

Subcutaan lidocaïne-hydroxypropyl- β -cyclodextrine bij post-COVID

Methodologische kanttekeningen bij het onderzoek

In een recent in Nederland uitgevoerd experimenteel onderzoek werd bij geselecteerde post-COVID-patiënten een statistisch significante verbetering van de fysieke en mentale gezondheid gerapporteerd na behandeling met subcutaan lidocaïne-hydroxypropyl- β -cyclodextrine. Het onderzoek heeft zwaarwegende methodologische beperkingen. Daarom levert het te weinig informatie op om deze behandeling in de praktijk toe te passen. Op basis van dit onderzoek kunnen geen betrouwbare conclusies worden getrokken over de werkzaamheid, veiligheid en risico's van het lidocaïne-hydroxypropyl- β -cyclodextrine-complex.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- Er is geen bewijs dat subcutaan lidocaïne-hydroxypropyl- β -cyclodextrine werkzaam is bij mensen met post-COVID.
- Het onderzoek kent fundamentele methodologische tekortkomingen. De vermeende werkzaamheid is gebaseerd op een ongecontroleerde voor-na-analyse waarbij deelnemers die betere uitkomsten hebben oververtegenwoordigd zijn in de gepresenteerde resultaten.
- De veronderstelde werkingsmechanismen zijn onvoldoende onderbouwd. Het is niet aangetoond dat lidocaïne P2X7-remming initieert en dat complexering met hydroxypropyl- β -cyclodextrine bijdraagt aan de lymfatische of immunologische distributie van lidocaïne.
- Er treden veel directe bijwerkingen op, waaronder neurologische symptomen na intravasculaire injectie. Langetermijnveiligheid en systemische toxiciteit zijn niet onderzocht.
- Op basis van het hier besproken onderzoek is er geen plaats voor toepassing in de klinische praktijk van het lidocaïne-hydroxypropyl- β -cyclodextrine-complex bij personen met post-COVID.

Post-COVID

Post-COVID is een multisysteemaandoening met langdurige klachten zoals ernstige vermoeidheid, cognitieve beperkingen, post-exertionele malaise, pijn en autonome disfunctie. De klachten kunnen maanden tot jaren aanhouden en leiden tot aanzienlijke beperkingen in dagelijks functioneren en arbeidsparticipatie.

De beperkte behandelopties en de grote ziektelast hebben geleid tot een zoektocht naar mogelijke farmacologische interventies. Uiteenlopende middelen worden onderzocht, vaak op basis van veronderstelde onderliggende pathofysiologische mechanismen, zoals persisterende inflammatie, immuundisregulatie, endotheelbeschadiging en autonome disfunctie.[Davis 2023][Peluso 2024][Perumal 2023] Het is nog onduidelijk in hoeverre deze mechanismen bijdragen aan de klachten en in welke mate deze verschillen per patiënt. Tot op heden bestaat er geen bewezen effectieve farmacologische behandeling en is de zorg gericht op symptoommanagement en waar mogelijk revalidatie.[FMS 2022][NICE 2024]

Onderzoek met lidocaïne-HP- β -cyclodextrine bij post-COVID

In een recent gepubliceerd onderzoek rapporteren de onderzoekers een statistisch significante verbetering van de fysieke en mentale gezondheid na behandeling met

subcutaan lidocaïne-hydroxypropyl- β -cyclodextrine (lidocaïne-HP- β -CD).[Oostwouder 2025] Het onderzoek heeft echter ernstige methodologische beperkingen waardoor de betekenis van deze bevindingen gering is. Daarnaast roept de ethische toetsing vragen op, omdat de studie werd uitgevoerd zonder toestemming van een daartoe bevoegde medisch ethische commissie.

Lidocaïne

Eigenschappen

Lidocaïne heeft naast de bekende lokaal-anesthetische eigenschappen ook systemische effecten.[Castro 2023][Fernandez 2025] Uit preklinische studies blijkt dat lidocaïne onder meer de purinerge P2X7-receptor kan remmen, wat in vitro kan leiden tot verminderde immuunrespons en cytokine-afgifte.[Savio 2018][Martinez 2020] Kleine gerandomiseerde klinische studies beschrijven perioperatieve toediening van intraveneus lidocaïne in een acute setting, waarin een geringe daling van niet-specifieke ontstekingsmarkers als interleukine (IL)-6 is gevonden.[Castro 2023][Fernandez 2025].

