

## Lidocaine

### Inhoud

<a href="#">Algemeen</a> .....	1
<a href="#">Preparaten</a> .....	2
<a href="#">Synoniemen</a> .....	2
<a href="#">Toxische dosis</a> .....	2
<a href="#">Kinetiek</a> .....	3
<a href="#">Klinisch beeld</a> .....	4
<a href="#">Differentiaal diagnose</a> .....	5
<a href="#">Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling</a> .....	5
<a href="#">Overige diagnostiek</a> .....	5
<a href="#">Therapie</a> .....	5
<a href="#">Auteurs</a> .....	7
<a href="#">Literatuur</a> .....	7
<a href="#">Bijlagen</a> .....	9
<a href="#">Revisie</a> .....	9

### Algemeen

Lidocaïne is een synthetisch afgeleide van cocaïne. Het wordt toegepast als lokaal anestheticum en ook als klasse 1B anti-aritmicum. Lidocaïne zorgt voor blokkade van natriumkanalen en daardoor vermindert het de mate en snelheid van depolarisatie. Het wordt onder andere als anestheticum gebruikt voor slijmvliezen en huid, als oppervlakte anestheticum bij scopieën en bij het inbrengen van sondes of katheters.

Zalf bevat puur lidocaïne, de andere toepassingsvormen bevatten lidocaïnehydrochloride. [1]

Een van toepassingen van Lidocaïne is als anti-aritmicum klasse 1B. Het zorgt, zoals vermeld, voor blokkade van natriumkanalen en daardoor meer uniforme geleiding. Lidocaïne is effectief bij aanhoudende ventriculaire tachycardie en torsades de pointes. [2] Tijdens reanimaties met een schokbaar ritme (ventriculaire tachycardie of ventriculair fibrilleren) wordt lidocaïne als alternatief gebruikt wanneer amiodarone niet beschikbaar is. [3]

Casuïstiek met betrekking tot lidocaïne overdoseringen zijn vaak ontstaan door abusievelijk te hoog toegediende lidocaïne injecties of verkeerde infuusberekeningen. [4–7]

Meestal is er sprake van parenterale overdosering, alhoewel er ook case reports zijn waarbij er sprake was van niet-parenterale overdosering bij oraal, transfaryngeaal of transdermaal lidocaïne gebruik. [8–11] Ongebruikelijk maar voorkomend zijn daarnaast casus waarbij transplacentale lidocaine intoxicatie gedurende de bevalling optreedt volgend op epidurale toediening. [12]

## Preparaten

Lidocaïne komt in Nederland voor in verschillende toedieningsvormen (crème, zalf, gel, spray, pleister, zetpil, oogdruppels, orale drank, zuigtabletten, vloeistof voor injectie en infusie). Een volledig en actueel overzicht is te vinden op <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/> of <https://kennisbank.knmp.nl> (login).

## Synoniemen

Lidocaïne	Lignospan
Otalgan	Nolaid
Xylocaïne	Panotile
Dentinox	Rapydan
Lignocaïne	Urogliss
Versatis	

## Toxische dosis

De toxische dosis hangt af van het preparaat, de toedieningsweg en risicofactoren van de patiënt. Toxiciteit is een gevolg van een ontregeling van de zenuwgeleiding, waarbij effecten in het centrale zenuwstelsel al bij lagere concentraties merkbaar zijn dan de cardiologische effecten. [13] Bij normale dosering van lidocaïne voor lokale anesthesie (maximaal 4-5 mg/kg lichaamsgewicht) zijn geen toxische verschijnselen te verwachten. [6] Toepassing van lokale infiltratie oplossingen met een dosering van > 7 mg/kg lichaamsgewicht kunnen toxisch zijn. [14]

Systemische subjectieve bijwerkingen kunnen optreden vanaf plasmaconcentraties van 3-6 mg/L. [13] Dikwijls treden neurologische en cardiale toxiciteit op vanaf >7 mg/L, al is dit ook vanaf 5 mg/L al gezien.

