

Editorials

Allergies to local anesthetics - the real truth

Brendan T. Finucane MB BCH BAO FRCPC FRCA

"The truth is rarely plain, but never simple"
- Oscar Wilde

THE human race has reaped the benefits of the gift of local anesthesia for close to 120 years. Koller's¹ monumental discovery in 1884 revolutionized the practice of dentistry, ophthalmology, surgery and anesthesia forever. However it soon became apparent that local anesthesia techniques were not without their problems. There were several fatalities linked to cocaine within the first several years of its use as a local anesthetic.² Einhorn produced the first, acceptable, synthetic local anesthetic-procaine, in 1904. Procaine was marketed under the name Novocaine and became the most widely used local anesthetic in the world for more than 40 years.³ The word Novocaine became synonymous with local anesthesia and even today is used by many people to describe the act of "freezing" e.g., in dentistry.

The first report of allergy to local anesthetics appeared in the literature in 1920. Mook⁴ described one case of eczematous contact dermatitis on a dentist's hand following the handling of apothecin, which was an amino-ester congener of procaine. Subsequent skin testing clearly linked apothecin with the dermatitis and the lesions cleared up once the offending agent was removed. A similar but milder reaction was noted following the use of procaine, suggesting cross reactivity between amino-ester compounds. This observation has subsequently been demonstrated with other ester compounds.

There was a steady report of allergic type reactions to ester compounds in the literature following their introduction into clinical medicine. Most of these reactions consisted of redness or edema of the skin or mucous membranes and fit the description of hypersensitivity reactions. Occasionally patients presented

with more serious symptoms and rarely patients presented with all the symptoms and signs of true anaphylaxis.

All of the amino-ester compounds are derivatives of para-aminobenzoic acid (PABA), which is a known allergen. All ester compounds are hydrolyzed and yield PABA as an intermediate metabolite. Many patients may have already been exposed to parabens before they receive their first local anesthetic injection. Methyl- and propylparaben are additives in many lotions, cosmetics and foodstuffs and are used to extend the shelf life of these products and there may be some cross-reactivity between these and PABA. Benzocaine is added to many sunscreen lotions and hemorrhoid ointments and it has been estimated that up to 5% of individuals exposed to these products have a positive skin test. Up to 5% of patients exposed to sulphonamides develop skin reactions. Sulphonamides are structural analogues of PABA. Patients frequently volunteer that they are allergic to 'sulpha.' Therefore ester local anesthetics and substances containing methylparaben should be avoided in these cases. Sulphite anti-oxidants are frequently added to food and wine to extend shelf life. Sulphites invoke allergic reactions in susceptible individuals. Ironically paraben and sulphite preservatives are added to both ester and amide local anesthetics, contributing further to existing confusion on this topic.

Löfgren⁵ discovered the amide local anesthetics in 1943. The number of allergic reactions to local anesthetics decreased significantly in the 1950's and was thought to be a direct result of the declining use of ester compounds. Allergic type reactions to the amino-amide compounds are extremely rare. However there are some convincing case reports supporting the existence of such a phenomenon. Assem *et al.*⁶ described a case report of contact dermatitis to lidocaine in a plant

From the Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada.

Address correspondence to: Dr. Brendan T. Finucane, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Alberta, Clinical Sciences Building 8-120, Edmonton, Alberta T6G 2B7, Canada. Phone: 780-407-2689; Fax: 780-407-7461; E-mail: bfinucan@ualberta.ca

worker in the pharmaceutical industry. Brown *et al.*⁷ published a case of an immune mediated reaction to injectable amide local anesthetics. However allergists are of the opinion that less than 1% of reported allergic reactions to local anesthetics are immune system mediated and it is likely that amide linked immune reactions are a minute fraction of those.

The report by Wong *et al.*⁸ in this issue of the Journal adds one more diagnosis to the list of possible etiologies of reactions to local anesthetics. Even though hereditary or acquired forms of CI esterase inhibitor deficiency are extremely rare, it is likely that immune reactions to amide type local anesthetics are even rarer. Wong *et al.* are to be congratulated on their thoroughness in seeking a diagnosis in this case. Otherwise that patient would have been subjected to general anesthesia for dental procedures in the future. All too often the "follow-up" in cases like these is less than complete, adding further to existing confusion on this important topic. Wong *et al.* might be interested to know that a non-ester, non-amide, topical local anesthetic-dyclonine,⁹ was available in the United States as recently as 1997, but is not available in Canada at this time.

