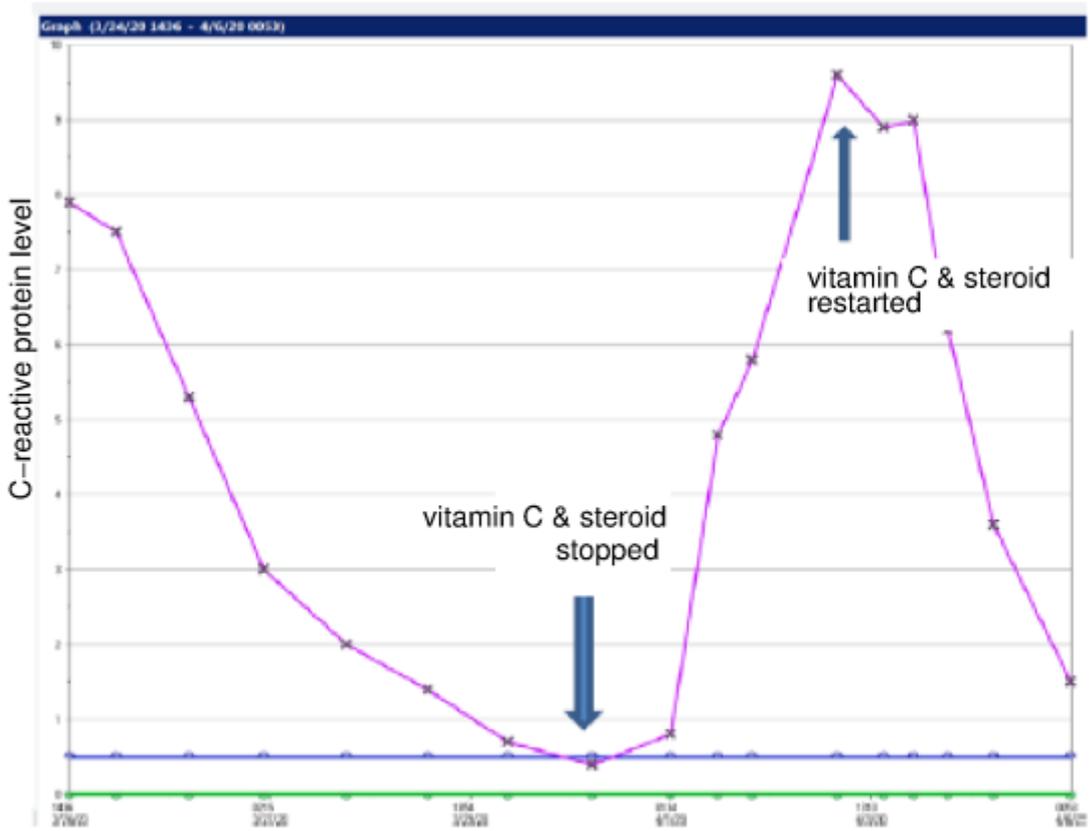
Die VICTAS-Studie [1] erfüllte keine dieser 5 Regeln für die Durchführung von Nährstoffforschungen.

Jüngste Forschungen haben die Bedeutung von Vitamin C bei Sepsis und anderen akut lebensbedrohlichen Krankheiten gezeigt. Vitamin C hat eine Vielzahl von lebenswichtigen Wirkungen im menschlichen Körper und ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit oft der geschwindigkeitsbegrenzende Faktor in diesen biochemischen Prozessen. Es ist das wichtigste extrazelluläre Antioxidans und wichtig für das Abfangen von schädlichen Elektronenradikalen. In sehr hohen Konzentrationen ist es an der Redox-Regulierung beteiligt, ist ein Pro-Oxidationsmittel und kann DNA- und/oder Proteinschäden verursachen. Dies ist bei der Behandlung von Krebs nützlich. Es ist ein wesentlicher Co-Faktor bei der Synthese von Katecholaminen, Vasopressin, Steroiden, Neuropeptiden und einigen Neurotransmittern. Es ist auch wichtig für die Synthese von Kollagen und Elastin - wichtige Moleküle im gesamten Körper, auch in den Arterien und Gelenken. Vitamin C ist auch wichtig für die epigenomische Regulierung von Genen und wird für viele Zelltypen des adaptiven Immunsystems benötigt. Diese biochemischen Funktionen sind wesentlich für eine verbesserte Funktion der Immunzellen, der Endothelzellen, der Hämodynamik (Kreislauffunktion) und der Wundheilung.