Bij een acute intoxicatie is het bepalen van een spiegel weinig zinvol. De symptomen treden snel op en zijn bepalend voor de behandeling. Lidocaïne spiegels kunnen maar in een beperkt aantal centra bepaald worden en kosten tijd, daarom hebben spiegels vooral een plaats bij de analyse van de casus achteraf.

Therapeutisch vs toxische dosis [6]:

Plasma concentratie	Toxiciteit	Symptomen
< 5 mg/L	Geen toxiciteit te verwachten	Zelfs bij therapeutische doseringen lidocaïne worden duizeligheid, slaperigheid, paresthesieën of euforie beschreven.
5-10 mg/L	Laag toxische spiegels	Ontstaan van een doof gevoel van de tong (lokaal effect) en verschijnselen van depressie van het centraal zenuwstelsel, zoals een licht gevoel in het hoofd, visusstoornissen en oorsuizen.
> 10 mg/L	Hoog toxische spiegels	Excitatieverschijnselen zoals convulsies. Deze dichotome reactie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de relatief hoge gevoeligheid van corticale inhiberende neuronen voor lokale anesthetica.

# TOXICOLOGIE.ORG

---

> 15 mg/L	Levensbedreigend	Alle neuronen worden gedeprimeerd met successievelijk coma, ademhalingsstilstand en circulatoire collaps tot gevolg.
-----------	------------------	--

Risicofactoren voor toxiciteit zijn: hogere leeftijd, laag gewicht, acuut myocardinfarct, hartfalen, intravasculaire ondervulling, nierfunctiestoornissen, hyperkaliemie, hypoalbuminemie, verminderde leverfunctie, gebruik medicatie die CYP450 activiteit verminderen (oa amiodarone), gebruik van co-medicatie die de cardiac output en daarmee de hepatische flow reduceert, (oa bètablokkers). [6,15]

## Kinetiek

Absorptie	Epiduraal: vrijwel volledig IM: vrijwel volledig Oraal: 30-35% door first-pass effect Transdermaal: 3% (Absorptie vanuit wondoppervlakken en slijmvliezen is relatief groot, vooral in de bronchiaalboom) Subcutaan: vrijwel volledig (88%) [16]
Tmax	IM: 30 minuten tot 2 uur Laryngeaal-tracheaal: 5 tot 11 minuten Paracervicaal: 10 minuten Transdermaal: 11 uur Parenteraal: Variabel, bij intraveneus direct Oraal: 20 minuten
Vd	Het verdelingsvolume bedraagt 0.8-1.3 l/kg lich.gewicht.
Eiwitbinding	De plasma-eiwitbinding bedraagt 64-70% en is afhankelijk van de plasmaconcentratie van lidocaïne. Tot een plasmaconcentratie van ongeveer 6 mg/L lineair en vanaf 10 mg/L verzadigd.
Eliminatie	Ong. 90% wordt in de lever omgezet (voornamelijk door CYP3A4) in de actieve metabolieten mono-ethylglycinexylidide (MEGX) en glycinexylidide (GX). De metabolisemesnelheid is afhankelijk van de leverdoorbloeding. Minder dan 10% wordt in onveranderde vorm, en de rest als metabolieten, uitgescheiden met de urine. Lidocaïneklaring is leverflowafhankelijk.  MEGX: 80-90% anti-aritmische activiteit ten opzichte van lidocaïne GX: 10% anti-aritmische activiteit ten opzichte van lidocaïne
Halfwaardetijd	Lidocaïne: 1,5 tot 2 uur (normaal), verlengd bij verminderde leverdoorbloeding tot ongeveer 6 uur. Bij intraveneuze toediening langer dan 24 uur kan de halfwaardetijd ook verlengd zijn.  MEGX: 1 tot 6 uur  GX: 1 uur

## Klinisch beeld

Lidocaïne kan leiden tot neurologische of cardiale symptomen, waarbij de neurologische symptomen het meest voorkomen. Bij een geleidelijke overdosering wordt langzame progressie van de symptomen gezien (figuur 1), terwijl bij snelle overdosering of bij de aanwezigheid van andere bewustzijnsverlagende medicatie insulten of coma de enige tekenen kunnen zijn van een lidocaïne-intoxicatie. [6]