Werkingmechanisme en rationale van de interventie

Bij post-COVID zijn verhoogde cytokinen aangetoond.[Low 2023][Korobova 2025][Wynberg 2024] Studies laten echter wisselende en meestal slechts kleine afwijkingen zien. Bovendien verschillen de gevonden veranderingen in cytokinen sterk tussen onderzoeksgroepen en is er geen duidelijk verband met klachten. Daarom is de veronderstelling dat lidocaïne een immuunmodulerend effect heeft bij post-COVID vooral theoretisch en voornamelijk gebaseerd op preklinisch onderzoek, waarin P2X7-remming en een verminderde afgifte van cytokinen werd aangetoond.

Hydroxypropyl- β -cyclodextrine

Hydroxypropyl- β -cyclodextrine is een hulpstof die normaliter wordt gebruikt om de oplosbaarheid en stabiliteit van geneesmiddelen te verbeteren.[Stolzke 2022] In het onderzoek is niet onderbouwd dat het lidocaïne-hydroxypropyl- β -cyclodextrine-complex in vivo via het lymfestelsel wordt getransporteerd. Omdat lymfatisch transport primair lipofiele stoffen betreft en cyclodextrinen hydrofiele moleculen zijn, is lymfatische opname van het HP- β -CD-complex farmacologisch niet aannemelijk. Daarmee blijft de veronderstelde farmacokinetische rationale speculatief.

Onderzoeksopzet

In een Nederlandse kliniek voor acute en chronische pijnklachten en neurologische aandoeningen werd tussen augustus 2024 en april 2025 een voor-na-onderzoek uitgevoerd bij volwassenen met post-COVID.[Oostwouder 2025]

Gedurende een vierweekse pre-behandelfase werden de klachten bijgehouden in een mobiele applicatie en werden de uitgangswaarden van de primaire eindpunten bepaald met de 'shortform'(SF)-12-vragenlijst.[Ware 1996] Door het beantwoorden van 12 vragen werden de fysieke gezondheid ('physical component summary', PCS) en mentale gezondheid ('mental component summary', MCS) berekend. De score van de PCS en MCS loopt van 0 tot 100, waarbij een score onder de 50 duidt op een ondergemiddelde gezondheid. Een verandering van 3 tot 5 punten wordt als klinisch relevant beschouwd.

Na de pre-behandelfase kregen de patiënten instructies voor de thuis toe te dienen subcutane injecties met lidocaïne 5%-HP- β -CD. De dosering bedroeg 4 maal per dag 125 mg, de eerste 7 weken om de dag, daarna elke dag. Na week 14 werd de dosering individueel aangepast tot maximaal 1.000 mg per dag.

De primaire uitkomstmaat was gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, gemeten met de SF-12 en uitgedrukt als PCS- en MCS-scores. De behandelduur bedroeg 24 weken en werd bij een deel van de deelnemers verlengd tot 36 weken. Er was geen

95 controlegroep. Het behandel-effect op de primaire uitkomstmaat werd bepaald door de voorafwaarden te vergelijken met alle metingen tijdens 24 weken behandeling, met behulp van een lineair gemengd model. Daarbij werd aangenomen dat ontbrekende gegevens willekeurig ontbraken ('missing at random').

Resultaten

100 Er werden 103 patiënten geïnccludeerd, die gemiddeld 31,5 maanden post-COVID hadden. Voor de start van de behandeling bedroeg de PCS 29,50 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 27,67 tot 31,22) en de MCS 31,61 (29,93 tot 33,29).

105 Een groot deel van de deelnemers stopte voor het einde van de studie. Na 24 weken deden nog 78 mensen mee aan de studie en na 36 weken nog 73 mensen. Gemiddeld was de PCS na 24 weken 2,20 (0,94 tot 3,45) punten hoger en na 36 weken 4,13 (2,46 tot 5,80) punten. De gemiddelde PCS-scores na 24 weken waren iets hoger dan de gemiddelde scores van de totale groep bij aanvang van de studie en na 36 weken nog wat hoger. De MCS was na 24 weken 5,16 (3,70 tot 6,63) punten hoger en na 36 weken 7,00 (5,04 tot 8,95) punten.

Bijwerkingen

110 Bijwerkingen werden zeer frequent (91%) gerapporteerd en betroffen lokale reacties op de injectieplaats, zoals subcutane fibrose (63%), hematoomvorming (56%) en erytheem/pruritus (36%). Bij 33% van de patiënten traden 73 onbedoelde intravasculaire injecties op. Deze gingen gepaard met tijdelijke neurologische klachten
115 zoals tinnitus, licht gevoel in het hoofd, visusstoornissen en flauwvallen.

