



# Een in het oog springende bijwerking: contactallergie voor tetracaïne oogdruppels bij intravitreale injecties

Laura Loman<sup>1</sup>, Marie-Louise Schuttelaar<sup>2</sup>

Wat als een injectie in het oog leidt tot een ernstige huidreactie? Na een intravitreale injectie met een vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)-remmer ontwikkelde deze patiënt een opvallende huidreactie met zoveel klachten dat verdere behandeling van haar maculadegeneratie werd stopgezet — met als gevolg een verhoogd risico op progressief visusverlies. Ernstige bijwerkingen kunnen arts en patiënt ertoe brengen een effectieve therapie te stellen. Maar was dat wel de juiste keuze?

## CASUS

Een 70-jarige vrouw met leeftijdsgebonden maculadegeneratie werd door de oogarts verwezen in verband met forse roodheid, zwelling en jeuk rondom het rechteroog, beginnend enkele uren na een eerste intravitreale injectie met aflibercept, een VEGF-remmer. De klachten namen in de daaropvolgende weken geleidelijk af, waarna roodheid en schilfering resteerde dat na twee maanden restloos verdween. Op eerdere, door de patiënt gemaakte, fotodocumentatie was rondom het rechteroog, doorlopend naar de rechterwang, fors erytheem met oedeem zichtbaar (figuur 1).

Voorafgaand aan de eerste injectie met aflibercept had zij reeds zes keer eerder een intravitreale injectie met bevacizumab (eveneens een VEGF-remmer) gekregen. Één dag na de laatste injectie met bevacizumab traden soortgelijke klachten op - roodheid, zwelling, jeuk en schilfering rondom het rechter oog - maar in mildere mate dan na de injectie met aflibercept. Bij de injecties werd tevens de volgende oogheelkundige medicatie toegediend: fenylefrine 5% oogdruppels, tetracaïne 1% oogdruppels, en povidonjodium 0,3% en 3% oogdruppels.

Vanwege een verdenking op contactallergie werden epicutane allergietesten uitgevoerd met de Europese standaardreeks met aanvullingen UMCG, anestheticareeks, en de afzonderlijke bestanddelen uit de gebruikte oogheelkundige medicatie; fenylefrine 10% aqua, tetracaïne 5% petrolatum (pet.), povidonjodium 10% aqua, en aflibercept 40mg/ml onverdund, 30% pet. en 30% aqua.

De testen werden afgelezen op dag 3 en dag 7. Positieve reacties werden gezien op Caine mix III 10% in pet. (+++ op dag 3 en 7) en tetracaïne 5% pet. (+++ op dag 3 en 7, in duplo getest). Daarnaast werden positieve reacties gezien op p-phenylenedi-



Figuur 1. Fors oedeem en erytheem peri-oculair rechts enkele dagen na de intravitreale injectie met aflibercept, een vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)-remmer (eigen fotodocumentatie van patiënt).

amine 1% pet., toluene-2,5-diamine 1% pet., disperse blue 106 en 124 1% pet., disperse orange 3 1% pet. en textile dye mix 5,6% en 6,6% pet. (allen ++/+++ op dag 3 en 7). De reacties op aflibercept en de overige geteste stoffen uit de anestheticareeks waren allen negatief (tabel 1, figuur 2).

Bij navraag gaf patiënt aan in het verleden een forse reactie te hebben gehad na het verven van het haar met klachten van roodheid, zwelling, pijn en jeuk op de hoofdhuid en in het gelaat.

Concluderend is hier sprake van allergisch contacteczeem op basis van een contactallergie voor tetracaïne dat toegediend werd in oogdruppels voorafgaand aan een intravitreale injectie met aflibercept.

<sup>1</sup> Aios dermatologie en post doctoraal onderzoeker, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Tabel 1. Overzicht resultaten epicutane allergietesten

Testsubstantie	Concentratie, vehiculum	Dag 3	Dag 7
Caine mix III (benzocaine, tetracaine en cinchocaine)	10% pet.	++	++
Polysorbaat 80	5% pet.	-	-
p-Phenylenediamine	1% pet.	+++	+++
Toluene-2,5-diamine	1% pet.	+++	+++
Disperse blue 106	1% pet.	++	++
Disperse blue 124	1% pet.	++	++
Disperse orange 3	1% pet.	++	+++
Textile dye mix	6,6% pet.	+++	+++
Textile dye mix	5,6% pet.	+++	+++
Phenylephrine hydrochloride	10% aqua	-	-
Tetracaine hydrochloride	5% pet.	+++	+++
Povidonjodium	10% aqua	?	-
Aflibercept 40mg/ml	Onverdund	-	-
	30% pet.	-	-
	30% aqua	-	-

Pet.: petrolatum



Figuur 2. Epicutane allergietesten met positieve reactie op tetracaine 5% in pet. op dag 3.