### **Neurologisch**

De neurologische symptomen lijken dosis afhankelijk (zie ook figuur 1 hieronder). Het patroon is bifasisch: eerst is er sprake van stimulatie en in de tweede fase juist depressie van het centraal zenuwstelsel. [17]

Bij lage dosis begint de intoxicatie met paresthesieën, hoofdpijn, oorsuizen, visusstoornissen en/of duizeligheid. Bij hogere dosis kunnen hallucinaties, desoriëntatie, convulsies en aangedane spraak optreden. Het kan zelfs leiden tot ademdepressie. Andere symptomen kunnen zijn; mydriasis, misselijkheid, braken.

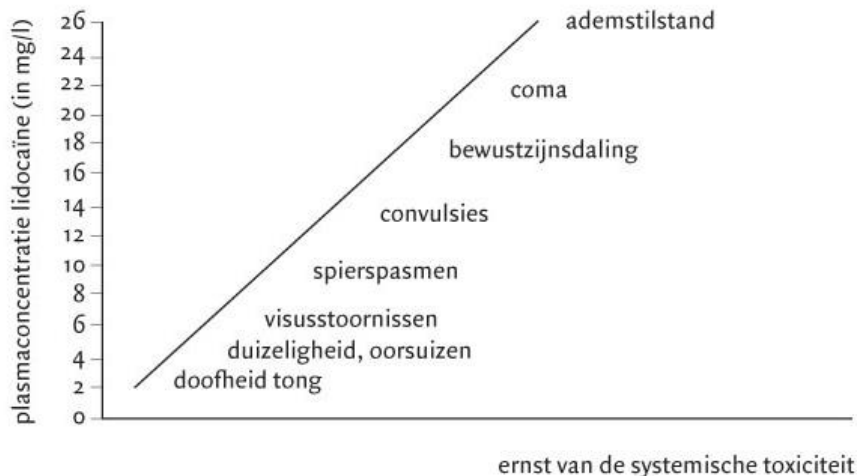
### **Cardiaal**

Cardiale tekenen van overdosering zijn veelzijdig; geringe verhoging hartslag, tachycardie (tijdens de eerste fase of bij een lichte intoxicatie), geringe verlaging hartslag, bradycardie, asystolie, aritmieën (zoals verlenging QRS-interval, ventriculaire extrasystolen ventriculaire bigeminie ventriculaire tachycardie ventriculaire flutter, ventrikelfibrilleren, eerste graads AV-block, tweede graads AV-block, Wenckebach block, Derde graads AV-block). [17] Bij een milde intoxicatie worden bloeddruk, hartslag en cardiac output verhoogd door catecholamine release en perifere vasoconstrictie. Bij een ernstige intoxicatie zijn bloeddruk en hartslag juist verlaagd.

### **Methemoglobinemie**

Methemoglobinemie (abnormaal hoog gehalte aan methemoglobine, een veranderde vorm van hemoglobine, in het bloed en die nauwelijks zuurstof kan vervoeren) treedt zeer zelden op bij solitair lidocaïne gebruik. [18] Een lokaal anestheticum waarbij vaker methemoglobinemie optreedt is prilocaïne, doordat deze de metaboliet orthotolidine vormt die zorgt voor hemoglobine oxidatie. Methemoglobinemie kan ook optreden bij gebruik van EMLA-creme, hierin zit naast lidocaïne ook prilocaïne.

Zie voor gehele lijst [www.vergiftingen.info](http://www.vergiftingen.info) [17]



Figuur 1. Neurologische symptomen bij lidocaïne intoxicatie in relatie tot de plasmaconcentratie van lidocaïne. [6]

## Differentiaal diagnose

De differentiaaldiagnose is afhankelijk van de klinische symptomen. Een lidocaïne intoxicatie kan bijvoorbeeld leiden tot convulsies; alles wat een epileptische aanval kan uitlokken behoort dan tot de differentiaaldiagnose. Lidocaïne toxiciteit kan, door neurologisch disfunctioneren, foutief als infarct worden gediagnostiseerd, zoals beschreven door Bursell et al. [19]

## Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Bloedspiegelbepaling van lidocaïne is geïndiceerd bij onverklaarde ineffectiviteit of (vermoeden van) toxiciteit. Bij een acute intoxicatie is het bepalen van een spiegel weinig zinvol. De symptomen treden snel op en zijn bepalend voor de behandeling. Spiegelbepaling kan in bepaalde centra, waaronder LUMC, UMCU en UMCG.