Patients presenting for minor surgical procedures under local anesthesia in dental suites or doctors' offices are usually anxious to start with. Up to 6% of patients have an abnormal fear of needles.¹⁰ Epinephrine is frequently added to local anesthetics for dental and other minor procedures. Injections of epinephrine containing solutions into vascular rich mucous membranes of the oral cavity frequently result in a cardiovascular response. Patients become aware of "palpitations" and respond in different ways. All of these factors set the stage for adverse reactions in an ambulatory setting. Intravascular injections of local anesthetics into the head and neck region are far more likely to result in systemic toxic reactions than injections elsewhere. Intra-arterial injections of even minute quantities of local anesthetics in the head and neck region result in massive toxic reactions.¹¹ Vaso-vagal reactions, epinephrine responses, "panic attacks" and systemic toxic reactions to local anesthetics, account for the vast majority of adverse reactions occurring in patients in this setting. Patients frequently come away from these events convinced that they are allergic to the local anesthetic. "You had a reaction to the local anesthetic" is frequently interpreted by the patient as an allergy and once this misinformation has taken root it is very difficult to reverse. Latex allergies should be included in the list of differential diagnoses of reactions to local anesthetics. Rae *et al.*¹² published an interesting case of anaphylaxis which occurred dur-

ing epidural anesthesia for Cesarean section. Latex was subsequently proven to be the allergen. In that particular case the timing of the symptoms was clearly linked to the insertion of a urinary catheter.

However we must not forget that allergic reactions to local anesthetics are real. Local anesthetics are too small to be antigenic by themselves but are sufficiently alien to bind as haptens to tissues with antigenic properties. Up to 14 days are required to develop sensitization (antibody production). Once sensitization occurs, exposure to fractional quantities of the offending agent invokes an antigen-antibody reaction. Responses are classified into four categories depending upon the response. Type I reactions are IgE-mediated and are characterized by a massive release of histamine, serotonin, leukotrienes and other humoral substances from mast cells resulting in a sudden onset of bronchospasm, cardiovascular depression and airway compromise, otherwise known as anaphylaxis. This is a true medical emergency and requires immediate and aggressive treatment. Type IV reactions represent the other end of the spectrum. Characteristically they have a slower onset, associated with a non-IgE mediated release of bioamines, including histamine. The severity of the reaction depends on the quantity of the mediator released and can vary from mild contact dermatitis to anaphylactoid shock.¹³

Occasionally patients present for investigation of allergy to local anesthetics. This type of investigation should be carried out by individuals with expertise in this area and should not be attempted casually by clinicians. It is most important to take a thorough history in these cases and review all relevant medical and dental records. Allergists usually carry out skin testing. They use a control, a known histamine releaser and the local anesthetic. They inject small quantities of these substances intradermally and compare the response. The consensus among allergists is that intradermal testing is a useful primary screening test. Positive reactors are subjected to a graduated increase in exposure, beginning with a skin prick though a drop, then a *sc* injection with increasing concentrations of the local anesthetic until full strength is reached. The problem with skin testing is that the results are equivocal in a large percentage of cases. Other routes of testing have also been explored, only to be denounced. It is important to know that *in vitro* testing of local anesthetics can be performed. Cell cultures of lymphocytes are exposed to the suspected allergen. If proliferation of lymphocytes occurs allergy is suspected. If a leucocyte histamine response occurs upon exposure to the local anesthetic the results are more concrete. *In vitro* tests are strongly recommended in patients presenting with a history of anaphylaxis.¹⁴

Drug allergies to local anesthetics are a particularly pressing issue in obstetric patients who may be unnecessarily deprived of the benefits of epidural anesthesia during labour. Balestrieri *et al.*¹⁵ recently published a report of how they handled a case of suspected “caine” allergy in an obstetric patient. They performed provocative testing in this patient at 38 weeks gestation. They first established *iv* access and then prepared the patient as if she was undergoing a Cesarean section. Fetal monitoring was also established. An obstetric team was on standby to perform an emergency Cesarean section if problems arose during the testing period. Provocative testing was then performed in the following manner: *sc* injections of preservative free bupivacaine 0.25% were administered in a step-wise fashion, beginning with 0.1 mL, increasing to 0.5, 1 and 2 mL with a 15-min lag between injections (Chandler’s protocol).¹⁶ This seems like a very reasonable and safe approach in obstetric patients who may otherwise be deprived of good pain control during labour or may be forced to undergo general anesthesia if surgery is required.

