

Het effect van intraveneuze suppletie van ascorbinezuur op wondgenezing bij vaatchirurgische patiënten

Gepubliceerd: 17-11-2015 Laatst bijgewerkt: 13-04-2024

Primair: Versnellen van wondgenezing na 30 dagen bij patiënten die een open revascularisatie van de onderste extremiteiten hebben ondergaan na behandeling met 4 giften van 2 gram ascorbinezuur op 4 opeenvolgende dagen, waarvan de eerste gift ca. 1...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41803

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VITAMIN

Aandoening

- Vitaminegerelateerde stoornissen
- Bloedvaten therapeutische verrichtingen
- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

wond genezing

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Meander Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ziekenhuisbudget.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ascorbinezuur, Vaatchirurgie, Wondgenezing

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Reductie in wondoppervlak (%) van de operatiewond (lies- en/of beenwond) 30 dagen postoperatief door intraveneuze suppletie van ascorbinezuur bij vaatchirurgie, waarbij gecorrigeerd wordt voor de ascorbinezuurspiegel.

Secundaire uitkomstmaten

1. Relatie tussen de ascorbinezuurspiegel en de reductie in wondoppervlak (%) van de primaire operatiewond, 4 weken postoperatief.
2. Reductie in wondoppervlak (%) van een eventueel preoperatief aanwezig ulcus aan de onderste extremiteiten, 4 weken postoperatief door intraveneuze suppletie van ascorbinezuur bij vaatchirurgie, waarbij gecorrigeerd wordt voor de baseline ascorbinezuurspiegel.
3. Het verlagen van de incidentie van wondinfecties van de primaire operatiewond binnen 30 dagen postoperatief door intraveneuze suppletie van ascorbinezuur bij vaatchirurgie, waarbij gecorrigeerd wordt voor de baseline ascorbinezuurspiegel.
4. Het verkorten van de opnameduur door intraveneuze suppletie van ascorbinezuur bij vaatchirurgie, waarbij gecorrigeerd wordt voor de baseline ascorbinezuurspiegel.
5. Het verlagen van het aantal vaatchirurgische heropnames binnen 30 dagen postoperatief door intraveneuze suppletie van ascorbinezuur bij vaatchirurgie, waarbij gecorrigeerd wordt voor de baseline ascorbinezuurspiegel.

6. Het verlagen van het aantal 'all cause complications' binnen 30 dagen postoperatief door intraveneuze suppletie van ascorbinezuur bij vaatchirurgie, waarbij gecorrigeerd wordt voor de baseline ascorbinezuurspiegel.
7. Het verlagen van de mortaliteit binnen 30 dagen postoperatief door intraveneuze suppletie van ascorbinezuur bij vaatchirurgie, waarbij gecorrigeerd wordt voor de baseline ascorbinezuurspiegel.
8. Het verlagen van de tijd tot mediane wondgenezing indien in beide groepen de wonden volledig gesloten zijn op $t = 4$ weken, waarbij gecorrigeerd wordt voor de baseline ascorbinezuurspiegel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vaatchirurgische patiënten komen in aanmerking voor een revascularisatie ingreep om de doorbloeding in het desbetreffende weefsel te verbeteren. Case reports uit het Meander Medisch Centrum tonen dat het genezingsproces van operatiewonden van dergelijke ingrepen soms verre van optimaal is. Dit levert voor de patiënt een langdurige situatie op met kans op infecties, frequent ziekenhuis bezoek en eventueel re-OK. Ascorbinezuur suppletie bij de case reports leverde opmerkelijk snel en goed resultaat op het genezingsproces. Achtergrond informatie kan dit theoretisch bevestigen.

Ascorbinezuur is betrokken bij diverse processen in het lichaam, waaronder weefselherstel. Hierbij heeft het na weefselbeschadiging een functie in het migreren van neutrofielen gedurende de inflammatiefase en een functie in het vormen van cross-links tussen collageen tijdens de proliferatie fase. Tevens is bij trauma patiënten gevonden dat ascorbinezuur spiegels bij opname beduidend lager lagen dan binnen een gezonde populatie. Dit suggereert mogelijke depletie ten gevolge van weefselschade.