Beschouwing

120 Bij onderzoek naar de werkzaamheid van therapieën is gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek de gouden standaard, omdat bij dit onderzoek de kans op vertekening minimaal is. Bij experimenteel onderzoek zoals hier uitgevoerd, kunnen verschillende bronnen van vertekening optreden. Alleen onder bijzondere voorwaarden, met zeer specifieke en geavanceerde onderzoeksopzet en analysetechnieken, kan een observationeel onderzoek een idee geven over het effect van een behandeling. Dat is hier niet het geval.

Methodologische beperkingen onderzoek

125 Het onderzoek betreft een voor-na vergelijking. De opzet van een binnen-patiëntvergelijking is gevoelig voor regressie naar het gemiddelde, verwachtingseffecten (placebo), selectieve uitval en tijdsgerelateerde confounding. Bij een aandoening met fluctuerende klachten zoals post-COVID kunnen natuurlijke variaties, spontane verbeteringen en effecten van intensieve begeleiding niet worden onderscheiden van
130 een mogelijk behandelresultaat. Ook ontbraken objectieve uitkomstmaten zoals biomarkers, bijvoorbeeld interleukine-6.

135 Bijna alle deelnemers hadden comorbiditeiten, 75% gebruikte gelijktijdig andere geneesmiddelen en 82% had eerdere post-COVID-behandelingen geprobeerd. Welke geneesmiddelen en behandelingen dit betrof en welke therapieën tijdens deelname waren toegestaan, werd niet gespecificeerd, niet systematisch geregistreerd en niet meegenomen in de analyse.

Uitval en therapietrouw

140 Er was substantiële uitval door bijwerkingen waardoor de aanname dat uitvallen volledig willekeurig was, onterecht is. Van de 103 patiënten voltooiden 76% de behandeling tot 24 weken en 71% tot 36 weken, terwijl na 36 weken 9% de behandeling aan het afbouwen was vanwege verbetering. Dit soort uitval kan tot vertekening leiden. De registratie van therapietrouw was onvolledig, omdat slechts 66% van de geplande

injecties werd geregistreerd als toegediend en 6% als overgeslagen. Deze mate van uitval door bijwerkingen en onvolledige therapietrouw(registratie) kan zowel tot over- als onderschatting van het effect leiden. Zo leidt dit tot vertekeningen in onbekende richting.

De auteurs rapporteerden uitsluitend geaggregeerde data (gemiddelden en standaarddeviaties) zonder individuele patiënttrajecten te tonen, waardoor onduidelijk bleef of de effecten consistent waren tussen de deelnemers of werden gedreven door subgroepen. Negatieve uitkomsten, heterogeniteit in respons en mogelijke verslechtering van klachten werden niet systematisch gerapporteerd, wat de interpretatie van de resultaten verder beperkt.

Daarnaast werd de verlenging van de studieperiode van 24 naar 36 weken niet toegelicht in termen van vooraf vastgelegde studieopzet. Dat roept vragen op over de post-hoc uitbreiding van de follow-up.

Medisch-ethische toetsing

Het onderzoek werd uitgevoerd met toestemming van een ethische commissie zonder bevoegdheid voor de medisch-ethische toetsing van farmacologische interventies. Aanvullend daarop werd een niet-WMO (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek) verklaring afgegeven door een daartoe bevoegde medisch-ethische toetsingscommissie. Gezien de protocolgeleide farmacologische interventie, de systematische effectmeting en de mogelijke risico's is deze toetsingsprocedure opmerkelijk.

Belangenverstrengeling

Subcutaan lidocaïne-HP-β-CD is gepatenteerd door negen auteurs van deze studie wat kan leiden tot belangenverstrengeling. Deze auteurs zijn gebaat bij een positief resultaat van hun onderzoek. Daarnaast wordt het experimentele lidocaïne-HP-β-CD niet afgezet tegen het huidig beschikbare lidocaïne. Lidocaïne-HP-β-CD leidt tot substantieel hogere kosten dan regulier lidocaïne.

Bijwerkingen en risico's

Bij de eerste acht geïncubeerde patiënten werden plasmalidocaïnespiegels bepaald in de vroege behandelingsfase. Deze bleven met een piekwaarde van 0,82 µg/ml ruim onder de klassieke toxiciteitsgrens van 5 µg/ml. De metingen werden slechts bij een kleine groep uitgevoerd gedurende een beperkte periode en er vonden geen vervolgmetingen of langdurige farmacokinetische metingen plaats tijdens de 24 tot 36 weken durende behandeling. Daarom bleven effecten van cumulatie, variatie tussen patiënten en dosisafhankelijke piekspiegels in latere fasen onduidelijk.