Stress, einschließlich kalter Temperaturen, Toxine, Infektionen und Traumata erhöhen den zellulären Bedarf an Vitamin C erheblich und stören die Fähigkeit des Körpers, oxidiertes Vitamin C (Dehydroascorbinsäure oder DHAA) wieder in die reduzierte Form von Vitamin C (Ascorbinsäure) umzuwandeln. Vitamin C hat eine kurze Halbwertszeit im Körper (Minuten bis Stunden). Im Jahr 2008 veröffentlichte die renommierte Fachzeitschrift Cell die Entdeckung, dass die roten Blutkörperchen des Menschen (und anderer Säugetiere, die kein Vitamin C produzieren können) eine große Anzahl von GLUT1-Transportern exprimieren - mehr GLUT1 als auf jedem anderen menschlichen Zelltyp. [25] Diese GLUT1-Transporter sind offenbar falsch benannt, denn sie könnten richtiger als DHAA1-Transporter bezeichnet werden. Der GLUT1-Transporter der menschlichen Erythrozyten wird zusammen mit dem Protein Stomatin exprimiert, wodurch er zu einem DHAA-Transporter und nicht zu einem Glukosetransporter wird. [Das Ergebnis sind 20-30 Billionen rote Blutkörperchen in gesunden Menschen, die durch die kilometerlangen Blutgefäße zirkulieren und DHAA "aufsaugen" und - wenn ausreichende Mengen des Selenoproteins Glutathionperoxidase in den roten Blutkörperchen vorhanden sind - das DHAA wieder zu AA reduzieren und zurück ins Blut schicken. Ein ähnliches Recyclingsystem gibt es im Gehirn zwischen Astrozyten und Tanyzyten. [26] Dies unterstützt das Konzept, dass es wichtig ist, das Blut, die Gefäße und das Gehirn mit ausreichend Ascorbinsäure zu versorgen.

Menschen, die durch Toxine, Viren und Bakterien akut in Not geraten sind, werden seit über 70 Jahren erfolgreich mit hochdosierten Vitamin-C-Injektionen behandelt. Jüngste Studien haben einen synergistischen Nutzen für die Endothelzellen gezeigt, wenn Vitamin C und Cortisol gleichzeitig in die Blutgefäße injiziert werden. Die jahrzehntelange Erfahrung hat gezeigt, wie wichtig es ist, frühzeitig einzugreifen und die Dosis und Dauer der Behandlung je nach Bedarf zu erhöhen, um die Azidose und/oder die Toxine zu neutralisieren. [27-53]

Die folgende Grafik wurde von Dr. Paul E. Marik zur Verfügung gestellt und zeigt den Spiegel des c-reaktiven Proteins (CRP, Biomarker für Entzündungen) eines Intensivpatienten, der 96 Stunden lang alle 6 Stunden mit 3 g IVC und einem Kortikosteroid behandelt wurde, bevor die Behandlung abgebrochen und dann wieder aufgenommen wurde. Es ist wichtig, die Vitamin-C-Behandlung bis zur vollständigen Genesung fortzusetzen und die intravenöse Verabreichung mit zunehmender Genesung auf die orale Verabreichung umzustellen. Es ist eine kontinuierliche Verabreichung von Vitamin C erforderlich, um die für die Behandlung von Sepsis und septischem Schock erforderlichen Gewebesättigungswerte zu erreichen und aufrechtzuerhalten.



Sind 70 Jahre erfolgreicher Behandlungen von Tausenden von Patienten kein ausreichender Beweis? Wenn weitere Studien erforderlich sind, wer wird dann die IVC-Dosis von 350-700 mg/kg/Tag ohne die gefährliche und künstliche 96-Stunden-Beschränkung auf den Prüfstand stellen?