## Overige diagnostiek

- ECG controleren [17]
- Arteriële bloedgas bepalen [17]

## Therapie

### *Lokale therapie*

Bij huidcontact spoelen met water en zeep, bij oogcontact spoelen met water.

### *Na ingestie*

Na ingestie kan geactiveerde kool worden toegediend (zie tabel hieronder). Hierbij moet wel rekening worden gehouden met mogelijk verdoofde mondholte en daarbij dus een verhoogd risico op aspiratie. [13,17] Bij een massale intoxicatie met oraal lidocaïne, valt te overwegen om te maagspoelen als dit binnen 1 uur na inname kan. [20] Het uitvoeren van een maagspoeling is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bewustzijnsdaling en onbeschermdede luchtwegen door inadequate hoest/slikreflexen. Mocht een maagspoeling in exceptionele situaties toch zinvol zijn, dan moet in deze gevallen de luchtweg beschermd worden door vooraf te intuberen. [21]

### *Absorptie met intraveneuze lipidenemulsies*

Na intraveneuze toediening van een lipidenemulsie ontstaat er in de circulatie een "lipid-sink", bestaande uit liposomen. Deze liposomen kunnen potentieel toxische, lipofiele stoffen, die in de bloedbaan circuleren, absorberen (en secundair uit de weefsels via redistributie over de concentratiegradiënt).

Intralipid kan daarom worden toegediend wanneer er sprake is van intraveneuze of orale lidocaïne intoxicatie met ernstige symptomen, bijvoorbeeld gestoorde hemodynamiek door ritmestoornissen of ernstige neurologische klachten. Deze therapie dient te worden overwogen indien er levensbedreigende effecten optreden die niet op conventionele therapieën reageren (beperkt bewijs). [17], [22], [23].

Begin met een bolus van 1.5 ml/kg in 1 minuut 20 % intralipid (bij een persoon van 70 kilogram dus 100 ml) en start erna gelijk met een infuus van 0.25 ml/kg/minuut. Evalueer het effect na 5 minuten. Als er nog sprake is van niet herstelde circulatie dan kan nogmaals een bolus intralipid worden toegediend of de snelheid van

het continue infuus kan verdubbeld worden naar 0.5 ml/kg/min. Er mogen maximaal 3 bolusinjecties gegeven worden. Het infuus moet na herstel van de circulatie minimaal 10 minuten worden gecontinueerd, tot een maximale cumulatieve dosis van 10 ml/kg in 30 minuten. [17,24]

Voor kinderen gelden dezelfde doseringen per kilogram. Indien behandeling met lipidenemulsies wordt gestart, dient de standaardbehandeling gecontinueerd te worden. [17]

#### *Eliminatieversnelling:*

Hemodialyse, wisseltransfusie, hemofiltratie, geforceerde diurese en aanzuren bij een lokaal anestheticum is niet zinvol. [17] Ook hemoperfusie lijkt niet zinvol omdat lidocaine een myocardiaal depressivum is en de klaring bij hemoperfusie rond de 100-200 ml/min ligt, terwijl de normale hepatische klaring van lidocaine rond de 1000 ml/min ligt bij normale cardiale output. [25]

Tot de theorie beperkt, kan natriumbicarbonaat bijdragen aan de behandeling van cardiale effecten van lidocaine intoxicatie. Alkalisering van de pH tot 7,45-7,55 verhoogd de binding aan plasma-eiwitten, wat toxiciteit verlaagd. [17]

#### *Antidotum:*

Als er sprake is van methemoglobinemie moet indien mogelijk de lidocaine en evt. andere veroorzakende medicatie gestaakt worden, en moet er zuurstof gegeven worden. Als het methemoglobine-percentages hoger dan 30 is, kan er methyleenblauw gegeven worden in een dosering van 1-2 mg/kg intraveneus in 5 minuten. 1 uur na toediening van methyleenblauw moet controle plaats vinden van het methemoglobine. Bij onvoldoende daling kan nogmaals methyleenblauw gegeven worden, tot een maximale dosering van 7 mg/kg. [26]

#### *Symptomatisch:*

Bij ademhalingsinsufficiëntie eventueel beademing toepassen. Vocht en elektrolytenbalans op peil houden. Convulsies kunnen met benzodiazepines (diazepam) worden behandeld, bradycardie met atropine.