De rationale voor het gehanteerde doseer- en opbouwschema werd niet beschreven, waardoor het schema een empirisch karakter leek te hebben. De langdurige toediening van hoge doseringen lidocaïne (tot 1.000 mg per dag) is farmacologisch ongebruikelijk, niet gebaseerd op een richtlijn en onvoldoende onderbouwd door veiligheids- en farmacokinetische data.

Subcutane zelftoediening van lidocaïne is niet zonder risico's. Onbedoelde intravasculaire injectie en mogelijk ook accumulatie door dagelijkse meervoudige injecties kunnen leiden tot systemische blootstelling met risico op acute neurotoxische symptomen zoals tinnitus en duizeligheid en potentiële cardiovasculaire complicaties zoals ritmestoornissen en collaps.[Boghdadly 2018]

Daarnaast is de behandeling intensief en (tijds)belastend met vier injecties per dag, met per injectie 15 tot 25 minuten koelen, wat de uitvoerbaarheid in de praktijk beperkt.

Er is bovendien nog onvoldoende bekend over de bijwerkingen op lange termijn van herhaalde subcutane toediening van de hulpstof HP-β-CD met betrekking tot mogelijke

lokale weefselreacties of cumulatie bij langdurig gebruik.[Boghdadly 2018] Hierdoor kan de veiligheid van de combinatiebehandeling op de lange termijn niet worden beoordeeld.

Ethische bezwaren

- 195 Naast methodologische tekortkomingen roept deze studie ook fundamentele ethische bezwaren op. Het presenteren van een experimentele, niet-geregistreerde behandeling als potentieel werkzaam bij een kwetsbare groep post-COVID-patiënten kan leiden tot valse hoop en misplaatste verwachtingen, omdat de wetenschappelijke onderbouwing hiervoor ontbreekt.

200 Achtergrondinformatie

Details van het besproken onderzoek

Lidocaïne bij post-COVID 2025

- 205 **Opzet:** voor-na-onderzoek in een zelfstandig behandelcentrum in Nederland
Insluitingscriteria: volwassenen met post-COVID symptomen (WHO-definitie)
Belangrijke uitsluitingscriteria: allergie voor lidocaïne of hydroxypropyl- β -cyclodextrine, ernstige orgaanziekte, zwangerschap
Interventie: subcutane injectie met lidocaïne 5%-hydroxypropyl- β -cyclodextrine
Primair(e) eindpunt(en) en looptijd: fysieke en mentale kwaliteit van leven gemeten met de SF-12 PCS en MCS, gedurende 24 en 36 weken
 210 **Beoogd patiëntenaantal en power:** niet bepaald
Randomisatie: geen
Blinding: geen
Geanalyseerde populatie: gehele populatie zolang zij nog deelnamen aan de studie
 215 **Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** bij aanvang van de studie 103, 67% vrouw met een gemiddelde leeftijd van 48 jaar en een gemiddelde post-COVID-duur van 31,5 maanden
Trialregistratie: geen
Financiering: Excellent Care Clinics Velsen Noord
 220 **Belangenverstrengeling:** 9 van de 16 auteurs
Referentie: [Oostwouder 2025]

Literatuurreferenties

- 225 [Davis 2023] Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol. 2023 Mar;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2. Epub 2023 Jan 13. Erratum in: Nat Rev Microbiol. 2023 Jun;21(6):408. doi: 10.1038/s41579-023-00896-0. PMID: 36639608; PMCID: PMC9839201.
- 230 [Peluso 2024] Peluso MJ, Deeks SG. Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics. Cell. 2024 Oct 3;187(20):5500-5529. doi: 10.1016/j.cell.2024.07.054. Epub 2024 Sep 25. PMID: 39326415; PMCID: PMC11455603.
- [Perumal 2023] Perumal R, Shunmugam L, Naidoo K, Wilkins D, Garzino-Demo A, Brechot C, Vahlne A, Nikolich J. Biological mechanisms underpinning the development of long COVID. iScience. 2023 Jun 16;26(6):106935. doi: 10.1016/j.isci.2023.106935. Epub 2023 May 18. PMID: 37265584; PMCID: PMC10193768.
- 235 [Oostwouder 2025] Oostwouder C-J, Vos K, Lutke Schipholt IJ, Merkus MR, Telders T, van Deursen DFA, de Smit MB, van Eijk MD, Bontkes HJ, Bouwman FH, Wüst RCI, de Jong L, van Hulst M, Twisk JWR, van Kalken CK, Scholten-Peeters GGM. Effect of subcutaneous lidocaine-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) on quality of life in