## BESPREKING

Tot op heden zijn er 21 casus beschreven met contactallergische reacties na intravitrale injecties met VEGF-remmers. Echter was bij geen enkele casus de intravitreale VEGF-remmer zelf de oorzaak van de klachten. De verantwoordelijke allergenen waren: fenylefrine (9/21), iso-betadine (5/21), sodium metabisulfiet (3/21), tetracaine/proparacaine (1/21), azitromycine (3/21), chlooramfenicol (1/21) en povidonjodium (1/21). [1-4] In twee casus werd ook de VEGF-remmer zelf getest. [1,4]

In de huidige casus was tetracaine het verantwoordelijke allergeen. Lokale anesthetica kunnen worden ingedeeld in twee groepen: esters, waar tetracaine onder valt, en amiden waar bijvoorbeeld lidocaine tot behoort.

Tetracaine bevat een aromatische benzeenring die via een esterverbinding verbonden is aan een aminogroep en behoort, net als p-phenylenediamine (allergeen voorkomend in haarverf), tot de para-aminobenzoëzuur (PABA) derivaten. Deze

vergelijkbare molecuulstructuur kan leiden tot een kruisreactie tussen p-phenylenediamine en lokale anesthetica van het estertype, met name bij sterkere plakproef reacties (+++ vs. +). [5,6] Het feit dat patiënt reeds probleemloos vijf intravitreale injecties met bevacizumab (ook voorafgaand door tetracaine oogdruppels) heeft ondergaan, nadat zij al klachten had na het gebruik van haarverf, maakt een nieuw ontwikkelde contactallergie voor tetracaine waarschijnlijker dan een kruisreactie tussen p-phenylenediamine en tetracaine in deze casus. Er werd geadviseerd om bij toekomstige intravitreale injecties een anestheticum uit de amidegroep te gebruiken.

Indien er een huidreactie optreedt na toediening van een intravitreale VEGF-remmer, die verdacht is voor allergisch contacteczeem, is het aan te raden om alle topische (oogheelkundige) medicatie te testen. Zo wordt voorkomen dat een patiënt ten onrechte een effectieve behandeling met een VEGF-remmer wordt onthouden.

## TREFWOORDEN

Contactallergie – tetracaïne - VEGF-remmer - intravitreale injectie

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

M.L.A. Schuttelaar is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Amgen, Pfizer, LEO Pharma, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, Incyte, Galderma en de International Fragrance Association en heeft onderzoeksfinanciering verkregen van Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, LEO Pharma en Pfizer.

## LITERATUUR

1. Kleris RS, Keswani A, Lugar P. The eyes have it: Eyelid swelling and rash in a 79-year-old woman with macular degeneration. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2018 May 1;9:2152656718763385. doi: 10.1177/2152656718763385. PMID: 29977647.
2. de Risi-Pugliese T, Amsler E, Collet E, Francès C, Barbaud A, Pecquet C, Soria A. Eyelid allergic contact dermatitis after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor: What is the culprit? A report of 3 cases. *Contact Dermatitis*. 2018 Aug;79(2):103-104. doi: 10.1111/cod.13000. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29708276.
3. Veramme J, de Zaeytijd J, Lambert J, Lapeere H. Contact dermatitis in patients undergoing serial intravitreal injections. *Contact Dermatitis*. 2016 Jan;74(1):18-21. doi: 10.1111/cod.12478. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26489693.
4. Galeotti T, Stingeni L, Bianchi L, Tramontana M, Hansel K. Allergic contact dermatitis to povidone-iodine and systemic contact dermatitis to chloramphenicol, used during intravitreal injection of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor. *Contact Dermatitis*. 2025 Jul;93(1):79-81. doi: 10.1111/cod.14791. Epub 2025 Mar 23. PMID: 40122097.
5. Thomas BR, White IR, McFadden JP, Banerjee P. Positive relationship-intensity of response to p-phenylenediamine on patch testing and cross-reactions with related allergens. *Contact Dermatitis*. 2014 Aug;71(2):98-101. doi: 10.1111/cod.12255. Epub 2014 May 22.
6. Johansen J, Mahler V, Lepoittevin J-P, Frosch P. (2019). *Contact Dermatitis*. 10.1007/978-3-319-72451-5.

## CORRESPONDENTIEADRES

Laura Loman

E-mail: l.loman@umcg.nl