In 1974 is reeds in een RCT onder 20 chirurgische patiënten aangetoond dat ascorbinezuur in een dosering van 500mg 2dd oraal versus placebo na een maand een significante reductie van het wondoppervlak gaf van doorligwonden bij dwarslaesie patiënten. Een dergelijk effect is getracht te reproduceren in een studie onder verpleeghuispatiënten waarbij 2dd 500mg ascorbinezuur oraal is

vergeleken met 2dd 10mg oraal met als eindpunt de reductie van wondoppervlak per week gedurende 12 weken. Hierbij werd geen verschil gevonden. Een pilot studie in het Meander Medisch Centrum onder vaatchirurgische patiënten toonde dat 36% een ascorbinezuurspiegel beneden het gewenste niveau (streefwaarde 25 $\mu\text{mol/L}$) had. In een andere studie zijn ascorbinezuur spiegels vergeleken bij patiënten met een ulcus aan het been versus patiënten zonder een ulcus. Hieruit kwam naar voren dat de prevalentie van lage tot zeer lage spiegels significant hoger lag bij de ulcus groep. Of dit verband causaal is komt hieruit echter niet naar voren.

Diverse proefdier studies hebben naar effecten van ascorbinezuur gekeken. Drie groepen ratten welke behandeld zijn met placebo versus ascorbinezuur 100mg/kg/dag i.m. versus ascorbinezuur 200mg/kg/dag i.m. zijn onderling vergeleken op basis van genezing van een gastrointestinale anastomose na darmresectie. Hierbij kwam een positieve correlatie naar voren tussen de anastomose sterkte en ascorbinezuur dosering. Een significant verschil in wondgenezing werd eveneens gevonden bij een ander ratonderzoek. Hierbij is het effect van ascorbinezuur (100mg/kg oraal) versus controle onderzocht op de genezing van end-to-end anastomoses na een gastrointestinale resectie. Het effect was significant in het voordeel van de ascorbinezuur groep. Eenzelfde effect werd gevonden bij vergelijking van ratten, onderverdeeld in vier groepen. Hierbij werd een controle groep vergeleken met een vitamine a i.m. groep, een ascorbinezuur 100mg/kg/dag oraal groep en een vitamine a i.m. + ascorbinezuur oraal groep. Hierbij werd verminderde adhesie, inflammatie en fibrose gevonden in het voordeel van de vitamine a + ascorbinezuur groep.

Tijdens een operatieve ingreep ontstaat er oxidatieve stress. Het effect hiervan op de ascorbinezuurspiegel is onderzocht en toont een duidelijke afname tijdens een operatie. Daarnaast bevindt zich onder de populatie vaatchirurgische patiënten een groot aantal rokers. Roken werkt eveneens oxidatief. Rokers hebben daardoor circa 30% hogere doseringen ascorbinezuur nodig om eenzelfde spiegel te bereiken als niet rokers. Al deze effecten kunnen een verklaring zijn voor slechtere wondgenezing bij vaatchirurgische patiënten.

In deze dubbelblind placebo gecontroleerde gerandomiseerde studie wordt gekeken naar het effect van eenmaal daagse intraveneuze suppletie met ascorbinezuur gedurende vier dagen startend 1 uur preoperatief. Als primair eindpunt wordt de procentuele wondgenezing van de operatiewond 4 weken na operatie genomen. Secundair wordt gekeken naar de procentuele wondgenezing van een eventueel ulcus aan de onderste extremiteiten 4 weken na operatie, het aantal wondinfecties binnen 30 dagen vanaf de operatiedag, het aantal en soort complicaties binnen 30 dagen vanaf de operatiedag, de opnameduur vanaf de operatiedag, het aantal heropnames binnen 30 dagen vanaf de operatiedag en het aantal overlijdensgevallen binnen 30 dagen vanaf de operatiedag.

Bij studies naar wondgenezing wordt veelal gebruik gemaakt van de tijd tot totale wondgenezing als primair eindpunt. In dit onderzoek wordt daar vanaf

geweken. Voor de haalbaarheid van het onderzoek binnen de beschikbare termijn is de tijd tot totale wondgenezing waarschijnlijk niet realistisch. Uit de literatuur blijkt de mate van wondgenezing na 4 weken prognostisch echter een duidelijke factor te zijn voor de uiteindelijke kans op totale wondgenezing.

