





# Najnowsze doniesienia z zakresu sztucznych łez z surowicy

Joanna Janus , Katarzyna Chmielewska , Agata Mikołowska ,  
 Jolanta Antoniewicz-Papis 

Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Janus J, Chmielewska K, Mikołowska A et al. What's new in the field of serum-based eye drops. *J Transf Med* 2023; 16 (1): 23–26.

DOI: 10.5603/JTM.2023.0002.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

*Krople do oczu z surowicy są z powodzeniem stosowane w leczeniu zespołu suchego oka na całym świecie. Najczęściej stosowanym preparatem są autologiczne krople do oczu. Jednak w wielu krajach, głównie z powodu pandemii COVID-19, wprowadzono do rutynowego stosowania allogeniczne krople do oczu. Do tej pory nie istnieją jednolite zasady przygotowania sztucznych łez. Każda jednostka, która wykonuje preparat, ma opracowane własne procedury przygotowania, pakowania oraz dystrybucji.*

*Z tego względu podejmowane są różne działania mające na celu standaryzację procesu i wymianę doświadczeń ekspertów. W 2022 roku wydano piątą edycję publikowanego przez EDQM Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. W ramach europejskiego programu EU4Health powstaje również nowa grupa ds. zaleceń i wytycznych dotyczących zarządzania substancjami pochodzenia ludzkiego (SoHO) w jednostkach ochrony zdrowia. Międzynarodowa współpraca doprowadziła także do powstania grup związanych z kroplami do oczu z surowicy (EDHO, Eye Drops of Human Origin) oraz użytkowników kropli do oczu z surowicy (Serum eye drop manufacturer's group).*

*Pomimo powszechnego stosowania kropli do oczu z surowicy na całym świecie nie zostały jeszcze wypracowane wystandaryzowane procedury czy regulacje prawne. Dlatego też niezbędne wydaje się zakwalifikowanie sztucznych łez z surowicy do odpowiedniej grupy produktów krwiopochodnych oraz określenie konkretnych zasad postępowania z preparatem.*

**Słowa kluczowe:** krople do oczu z surowicy, autologiczne sztuczne łzy, allogeniczne sztuczne łzy, zespół suchego oka

*J. Transf. Med. 2023; 16: 27–30*

## Wstęp

Na całym świecie krople do oczu z surowicy są z powodzeniem stosowane w leczeniu zespołu suchego oka (ZSO). Stosowanie sztucznych łez zostało zapoczątkowane w latach 70 XX wieku

i od tego czasu stało się powszechne. Najczęściej stosowanym preparatem są autologiczne krople do oczu. Jednak w wielu krajach, głównie z powodu pandemii COVID-19, wprowadzono do rutynowego stosowania allogeniczne krople do oczu. Często krople te były jedynym rozwiązaniem, gdy odda-

**Adres do korespondencji:** mgr Joanna Janus, Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa, tel. +48 22 34 96 388, e-mail: jjanus@ihit.waw.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

wanie krwi przez dawców autologicznych zostało ograniczone lub nawet wstrzymane.

### Standardy europejskie

Do tej pory nie istnieją jednolite zasady przygotowania sztucznych łez z surowicy. Każda jednostka, która wykonuje preparat, ma opracowane własne procedury związane z przygotowaniem, pakowaniem oraz dystrybucją. Dotyczy to zarówno preparatów autologicznych, jak i allogenicznych [1, 2]. W grudniu 2022 roku wydano piątą edycję publikowanego przez EDQM *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application* dotyczącego jakości i bezpieczeństwa tkanek i komórek przeznaczonych do stosowania u ludzi [3]. Jeden z rozdziałów poświęcono dobremu praktykom podczas wykonywania sztucznych łez autologicznych i allogenicznych. Pierwsza wzmianka o kroplach z surowicy w Guide nie zawierała ściśle określonych wytycznych dotyczących wykonania preparatu, których powinny przestrzegać kraje europejskie.

W ramach europejskiego programu EU4Health na lata 2021–2027 powstaje nowa grupa ds. zaleceń i wytycznych dotyczących zarządzania substancjami pochodzenia ludzkiego (SoHO) w jednostkach ochrony zdrowia. Głównym celem grupy będzie wspieranie jakości, bezpieczeństwa i skuteczności. Wytyczne mają obejmować produkty krwiopochodne, w tym krople do oczu z surowicy [4].

### Międzynarodowe doświadczenie i współpraca

Grupy robocze ISBT poszukują również sposobu na wypracowanie konsensusu w sprawie metodologii, wytycznych oraz klinicznego zastosowania kropli do oczu z surowicy. Planowane na marzec 2020 roku warsztaty *Eye Drops of Human Origin* (EDHO) w związku z pandemią COVID-19 odbyły się w Wiedniu w maju 2022 roku w formie online oraz stacjonarnie z udziałem ponad 80 uczestników. Jednym z poruszanych tematów były wyniki ankiety ISBT dostarczonej przez *Australian Lifeblood* pokazującej różnice w poszczególnych krajach odnośnie metodologii wykonywania kropli z surowicy oraz materiału używanego do ich wykonania, tj. surowicy/osocza (krew pełna, krew pępowinowa, lizat płytkowy). Sesje obejmowały porównanie łez ludzkich oraz sztucznych łez z surowicy, inżynierię tkankową gruczołów łzowych, różne choroby oczu, jak również problemy związane z etykietowaniem kropli i preparatyką materiału. Kilka wystąpień

dotyczyło zalet wprowadzenia EDHO we wczesnych stadiach choroby w celu osiągnięcia lepszych wyników. Poruszono także kwestię allogenicznych kropli do oczu i ich przewagi nad autologicznymi. Jednak głównym problemem poruszonym przez uczestników z wielu krajów był brak regulacji prawnych oraz kwestia klasyfikacji EDHO jako produktu krwiopochodnego, leku czy indywidualnego preparatu farmaceutycznego [5].

