

Lidocaine voor post-COVID: zorgen over veiligheid en effectiviteit

Mede namens Frits Rosendaal (hoogleraar klinische epidemiologie, LUMC).

Nederlandse onderzoekers meldden recent dat onderhuidse toediening van lidocaine een effectieve behandeling is voor patiënten met post-COVID.

[https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(25\)00615-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(25)00615-7/fulltext)

De studie kreeg veel aandacht op radio, TV en in de krant, waaronder **NRC**. Vanuit medische hoek was er echter ook kritiek op de onderzoeksmethode en de ombudsman van NRC concludeerde "... dit nieuws werd wel te stellig gebracht, met een te absolute kop. En toen er kritiek kwam op het onderzoek en de berichtgeving had een vervolgartikel niet misstaan."

In datzelfde bericht uitte een patiënt haar frustratie over de zoveelste keer valse hoop (op een snelle oplossing voor haar probleem) en op de radio vertelde een huisarts hoeveel moeite en tijd het haar kostte om alle verwachtingen van patiënten weer in perspectief te plaatsen.

Ook wij wensen alle patiënten met deze vreselijke ziekte zo snel mogelijk effectieve en veilige behandelingen toe voor hun klachten, maar we maken ons zorgen over de zorgvuldigheid van het genoemde onderzoek.

De behandeling van patiënten met lidocaine met hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD) startte niet als wetenschappelijk onderzoek, maar als een "zorgtraject met zeer intensieve monitoring". Essentieel is dat het geen 'gewone' lidocaine is, maar dat het molecuul in het laboratorium veranderd is, en daarmee feitelijk als een nieuw geneesmiddel beschouwd moet worden. Onderzoek met nieuwe geneesmiddelen zijn met de allerstrengste veiligheidseisen omringd, omdat onbekende bijwerkingen kunnen optreden.

De onderzoekers vonden het niet ethisch om patiënten te randomiseren of anderszins met een niet-behandelde groep te vergelijken. Patiënten kregen het geneesmiddel en er werden van begin af aan gegevens verzameld. Dat noemen we observationeel onderzoek omdat er geen vergelijkingsgroep is, en ook hiervoor dient vooraf goedkeuring van een medisch ethische commissie verkregen te worden.

De gegevens van intensieve monitoring werden pas op een later tijdstip gebruikt voor een analyse en men heeft het onderzoek waarschijnlijk dus pas op dat moment als een 'analyse achteraf bij routinematig behandelde patiënten' gepresenteerd, want de lokale toetsingscommissie beoordeelde het protocol als niet-WMO plichtig.

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (**CCMO**) definieert onderzoek dat onder de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) als onderzoek waarbij sprake is van (1) medisch wetenschappelijk onderzoek en (2) waarin personen aan handelingen onderworpen worden of hen gedragsregels worden opgelegd. Dit onderzoek voldeed aan beide criteria.

Het geneesmiddel werd beschikbaar gesteld volgens het principe van magistrale bereiding. De CCMO definieert dat als: “De bereiding van een onderzoeksgeneesmiddel in een apotheek volgens een medisch voorschrift voor een *afzonderlijke* patiënt.”

Het betrof hier 103 afzonderlijke patiënten die in totaal 64,281 injecties kregen (gemiddeld 624 injecties per deelnemer). Dit aantal valt niet te rijmen met magistrale bereiding, en lijkt in alle opzichten op geneesmiddelenonderzoek, hetgeen met strenge voorwaarden omringd is, zoals toetsing vooraf en monitoring gedurende het onderzoek. Bij 34 patiënten zijn er in totaal 73 meldingen gedaan van een incident, namelijk (gedeeltelijke) intravasculaire injectie. Onvermeld is hoe een subcutane injectie intravasculair kan komen.

“Bij 4 incidenten heeft dit tot een 112-melding geleid, waarvan 1 leidde tot een eerstehulpbezoek per ambulance. Na evaluatie door een eerstehulparts kon de patiënt weer naar huis.” De onderzoekers hebben deze incidenten niet als een serieuze bijwerking geclassificeerd. Het incident waarbij de patiënt op de eerste hulp is beoordeeld, is gemeld bij de **Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd**, maar het is onduidelijk of de inspectie op dat moment wist dat de patiënt deelnam aan een wetenschappelijk onderzoek met een niet-geregistreerd geneesmiddel. In een regulier geneesmiddelenonderzoek zouden deze incidenten zeer waarschijnlijk als serieuze bijwerking zijn geclassificeerd.

Op basis van zelf-geregistreerde symptomen concludeerden de onderzoekers dat de deelnemers, gemiddeld genomen, een afname van de ernst van klachten hadden. Er zijn veel voorbeelden van behandelingen die in observationeel onderzoek goede resultaten gaven, die vervolgens niet werden bevestigd in gerandomiseerd onderzoek, of zelfs schadelijk waren. Zoals bijvoorbeeld het toedienen van lidocaïne bij acute hartaanval, zoals bleek uit een onderzoek gepubliceerd in 1989. En zelfs in het eerste placebo-gecontroleerde gerandomiseerde onderzoek, in 1948, was er een opmerkelijke vermindering van klachten in de placebogroep (maar veel minder dan in de behandelde groep).

Ten onrechte wordt vaak gedacht dat dit zogenaamde placebo-effect louter een psychisch effect is bij subjectieve klachten. Maar ook het natuurlijk beloop van ziekteverschijnselen, met variatie van ernst in de tijd, kan ertoe leiden. Net als het fenomeen van regressie naar het gemiddelde: wanneer verschijnselen wisselend zijn, zullen patiënten vooral hulp zoeken wanneer het slecht gaat, dus als zij meer klachten hebben dan in hun gemiddelde toestand. Als vooral deze mensen deelnemen aan een onderzoek, zullen hun klachten doorgaans “terugvariëren” naar hun gemiddelde, en gaat het dus na enige tijd beter.

Om al deze redenen dienen de effecten en veiligheid van nieuwe geneesmiddelen, waar mogelijk, vastgesteld te worden in goed uitgevoerd dubbel-blind gerandomiseerd onderzoek.

We hebben deze overwegingen aangeboden bij **NRC**, maar de krant antwoordde:
“Door de vele inzendingen zijn we genoodzaakt streng te selecteren. Onze voorkeur gaat op het moment uit naar andere onderwerpen en artikelen.”

Bron van informatie over de studie is <https://ecc-longcovid.com/nl/faq>