### **Danksagungen:**

Ich möchte Benjamin Rakotoambinina, MD, PhD, Professor für Physiologie an der Universität von Antananarivo, Madagaskar, in Zusammenarbeit mit Laurent Hiffler, MD, von der Cellular Nutrition Research Group für ihre kritische Durchsicht und ihr Feedback danken; und Dr. Robert G. Smith und Andrew Saul für ihre kritische Durchsicht und redaktionelle Unterstützung.

*(Michael E. Passwater, Sohn des Autors und Kolumnisten Dr. Richard Passwater, ist von der American Society for Clinical Pathology als medizinischer Technologe und Spezialist für Immunhämatologie zertifiziert und besitzt ein Diplom für Labormanagement. Er arbeitet seit 28 Jahren in klinischen Laboratorien und hat bereits das Buch „Do the Math: "MATH+" rettet Leben“, veröffentlicht im Orthomolecular Medicine News Service <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n55.shtml> ).*

(v17n08 bw)

### **Referenzen:**

1. Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, et al. (2021) Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator-and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. JAMA 325:742-751. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776688>
2. Moraes RB, Friedman G, Wawrzeniak IC, et al. (2015) Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients. Clinics. 70:326-332. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039948>
3. Alker W, Haase H. (2018) Zinc and Sepsis Nutrients 10:976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060473>
4. Noormandi A, Khalili H, Mohammadi M, et al. (2020) Effect of magnesium supplementation on lactate clearance in critically ill patients with severe sepsis: a randomized clinical trial. Eur J Clin Pharmacol 76:175-184. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31814044>
5. Velissaris D, Karamouzos V, Pierrakos C, et al. (2015) Hypomagnesemia in critically ill sepsis patients. J Clin Med Res 2015;7:911-918. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566403>
6. Guerin C, Cousin C, Mignot F, et al. (1996) Serum and erythrocyte magnesium in critically ill patients. Intensive Care Med 22:724-727. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8880238>

7. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al. (2007) "Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock." *Crit Care Med.* 35:118-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095947>
8. Belsky JB, Wira CR, Jacob V, et al. (2018) A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, l-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D. *Nutr Res Rev.* 31:281-290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29984680>
9. Klenner FR. (1971) Observations On the Dose and Administration of Ascorbic Acid When Employed Beyond the Range of A Vitamin In Human Pathology. *J Applied Nutrit.* 23:61-87. [https://seanet.com/~alexs/ascorbate/197x/klenner-fr-j\\_appl\\_nutr-1971-v23-n3&4-p61.htm](https://seanet.com/~alexs/ascorbate/197x/klenner-fr-j_appl_nutr-1971-v23-n3&4-p61.htm)
10. Chambers R, Pollock H. (1927) Micrurgical studies in cell physiology: IV. Colorimetric determination of the nuclear and cytoplasmic pH in the starfish egg. *J Gen. Physiol* 10:739-755. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19872358/>
11. Clark EJ, Rossiter RJ. (1944) Carbohydrate metabolism after burning. *Q J Exp Physiol Cog Med Sci* 32:279-300. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1944.sp000890>
12. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, et al. (2019) 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* 322:1261-1270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573637>
13. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, et al. (2014) "Phase I Safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis." *J Transl Med* 12:32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484547>
14. DesBois M (2021) The Treatment of Infectious Disease Using Vitamin C and other Nutrients. *Orthomolecular Medicine News Service.* <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n04.shtml>
15. Klenner FR (1949) The Treatment of Poliomyelitis and other Virus Diseases with Vitamin C. *South Med Surg.* 111:209-214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18147027> <https://vitaminfoundation.org/www.orthomed.com/polio.htm> [https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/194x/klenner-fr-southern\\_med\\_surg-1948-v110-n2-p36.htm](https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/194x/klenner-fr-southern_med_surg-1948-v110-n2-p36.htm)
16. Jungeblut CW (1935) Inactivation of Poliomyelitis virus in vitro by crystalline vitamin C (ascorbic acid) *J Exp Med.* 62:517-521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19870431>
17. Cathcart RF (1981) Vitamin C, titrating to bowel tolerance, anascorbemia, and acute induced scurvy. *Med Hypotheses* 7:1359-1376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7321921>
18. McCormick WJ (1951) Vitamin C in the Prophylaxis and Therapy of Infectious Diseases. *Arch Pediatr.* 68:1-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14800557> [https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/195x/mccormick-wj-arch\\_pediatrics-1951-v68-n1-p1.htm](https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/195x/mccormick-wj-arch_pediatrics-1951-v68-n1-p1.htm)