The medical establishment and the public use the term allergy far too casually. We need an aggressive educational campaign to address this serious problem. When patients experience adverse events during procedures we need to have a system in place that ensures that they are given the correct information. When entertaining a diagnosis of local anesthetic allergy we must remember that less than 1% of cases have an immune basis and if the local anesthetic is an amino-amide, a fraction of these have an immune basis. This places local anesthetic allergies close to the bottom of a long list of differential diagnoses of possible causes of adverse drug reactions in the course of performing dental, local and regional anesthesia procedures. It is worth noting that lidocaine is administered intravenously countless times each day by cardiologists to treat ventricular arrhythmias. Anesthesiologists routinely use lidocaine, either alone or in combination with propofol, as part of a routine *iv* induction of anesthesia. Allergic reactions to lidocaine in either of these settings are almost unheard of.

Despite these observations there still seems to be some confusion, even among anesthesiologists, about allergic reactions to local anesthetics.

Les allergies aux anesthésiques locaux - la vraie vérité

“La vérité est rarement pure, mais jamais simple”
- Oscar Wilde

Les humains bénéficient des avantages de l’anesthésie locale depuis près de 120 ans. La monumentale découverte de Koller¹ en 1884 a révolutionné à jamais l’exercice de l’art dentaire, de l’ophtalmologie, de la chirurgie et de l’anesthésie. Néanmoins, il est vite devenu apparent que les techniques d’anesthésie locale n’étaient pas sans problèmes. Certains décès ont été liés à la cocaïne pendant les premières années de son utilisation comme anesthésique local.² En 1904, Einhorn a produit le premier anesthésique local synthétique acceptable, la procaïne. La procaïne, lancée sous le nom de Novocaïne, est devenue l’anesthésique local le plus utilisé dans le monde pendant plus de 40 ans.³ Le mot Novocaïne est devenu synonyme d’anesthésie locale et, encore aujourd’hui, est utilisé par beaucoup pour décrire l’acte de “geler”, entre autres en art dentaire.

Le premier article sur une allergie aux anesthésiques locaux est paru en 1920. Mook⁴ y a décrit un cas de dermatite de contact eczémateuse à la main chez un dentiste qui s’était servi d’apothésine, un amino-ester congénère de la procaïne. Des tests cutanés ultérieurs ont clairement relié l’apothésine à la dermatite et les lésions sont disparues aussitôt que le produit a été retiré. Une réaction similaire, mais plus bénigne, a été notée après l’usage de procaïne, ce qui laisse croire à une réactivité croisée entre les composés amino-esters. Cette observation a été confirmée par la suite avec d’autres composés de type esters.

On publie régulièrement des articles sur des réactions allergiques aux composés esters depuis leur introduction en médecine clinique. La plupart de ces réactions sont des rougeurs ou un œdème cutané ou des muqueuses et répondent à la description des réactions d’hypersensibilité. Des patients présentaient parfois des symptômes plus graves, mais rarement tous les symptômes et signes d’une véritable anaphylaxie.

Tous les composés amino-esters sont des dérivés de l’acide para-aminobenzoïque (PABA), un allergène connu. Tous les composés esters sont hydrolysés et