### Doseerschema geneesmiddelen

geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	dosering	bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	Let op risico op verslikken door mogelijke verdoving mondholte [17]
	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
Natrium sulfaat	> 12	30 g (bijv. in 100 ml water)	concentratie drank 1 g = 10 ml
	< 12	1 g per levensjaar (Kompas) 0,5 g/kg (Inform. Medic.)	
Diazepam	Volwassenen	i.v. 0,15 – 0,25 mg/kg (max. 100 mg/dag)	Let op risico op verslikken door mogelijke verdoving mondholte [17]
	kinderen	i.v. 0,1 – 1 mg/kg	

# TOXICOLOGIE.ORG

---

		(max. 0,25 mg/kg in 3 min.)	
Intralipid Emulsie	Volwassenen	Intralipid 20% 1.5 ml./kg in 1 min (patiënt van 70 kg: 100 ml) Gevolgd door Intralipid 20% 0,25 ml/kg per minuut gedurende 5 minuten (patiënt van 70 kg: 100 ml in 5 min). Evalueer effect. Daarna ofwel 1 a 2 bolussen 1,5 ml/kg (patiënt van 70 kg 100 ml) met 5 minuten interval ofwel continu infuus 0,5 ml/kg/minuut (patiënt van 70 kg: 35 ml/min). Geef maximaal 10 ml/kg in totaal. (patiënt van 70 kg: maximaal 700 ml in totaal)	Indien situatie levensbedreigend is en conventionele therapie ontoereikend (beperkt bewijs).
Methyleenblauw	Volwassenen	1-2 mg/kg intraveneus in 5 minuten.	Controle na 1 uur, als methemoglobine onvoldoende gedaald is, kan nogmaals methyleenblauw toegediend worden. Max dosering: 7 mg/kg.

## Auteurs

Mw. Drs. F. Besemer, AIOS interne geneeskunde en klinische farmacologie  
Prof. dr. C. Kramers, internist, klinisch farmacoloog  
Mw. Dr. E. van der Wouden, ziekenhuis apotheker

## Literatuur

- [1] Farmacotherapeutisch Kompas n.d. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>.
- [2] Zipes DP, Camm A, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden death. *Kardiologiya* 2011;51:65–96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.010>.
- [3] Nederlandse Reanimatie Raad n.d. <https://www.reanimatieraad.nl/>.
- [4] Badui E, Garcia-Rubi D, Estanol B. Inadvertent massive lidocaine overdose causing temporary complete heart block in myocardial infarction. *Am Heart J* 1981;102:801–3.
- [5] Douglas JH, Ross JD, Bruce DL. Delayed awakening due to lidocaine overdose. *J Clin Anesth* 1990;2:126–8. [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(90\)90067-D](https://doi.org/10.1016/0952-8180(90)90067-D).
- [6] van Donselaar-van der Pant KA, Buwalda M, van Leeuwen HJ. Lidocaïne: een lokaal anestheticum met systemische toxiciteit | *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:61–5.
- [7] Pélissier-Alicot AL, Deveaux M, Sastre C, Baillif-Couniou V, Christia MA, Champeaux-Fesquet C, et