19. Hugh D Riordan HD, Hunninghake RB, Riordan NH, et al. (2003) Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. *P R Health Sci J*, 22:287-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14619456>
20. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. (2017) Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* 151:1229-1238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940189>
21. Kory P, Meduri GU, Iglesias J, et al. (2021) Clinical and Scientific Rationale for the "MATH+" Hospital Treatment Protocol for COVID-19. *J Intensive Care Med*. 36:135-156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317385>
22. Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (2021) EVMS COVID-19 Management Protocol: An overview of the MATH+ and I-MASK+ Protocols. <http://www.flccc.net>
23. Riordan H, Riordan, N, Casciari J (2021) The Riordan intravenous vitamin C (IVC) protocol for adjunctive cancer care: IVC as a chemotherapeutic and biologic response modifying agent. *Riordan Clinic*. [https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2015/11/RiordanIVCprotocol\\_en.pdf](https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2015/11/RiordanIVCprotocol_en.pdf)
24. Heaney RP. (2014) Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev* 72:48-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24330136>
25. Montel-Hagen A, Kinet S, Manel N, et al. (2008) Erythrocyte Glut1 triggers dehydroascorbic acid uptake in mammals unable to synthesize vitamin C. *Cell*, 132:1039-1048. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358815>
26. Nualart F, Mack L, García A, et al. (2014) Vitamin C Transporters, Recycling and the Bystander Effect in the Nervous System: SVCT2 versus Gluts. *J Stem Cell Res Ther* 4:209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25110615>
27. May JM, Harrison FE. (2013) Role of Vitamin C in the Function of the Vascular Endothelium. *Antioxidants & Redox Signaling* 19:2068-2083. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23581713>
28. Nabzdyk CS, Bittner EA. (2018) Vitamin C in the critically ill - indications and controversies. *World J Crit Care Med* 7:52-61. <https://www.wjgnet.com/2220-3141/full/v7/i5/52.htm>
29. Lee RE. (1961) Ascorbic Acid and the Peripheral Vascular System. *Ann NY Acad Sci*. 92:295-301. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1961.tb46129.x>
30. Lee RE, Holze EA. (1951) Nutritional factors in hemodynamics: dissociation of pressor response and hemorrhage resistance in avitaminosis C. *Proc. Soc. Expt. Biol Med*. 76:325-329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14827915>
31. Barabutis N, Khangoora V, Marik PE, Catravas JD. (2017) Hydrocortisone and Ascorbic Acid Synergistically Prevent and Repair Lipopolysaccharide-Induced Pulmonary Endothelial Barrier Dysfunction. *Chest* 152:954-962. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739448>