Binnen dit onderzoek zullen zowel deficiënte als niet-deficiënte patiënten geïnccludeerd worden. Het al dan niet deficiënt zijn hangt af van de streefwaarde die gehanteerd wordt. De huidige streefwaarden voor ascorbinezuur zijn gebaseerd op het optreden van Scorbutus (scheurbuik) en liggen in Nederland rond de 2 - 35 $\mu\text{mol/L}$ (Meander MC 25 $\mu\text{mol/L}$). Het is echter maar de vraag of deze streefwaarde ook de ondergrens is voor de diverse andere processen waarbij ascorbinezuur een rol speelt. Voor de bevordering van wondgenezing is momenteel nog geen streefwaarde bekend. Daarnaast ontstaat er, zoals eerder vermeld, oxidatieve stress tijdens een operatieve ingreep. Dit kan ervoor zorgen dat patiënten die volgens de huidige streefwaarden als niet-deficiënt bestempeld worden, gedurende de ingreep deficiënt kunnen worden. Het is enerzijds van belang om te weten of dat binnen onze populatie ook plaats vindt en anderszijds geeft het informatie of het voorgestelde suppletieschema voldoende is om deze dip te voorkomen. Gezien de extra informatie die de niet-deficiënte groep op kan leveren en de minimale risico's die het gebruik van ascorbinezuur met zich meebrengt is er daarom voor gekozen niet te includeren op basis van de uitgangscorbinen zuurspiegel.

Het onderzoeken van het effect van ascorbinezuur bij deze categorie patiënten is interessant. Indien er daadwerkelijk een effect bestaat, dan kan dit leiden tot een goedkope, eenvoudige en veilige interventie bij een kwetsbare patiëntengroep.

Doel van het onderzoek

Primair:

Versnellen van wondgenezing na 30 dagen bij patiënten die een open revascularisatie van de onderste extremiteiten hebben ondergaan na behandeling met 4 giften van 2 gram ascorbinezuur op 4 opeenvolgende dagen, waarvan de eerste gift ca. 1 uur preoperatief gegeven wordt.

Secundair:

Indien preoperatieve aanwezigheid van ulcera aan de onderste extremiteiten:
Versnellen van wondgenezing van de ulcera aan de onderste extremiteiten na 30 dagen.

Verminderen van het aantal postoperatieve complicaties binnen 30 dagen postoperatief (wondinfecties, heropnames, all cause complicaties, overlijden).

Verkorten van de opnameduur postoperatief.

Onderzoeksopzet

Dubbelblind placebo gecontroleerde gerandomiseerde monocenter studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventiegroep krijgt 4 giften van 2000mg ascorbinezuur (20ml) intraveneus op 4 opeenvolgende dagen. Controlegroep krijgt 4 giften van NaCl 0.9% (20 ml) intraveneus op 4 opeenvolgende dagen. De eerste gift wordt in beide situaties ca. 1 uur preoperatief gegeven.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten ondervinden geen hinder van de toediening van de studiemedicatie aangezien zij wegens de ingreep al een venflon hebben. Daarnaast ondervinden zij minimaal ongemak door een zestal bloedafnames gedurende het onderzoek. Er is geen additionele belasting in de vorm van vragenlijsten, noch in de vorm van extra polikliniek bezoeken. Alle metingen vinden plaats tijdens de reguliere poliklinische bezoeken.

De kans dat patiënten bijwerkingen gaan ondervinden van de toegediende hoeveelheden ascorbinezuur is klein. De gebruikte dosering is geregistreerd en kan in enkele gevallen aanleiding geven tot misselijkheid en diarree. Bij langdurig gebruik is de kans op bijwerkingen groter. Binnen de kaders van dit onderzoek worden er echter slechts 4 giften toegediend, waarbij de verwachte kans op bijwerkingen minimaal is.

De kans op nog onbekende bijwerkingen is nagenoeg niet aanwezig omdat het gebruikte medicijn al geruime tijd geregistreerd is.

Contactpersonen

Publiek

Meander Medisch Centrum

Maatweg 3
Amersfoort 3813TZ
NL

Wetenschappelijk

Meander Medisch Centrum

Maatweg 3
Amersfoort 3813TZ
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)

Geplande perifere bypass chirurgie aan 1 of 2 benen.

Leeftijd ≥ 18 jaar.

Vaatlijden fontaine IIb of hoger.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Leeftijd < 18 jr.

Hyperoxalurie.

Dialysepatiënten.

Patiënten met paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie.

G6PD deficiëntie.

Recidiverende nierstenen.

Hemochromatose.

Hemosiderose.

Gebruik van deferoxamine (in het verleden).

Immunologische aandoening.

Zwangeren.

Bilaterale operatie, anders dan de perifere bypass.

Intolerantie voor studie medicatie.

Niet wilsbekwame patiënten.

Eerdere deelname aan dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-03-2016
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ascorbinezuur
Generieke naam:	ascorbinezuur
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 30-11-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2014-005612-41-NL
CCMO	NL52012.100.15
Ander register	volgt