- 240 patients with post-COVID condition: a 36-week observational interrupted time series study. *eClinicalMedicine* 2025;90:103681. Doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103681.
- [Castro 2023] Castro I, Carvalho P, Vale N, Monjardino T, Mourão J. Systemic Anti-Inflammatory Effects of Intravenous Lidocaine in Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 May 31;12(11):3772. doi: 10.3390/jcm12113772. PMID: 37297968; PMCID: PMC10253813.
- 245 [Fernandez 2025] Fernández-Martínez A, García JG, López-Picado A. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Intravenous Lidocaine in Surgery: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2025 May 31;14(11):3883. doi: 10.3390/jcm14113883. PMID: 40507646; PMCID: PMC12155905.
- 250 [FMS 2022] Richtlijn COVID-19. Startpagina - Langdurige klachten en revalidatie na COVID-19. 02-03-2022. Utrecht: Federatie Medisch Specialisten, 2022. Via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/covid-19/startpagina_-_langdurige_klachten_en_revalidatie_na_covid-19.html. Geraadpleegd op 20-01-2026.
- 255 [Savio 2018] Savio LEB, de Andrade Mello P, da Silva CG, Coutinho-Silva R. The P2X7 Receptor in Inflammatory Diseases: Angel or Demon? *Front Pharmacol*. 2018 Feb 6;9:52. doi: 10.3389/fphar.2018.00052. PMID: 29467654; PMCID: PMC5808178.
- [Martínez 2020] Martínez-Cuesta MÁ, Blanch-Ruiz MA, Ortega-Luna R, Sánchez-López A, Álvarez Á. Structural and Functional Basis for Understanding the Biological Significance of P2X7 Receptor. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 10;21(22):8454. doi: 10.3390/ijms21228454. PMID: 33182829; PMCID: PMC7696479.
- 260 [Low 2023] Low RN, Low RJ, Akrami A. A review of cytokine-based pathophysiology of Long COVID symptoms. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Mar 31;10:1011936. doi: 10.3389/fmed.2023.1011936. PMID: 37064029; PMCID: PMC10103649.
- 265 [Korobova 2025] Korobova ZR, Arsentieva NA, Lyubimova NE, Totolian AA. Redefining Normal: Cytokine Dysregulation in Long COVID and the Post-Pandemic Healthy Donors. *Int J Mol Sci*. 2025 Aug 29;26(17):8432. doi: 10.3390/ijms26178432. PMID: 40943354; PMCID: PMC12428466.
- 270 [NICE 2024] NICE guideline. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence. Published: 18-12-2020, updated: 25-01-2024. Via: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-66142028400325>. Geraadpleegd op 26-01-2026.
- 275 [Wynberg 2024] Wynberg E, Han AX, van Willigen HDG, Verveen A, van Pul L, Maurer I, van Leeuwen EM, van den Aardweg JG, de Jong MD, Nieuwkerk P, Prins M, Kootstra NA, de Bree GJ; RECOVERED Study Group. Inflammatory profiles are associated with long COVID up to 6 months after COVID-19 onset: A prospective cohort study of individuals with mild to critical COVID-19. *PLoS One*. 2024 Jul 15;19(7):e0304990. doi: 10.1371/journal.pone.0304990. PMID: 39008486; PMCID: PMC11249251.
- 280 [Stolzke 2022] Stolzke T, Krieg F, Peng T, Zhang H, Häusler O, Brandenbusch C. Hydroxylpropyl- β -cyclodextrin as Potential Excipient to Prevent Stress-Induced Aggregation in Liquid Protein Formulations. *Molecules*. 2022 Aug 10;27(16):5094. doi: 10.3390/molecules27165094. PMID: 36014329; PMCID: PMC9414600.
- [Ware 1996] Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996 Mar;34(3):220-33. doi: 10.1097/00005650-199603000-00003. PMID: 8628042.

- 285 [Boghdadly 2018] El-Boghdadly K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth.* 2018 Aug 8;11:35-44. doi: 10.2147/LRA.S154512. PMID: 30122981; PMCID: PMC6087022.