produisent le PABA comme métabolite intermédiaire. De nombreux patients ont pu être exposés déjà aux parabens avant de recevoir leur première injection d'anesthésique local. Les méthylparabens et les propylparabens sont utilisés dans de nombreuses lotions, cosmétiques et denrées alimentaires pour prolonger la conservation de ces produits. Il pourrait exister une réactivité croisée entre ces substances et le PABA. La benzocaïne est ajoutée à de nombreuses lotions anti-solaires et préparations hémorroïdales et on a estimé que jusqu'à 5 % des gens exposés à ces produits ont un test cutané positif. Jusqu'à 5 % des patients exposés aux sulphonamides présentent des réactions cutanées. Les sulphonamides sont des analogues structuraux du PABA. Souvent, des patients disent spontanément qu'ils sont allergiques aux "sulpha". On devrait donc éviter d'utiliser des anesthésiques locaux esters et des substances contenant un méthylparaben dans ces cas. Des antioxydants sulfiteux sont souvent ajoutés à la nourriture et au vin pour en prolonger la conservation. Les sulfites causent des réactions allergiques chez les individus sensibles. L'ironie, c'est que des conservateurs à parabens et à sulfites sont ajoutés aux anesthésiques locaux de types esters et amides, ajoutant à la confusion.

Löfgren⁵ a découvert les anesthésiques locaux amides en 1943. Les réactions allergiques aux anesthésiques locaux ont significativement diminué pendant les années 1950 et on a pensé que c'était la conséquence directe de l'utilisation décroissante des composés esters. Les réactions allergiques aux composés amino-amides sont extrêmement rares. Cependant, certaines études de cas très convaincantes soutiennent l'existence de ce phénomène. Assem *et coll.*⁶ ont décrit un cas de dermatite de contact à la lidocaïne chez un travailleur de l'industrie pharmaceutique. Brown *et coll.*⁷ ont publié un cas de réaction d'origine immunologique aux anesthésiques locaux de type amides injectables. Par contre, les allergologues croient que moins de 1 % des réactions allergiques aux anesthésiques locaux viennent du système immunitaire. Les réactions immunitaires liées aux amides sont sans doute une infime fraction de ces allergies.

L'article de Wong *et coll.*⁸ du présent numéro du Journal ajoute un autre diagnostic aux causes possibles de réactions aux anesthésiques locaux. Même si les formes héréditaires ou acquises de déficience en inhibiteur de CI estérase sont extrêmement rares, les réactions immunitaires aux anesthésiques locaux de type amides sont probablement plus rares encore. On doit reconnaître la rigueur dont ont fait preuve Wong *et coll.* dans la recherche d'un diagnostic dans ce cas. Par ailleurs, ce patient aurait été soumis à une anesthésie

générale pour des traitements dentaires ultérieurs. Trop souvent, le suivi de cas on ne peut pas dire que le suivi de cas semblables soit complet, ce qui ajoute à la confusion déjà présente. Wong *et coll.* seraient peut-être intéressés d'apprendre que la dyclonine, un anesthésique local topique, sans ester, sans amide, était déjà offert aux États-Unis en 1997, mais il ne l'est pas encore au Canada.

Les patients qui doivent subir une intervention chirurgicale mineure sous anesthésie locale au cabinet du dentiste ou du médecin sont habituellement anxieux au début. Jusqu'à 6 % des patients ont une peur exagérée des aiguilles.¹⁰ On ajoute souvent de l'épinéphrine aux anesthésiques locaux pour des interventions mineures, dentaires ou autres. Les injections de solutions contenant de l'épinéphrine dans les membranes des muqueuses richement vascularisées de la cavité buccale provoquent fréquemment des réactions cardio-vasculaires. Les patients ressentent des "palpitations" et réagissent de différentes façons. Tous ces facteurs préparent le terrain à des réactions indésirables dans un contexte ambulatoire. Les injections intravasculaires d'anesthésiques locaux dans la région de la tête ou du cou risquent davantage de causer des réactions toxiques généralisées que des injections dans d'autres territoires. Les injections intra-artérielles d'anesthésique local, même en très petites quantités, dans la région de la tête et du cou provoquent des réactions toxiques généralisées.¹¹ Les réactions vasovagales, les réactions à l'épinéphrine, les crises de panique et les réactions toxiques généralisées aux anesthésiques locaux représentent la grande majorité des réactions défavorables qui surviennent dans ce cas. Les patients repartent souvent convaincus d'être allergiques à l'anesthésique local. "Vous avez eu une réaction à l'anesthésique local" est souvent interprété par le patient comme une allergie et une fois que cette fausse idée s'est implantée, il est très difficile de la déraciner. On devrait ajouter les allergies au latex à la liste des diagnostics différentiels des réactions aux anesthésiques locaux. Rae *et coll.*¹² ont publié un cas intéressant d'anaphylaxie survenue pendant une anesthésie épidurale pour césarienne. Le latex a, par la suite, été reconnu comme l'allergène. Dans ce cas précis, l'ordre d'apparition des symptômes a clairement été relié à l'insertion du cathéter urinaire.