- al. Planned complex suicide involving combined drug intoxication and femoral catheterization. *J Forensic Sci* 2021;66:2527–31. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.14809>.
- [8] Del Rey JG, Wason S, Druckenbrod RW. Lidocaine overdose: Another preventable case? *Pediatr Emerg Care* 1994;10:344–6. <https://doi.org/10.1097/00006565-199412000-00011>.
- [9] Smith M, Wolfram W, Rose R. Toxicity--seizures in an infant caused by (or related to) oral viscous lidocaine use. *J Emerg Med* 1992;10:587–90. [https://doi.org/10.1016/0736-4679\(92\)90143-H](https://doi.org/10.1016/0736-4679(92)90143-H).
- [10] Centini F, Fiore C, Riezzo I, Rossi G, Fineschi V. Suicide due to oral ingestion of lidocaine: a case report and review of the literature. *Forensic Sci Int* 2007;171:57–62. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2006.05.003>.
- [11] Wieringa JW, Ketel AG, van Houten MA. Coma bij een peuter na behandeling met de “toverzalf” lidocaïne-prilocaine-crème | Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006;150:1805–7.
- [12] Demeulemeester V, Van Hautem H, Cools F, Lefeverve J. Transplacental lidocaine intoxication. *J Neonatal Perinatal Med* 2018;11:439–41. <https://doi.org/10.3233/NPM-1791>.
- [13] Flomenbaum N.E., Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. *Goldfrank’s Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York, NY, USA: McGraw-Hill; 2006.
- [14] Cárdenas-Camarena L, Gerardo LPA, Durán H, Bayter-Marin JE. Strategies for reducing fatal complications in liposuction. *Plast Reconstr Surg - Glob Open* 2017;5. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001539>.
- [15] Pfeifer HJ, Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Clinical use and toxicity of intravenous lidocaine. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am Heart J* 1976;92:168–73. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(76\)80252-9](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(76)80252-9).
- [16] Soma LR, You Y, Robinson MA, Boston RC. Pharmacokinetics of intravenous, subcutaneous, and topical administration of lidocaine hydrochloride and metabolites 3-hydroxylidocaine, monoethylglycinexylidide, and 4-hydroxylidocaine in horse. *J Vet Pharmacol Ther* 2018;41:825–37. <https://doi.org/10.1111/jvp.12695>.
- [17] Lidocaine - Vergiftigen.info n.d. <https://www.vergiftigen.info> (accessed December 31, 2021).
- [18] Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. *Anesth Analg* 2009;108:837–45. <https://doi.org/10.1213/ANE.0B013E318187C4B1>.
- [19] Bursell B, Ratzan RM, Smally AJ. Lidocaine toxicity misinterpreted as a stroke. *West J Emerg Med* 2009;10:292–4.
- [20] Meulenbelt J (Jan), Vries I de. *Behandeling van acute vergiftigingen : praktische richtlijnen* 1996.
- [21] Nederlandse Internisten Vereniging N. *Richtlijn Intoxicaties: eerste opvang in het ziekenhuis* 2017:158.
- [22] Zyoud SH, Waring WS, Al-Jabi SW, Sweileh WM, Rahhal B, Awang R. Intravenous Lipid Emulsion as an Antidote for the Treatment of Acute Poisoning: A Bibliometric Analysis of Human and Animal Studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;119:512–9. <https://doi.org/10.1111/BCPT.12609>.
- [23] Vieitez V, Gómez de Segura I, Martín-Cuervo M, Gracia LA, Ezquerro LJ. Successful use of lipid emulsion to resuscitate a foal after intravenous lidocaine induced cardiovascular collapse. *Equine Vet J* 2017;49:767–9. <https://doi.org/10.1111/EVJ.12699>.
- [24] Lipidrescue n.d. [www.lipidrescue.com](http://www.lipidrescue.com).
- [25] Freedman MD, Gal J, Freed CR. Extracorporeal pump assistance - Novel treatment for acute lidocaine poisoning. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;22:129–35. <https://doi.org/10.1007/BF00542457>.
- [26] Pruijm MTC, de Meijer PHEM. Methemoglobinemie door drinken van isobutylnitriet ('poppers') | Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002;146:2370–3.



## Bijlagen

N/A

## Revisie

Revisie 07 Mrt 2022 uitgevoerd door drs. M.F.J.M. Vissers en drs. H.J. Hijma, beide klinisch farmacoloog i.o. bij het CHDR te Leiden, onder begeleiding van prof. dr. C Kramers, internist, klinisch farmacoloog.