32. Parker WH, Rhea EM, Qu ZC. (2016) Intracellular ascorbate tightens the endothelial permeability barrier through Epac1 and the tubulin cytoskeleton. *Am J Physiol Cell Physiol.* 311:C652-C662. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27605450>
33. Gu W, Cheng A, Barnes H, et al. (2014) Vitamin C Deficiency Leading to Hemodynamically Significant Bleeding. *JSM Clinical Case Reports* 2:1046. <https://www.jscimedcentral.com/CaseReports/casereports-2-1046.pdf>
34. Zhao B, Fei J, Chen Y, et al. (2014) Vitamin C treatment attenuates hemorrhagic shock related multi-organ injuries through the induction of heme oxygenase-1. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14:442-454. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387896>
35. Ladumer A, Schmitt CA, Schachner D, et al. (2012) Ascorbate stimulates endothelial nitric oxide synthase enzyme activity by rapid modulation of its phosphorylation status. *Free Radic Biol Med.* 52:2082-2090. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542797>
36. Heller R, Munscher-Paulig F, Grabner R, Till V. (1999) L-Ascorbic Acid Potentiates Nitric Oxide Synthesis in Endothelial Cells. *J Biol Chem* 274:8254-8260. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10075731>
37. Dingchao H, Zhduan Q, Xiaodong F. (1994) The Protective Effects of High-Dose Ascorbic Acid on Myocardium against Reperfusion Injury During and After Cardiopulmonary Bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 42:276-278. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7863489>
38. Ichim TE, Minev B, Braciak T, et al. (2011) Intravenous ascorbic acid to prevent and treat cancer-associated sepsis? *J Transl Med* 9:25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21375761>
39. Cisternas P, Silva-Alvarez C, Martinez F, et al. (2014) The oxidized form of vitamin C, dehydroascorbic acid, regulates neuronal energy metabolism. *J Neurochem* 129: 663-671. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24460956>
40. Wang Y, Lin H, Lin BW, et al. (2019) Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Ann Intensive Care* 9:58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111241>
41. Boretti A, Banik BK. (2020) Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition* 12:100190. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322486>
42. Iglesias J, Vassallo AV, Patel V et al. (2020) Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis. *Chest* 158:164-173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194058>
43. de Melo AF, Homem-de-Mello M. (2020) High-dose intravenous vitamin C may help in cytokine storm in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care* 24:500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32792018>
44. Zhang J, Rao X, Li Y et al. (2021) Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care* 11:5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420963>

45. Lankadeva YR, Peiris RM, Okazaki N, et al. (2021) Reversal of the pathophysiological responses to Gram-negative sepsis by megadose Vitamin C. Crit Care Med 49:e179-e190. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239507>
46. Patterson G, Isaacs CM, Fulzele S. (2021) Low level of vitamin C and dysregulation of vitamin C transporter might be involved in the severity of COVID-19 infection. Aging and Disease 12:14-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532123>
47. Tomassa-Irriguible TM, Lielsa-Berrocal L. (2020) COVID-19: Up to 87% critically ill patients had low vitamin C values. Research Square, preprint. <https://www.researchsquare.com/article/rs-89413/v1>
48. Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum levels of vitamin C and vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020. A pilot study. Medicine in Drug Discovery 8:100064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32964205>
49. Wagas Khan HM, Parikh N, Megala SM, Predeteanu GS. (2020) Unusual Recovery of a Critical COVID-19 Patient After Administration of Intravenous Vitamin C. Am J Case Rep 21: e925521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709838>
50. Marik PE. (2018) Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid. Nutrients 10:1762. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30441816>
51. May JM, Qu ZC. (2011) Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability. Biofactors 37:46-50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21328627>
52. Utoguchi N, Ikeda K, Saeki K et al. (1995) Ascorbic acid stimulates barrier function of cultured endothelial cell monolayer. J Cell Physiol 163:393-399. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7706381>
53. Han M, Pendem S, Teh SL, et al. (2010) Ascorbate protects endothelial barrier function during septic insult: Role of protein phosphatase type 2A. Free Radic Biol Med 48:128-135. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19840845>

Nutritional Medicine is Orthomolecular Medicine

Orthomolecular medicine uses safe, effective nutritional therapy to fight illness. For more information: <http://www.orthomolecular.org>

Find a Doctor

To locate an orthomolecular physician near you: <http://orthomolecular.org/resources/omns/v06n09.shtml>

The peer-reviewed Orthomolecular Medicine News Service is a non-profit and non-commercial informational resource.