Cela dit, n'oublions pas que les réactions allergiques aux anesthésiques locaux sont bien réelles. Les anesthésiques locaux sont des substances à molécules trop petites pour être antigéniques en eux-mêmes, mais ils sont suffisamment étrangers pour se lier comme haptènes à certains tissus développant des propriétés antigéniques. Il faut jusqu'à 14 jours pour

que la sensibilisation se développe (production d'anticorps) et une fois qu'elle est installée, l'exposition à des quantités minimales de l'agent en cause provoque une réaction antigène-anticorps. Les réactions sont de quatre catégories. Les réactions de type I, autrement désignées par l'anaphylaxie, sont à médiation d'IgE et sont caractérisées par la libération massive d'histamine, de sérotonine, de leucotriènes et d'autres substances humorales provenant des mastocytes et provoquant l'apparition soudaine de bronchospasme, de dépression cardio-vasculaire et d'œdème des voies aériennes. Cette situation est une véritable urgence médicale et exige un traitement immédiat et agressif. Les réactions de type IV représentent l'autre extrémité du spectre. Elles sont caractérisées par une installation plus lente et sont associées à la libération de bioamines, y compris l'histamine, sans médiation par les IgE. La gravité de la réaction dépend de la quantité de médiateur libéré et peut aller de la dermatite de contacte bénigne au choc anaphylactoïde.¹³

Des patients se présentent à l'occasion pour une investigation d'allergie aux anesthésiques locaux. Ce genre de recherche doit être faite par des gens d'expérience dans le domaine et non tentée à l'occasion par les cliniciens. Il est très important d'interroger soigneusement les sujets et de consulter tout dossier médical et dentaire pertinents. Les allergologues procèdent généralement à des tests cutanés. Ils utilisent un témoin, une substance connue pour libérer de l'histamine, et l'anesthésique local. Ils font une injection intradermique de petites quantités de ces substances et comparent les réactions. Les allergologues considèrent généralement le test intradermique comme un dépistage primaire utile. Ceux qui réagissent positivement sont soumis à une exposition progressive, qui débute par une scarification cutanée, puis une injection *sc* de concentrations croissantes d'anesthésique local jusqu'à la concentration intégrale. Le problème des tests cutanés, c'est qu'ils sont très souvent équivoques. D'autres voies d'administration des tests ont été explorées, pour n'être que rejetées. Il faut savoir qu'on peut produire des réactions *in vitro* aux anesthésiques locaux. Des cultures cellulaires de lymphocytes sont exposées à l'allergène soupçonné. Si les lymphocytes prolifèrent, une allergie est présumée. Si une réaction leucocytaire histaminique survient pendant l'exposition à l'anesthésique local, les résultats sont encore plus concluants. Les tests *in vitro* sont fortement recommandés chez les patients aux antécédents d'anaphylaxie.

Les allergies médicamenteuses aux anesthésiques locaux sont particulièrement préoccupantes chez les patientes en obstétrique qui pourraient être privées,

sans raison valable, des avantages de l'anesthésie épidurale pendant le travail. Balestrieri *et coll.*¹⁵ ont récemment publié un article sur le traitement d'une patiente d'obstétrique chez qui on soupçonnait une allergie aux anesthésiques de type "caine". Ils ont réalisé des tests de provocation chez cette patiente enceinte de 38 semaines. Ils ont d'abord établi un accès *iv* et préparé ensuite la patiente comme si elle allait subir une césarienne. Ils ont aussi installé un monitoring fœtal. Une équipe obstétricale était en attente pour réaliser une césarienne d'urgence en cas de problèmes pendant les tests. Les tests de provocation ont été menés comme suit : des injections *sc* de bupivacaïne à 0,25 %, sans conservateur, ont été administrées de façon progressive en commençant par une dose de 0,1 mL, puis de 0,5, 1 et 2 mL à intervalle de 15 min (protocole de Chandler)¹⁶ C'est une façon de procéder très raisonnable et sans danger pour des patientes d'obstétrique qui seraient autrement privées d'analgésie adéquate pendant le travail ou devraient subir une anesthésie générale en cas de chirurgie.

Le corps médical et le public utilisent le terme allergie avec un certain manque de sérieux. Il faudrait une campagne de sensibilisation dynamique pour traiter de cet important problème. Lorsque des effets indésirables surviennent pendant une opération, nous devons disposer d'un système en place pour garantir une information exacte aux patients. Rappelons-nous que moins de 1 % des cas d'allergie à un anesthésique local ont une cause immunitaire. Si l'anesthésique est de type aminoamide, une fraction de ces cas relève du système immunitaire. Ce qui situe les allergies à l'anesthésique local au bas de la longue liste des diagnostics différentiels de causes possibles de réactions médicamenteuses indésirables pendant des interventions dentaires et des anesthésies locales et régionales. Il faut souligner que les cardiologues administrent chaque jour, un nombre incalculable de fois, de la lidocaïne par voie intraveineuse pour traiter des arythmies ventriculaires. Les anesthésiologistes utilisent aussi de la lidocaïne régulièrement, seule ou en combinaison avec le propofol, pour l'induction *iv* de l'anesthésie. Pourtant, les réactions allergiques à la lidocaïne sont pratiquement inconnues dans ces contextes.

Malgré ces observations, il semble persister une certaine confusion, même parmi les anesthésiologistes, au sujet des réactions allergiques aux anesthésiques locaux.

References

- 1 Koller C. Historical notes on the beginning of local anesthesia. JAMA 1928; 90: 1742-43.
- 2 Eggleston C, Hatcher RA. A further contribution to the

- pharmacology of the local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther* 1919; 13: 433–87.
- 3 *Braun H*. Über einige neue örtliche Anästhetika (Stovain, Alypin, Novocain), *Dtsch Med Wochenschr* 1905; 2: 1667–71.
 - 4 *Mook WH*. Skin reactions to apothetin and quinine (sic) in susceptible persons. *Arch Dermatol* 1920; 1: 651–5.
 - 5 *Löfgren N*. Studies on Local Anesthetics. Xylocaine: a New Synthetic Drug. Stockholm: Hoeggstroms; 1948.
 - 6 *Assem ES, Punmia-Moorthy A*. Allergy to local anaesthetics: an approach to definitive diagnosis. *Br Dent J* 1988; 164: 44–7.
 - 7 *Brown DT, Beamish D, Wildsmith JA*. Allergic reaction to an amide local anaesthetic. *Br J Anaesth* 1981; 53: 435–7.
 - 8 *Wong DT, Gadsden JC*. Acute upper airway angioedema secondary to acquired C1 esterase inhibitor deficiency: a case report. *Can J Anesth* 2003; 50: 900–3.
 - 9 *Bacon GS, Lyons TR, Wood SH*. Dyclonine hydrochloride for airway anesthesia: awake endotracheal intubation in a patient with suspected local anesthetic allergy. *Anesthesiology* 1997; 86: 1206–7.
 - 10 *Matthey P, Finegan BA, Finucane BT*. The attitude of the general public towards regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004 (in press).
 - 11 *Kozody R, Ready LB, Barsa JE*. Dose requirement of local anesthetic to produce grand mal seizure during stellate ganglion block. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29: 489–91.
 - 12 *Rae SM, Milne MK, Wildsmith JA*. Anaphylaxis associated with, but not caused by, extradural bupivacaine. *Br J Anaesth* 1997; 78: 224–6.
 - 13 *de Jong RH*. Local Anesthetics, 2nd ed. St Louis: MO; Mosby-Year Book Inc.; 1994.
 - 14 *Tetzlaff JE*. Clinical Pharmacology of Local Anesthetics, 1st ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000.
 - 15 *Balestrieri PJ, Ferguson JE II*. Management of a parturient with a history of local anesthetic allergy. *Anesth Analg* 2003; 96: 1489–90.
 - 16 *Chandler MJ, Grammer LC, Patterson R*. Provocative challenge with local anesthetics in patients with a prior history of reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 883–6.