Editorial Review Board:

Albert G. B. Amoa, MB.Ch.B, Ph.D. (Ghana)  
Seth Ayettey, M.B., Ch.B., Ph.D. (Ghana)  
Ilyès Baghli, M.D. (Algeria)  
Ian Brighthope, MBBS, FACNEM (Australia)  
Gilbert Henri Crussol, D.M.D. (Spain)  
Carolyn Dean, M.D., N.D. (USA)  
Ian Dettman, Ph.D. (Australia)  
Damien Downing, M.B.B.S., M.R.S.B. (United Kingdom)  
Ron Erlich, B.D.S. (Australia)  
Hugo Galindo, M.D. (Colombia)  
Martin P. Gallagher, M.D., D.C. (USA)  
Michael J. Gonzalez, N.M.D., D.Sc., Ph.D. (Puerto Rico)  
William B. Grant, Ph.D. (USA)  
Claus Hancke, MD, FACAM (Denmark)  
Tonya S. Heyman, M.D. (USA)  
Suzanne Humphries, M.D. (USA)  
Ron Hunninghake, M.D. (USA)  
Bo H. Jonsson, M.D., Ph.D. (Sweden)  
Felix I. D. Konotey-Ahulu, MD, FRCP, DTMH (Ghana)  
Jeffrey J. Kotulski, D.O. (USA)  
Peter H. Lauda, M.D. (Austria)  
Thomas Levy, M.D., J.D. (USA)  
Alan Lien, Ph.D. (Taiwan)  
Homer Lim, M.D. (Philippines)  
Stuart Lindsey, Pharm.D. (USA)  
Victor A. Marcial-Vega, M.D. (Puerto Rico)  
Charles C. Mary, Jr., M.D. (USA)  
Mignonne Mary, M.D. (USA)  
Jun Matsuyama, M.D., Ph.D. (Japan)  
Joseph Mercola, D.O. (USA)  
Jorge R. Miranda-Massari, Pharm.D. (Puerto Rico)  
Karin Munsterhjelm-Ahumada, M.D. (Finland)  
Tahar Naili, M.D. (Algeria)  
W. Todd Penberthy, Ph.D. (USA)  
Zhiyong Peng, M.D. (China)  
Isabella Akyinbah Quakyi, Ph.D. (Ghana)  
Selvam Rengasamy, MBBS, FRCOG (Malaysia)  
Jeffrey A. Ruterbusch, D.O. (USA)  
Gert E. Schuitemaker, Ph.D. (Netherlands)  
T.E. Gabriel Stewart, M.B.B.Ch. (Ireland)  
Thomas L. Taxman, M.D. (USA)  
Jagan Nathan Vamanan, M.D. (India)  
Garry Vickar, M.D. (USA)

Ken Walker, M.D. (Canada)  
Raymond Yuen, MBBS, MMed (Singapore)  
Anne Zauderer, D.C. (USA)

**Andrew W. Saul, Ph.D. (USA), Editor-In-Chief**

Associate Editor: Robert G. Smith, Ph.D. (USA)  
Editor, Japanese Edition: Atsuo Yanagisawa, M.D., Ph.D. (Japan)  
Editor, Chinese Edition: Richard Cheng, M.D., Ph.D. (USA)  
Editor, French Edition: Vladimir Arianoff, M.D. (Belgium)  
Editor, Norwegian Edition: Dag Viljen Poleszynski, Ph.D. (Norway)  
Editor, Arabic Edition: Moustafa Kamel, R.Ph, P.G.C.M (Egypt)  
Editor, Korean Edition: Hyoungjoo Shin, M.D. (South Korea)  
Assistant Editor: Helen Saul Case, M.S. (USA)  
Technology Editor: Michael S. Stewart, B.Sc.C.S. (USA)  
Legal Consultant: Jason M. Saul, JD (USA)

Comments and media contact: [drsaul@doctoryourself.com](mailto:drsaul@doctoryourself.com) OMNS welcomes but is unable to respond to individual reader emails. Reader comments become the property of OMNS and may or may not be used for publication.

To Subscribe at no charge: <http://www.orthomolecular.org/subscribe.html>

To Unsubscribe from this list: <http://www.orthomolecular.org/unsubscribe.html>