Obszar nowych produktów krwiopochodnych, w tym kropli do oczu na bazie surowicy, wciąż wymaga ulepszeń i rozwoju. W ostatnich latach, kiedy ZSO dotyka coraz więcej pacjentów, krople z surowicy zyskują popularność na całym świecie. W ciągu ostatnich lat pojawiło się wiele publikacji dotyczących sztucznych łez. Prace odnoszące się do tego tematu pojawiły się również na konferencji ISBT Virtual Meeting 2022.

W sesji *Blood products — Plasma products*: ośrodek z Malezji przedstawił pracę „Thicker than tears: Autologous Serum Eyedrop (ASED)” dotyczącą zastosowania autologicznej surowicy w leczeniu pacjenta z chemicznym urazem oka. Urazy chemiczne oka mogą doprowadzić do trwałej utraty wzroku, jeśli nie zostaną szybko rozpoznane i leczone. W pracy przedstawiono wyniki leczenia autologiczną surowicą oczu 29-letniego pacjenta, który uległ wypadkowi w pracy — wybuch gazu acetylenowego pod wysokim ciśnieniem. Natychmiast wdrożono nawadnianie solą fizjologiczną (pH z wartości 9,0 obniżyło się do 7,0 po zastosowaniu łącznie 7 l soli fizjologicznej do każdego oka) [6]. W wyniku wypadku stwierdzono rozległy uraz oczu, w tym uszkodzenia źrenicy i tęczówki zaklasyfikowane jako uraz chemiczny IV stopnia. Kolejnym etapem leczenia po nawodnieniu solą fizjologiczną było miejscowe stosowanie antybiotyków, sterydów i komercyjnych kropli do oczu. Ze względu na brak skuteczności konwencjonalnej terapii w 7. dniu od urazu zdecydowano się na zastosowanie autologicznych kropli do oczu z surowicy, które aplikowano co 2 godziny do każdego oka. Po 4 miesiącach kuracji stwierdzono poprawę w ostrości widzenia w obu oczach.

Podczas tej samej sesji Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie przedstawił pracę „Inactivation used in processing of allogenic ‘artificial tears’”, której celem była analiza opinii pacjentów na temat allogenicznych sztucznych łez, poddanych inaktywacji czynników zakaźnych w systemie MIRASOL i ich wpływ na jakość życia związaną z widzeniem [7].

Autologiczne sztuczne łzy otrzymywane są w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii od

1991 roku. W ciągu 30 lat z leczenia tego rodzaju preparatami skorzystało 662 pacjentów z zespołem suchego oka, zespołem Sjögrena czy chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*), występującą po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Ze względu na różne ograniczenia nie zawsze istnieje możliwość przygotowania preparatu autologicznego. Ryzyko obecności czynników zakaźnych i konieczność zwiększania bezpieczeństwa mikrobiologicznego spowodowały wdrożenie systemu do inaktywacji czynników zakaźnych (MIRASOL), zastosowanego podczas preparatyki allogenicznych sztucznych łez od 2021 roku.

W 2021 roku do badań zakwalifikowano 40 pacjentów (9 mężczyzn i 31 kobiet), u których zdiagnozowano zespół Sjögrena (44%), zespół suchego oka (33%), GvHD (11%) oraz inne choroby oczu, takie jak jaskra lub uszkodzenie w wyniku urazu (12%). Dziesięć jednostek krwi pełnej pobrano do pojemników bez antykoagulantu od zdrowych mężczyzn z grupą krwi AB (czynnik RhD nieistotny) bez historii transfuzji. Osiem jednostek krwi pełnej poddano inaktywacji w systemie MIRASOL. Jednostki krwi inkubowano w celu wykrzepienia, a następnie poddawano wirowaniu dla uzyskania surowicy bez zawartości komórek. Otrzymaną surowicę przelewano do drenów (w warunkach sterylnych) i dzielono na 0,5-mililitrowe kapsułki, które przechowywano w stanie zamrożonym w temperaturze  $< -18^{\circ}\text{C}$  do 12 miesięcy. Każdy pacjent został poproszony o wypełnienie kwestionariusza OSDI (Wskaźnik choroby powierzchni oka), którego wartość jest rzetelnym i wiarygodnym narzędziem służącym do oceny nasilenia zespołu suchego oka przed rozpoczęciem terapii i po miesiącu od zakończenia leczenia.

Średni wynik OSDI przed leczeniem wynosił 69 (22,5–100, natomiast po miesiącu stosowania sztucznych łez poddanych inaktywacji w systemie MIRASOL wartość obniżyła się do 44, co potwierdzają pozytywne opinie pacjentów. Pacjenci odczuwali lepsze nawilżenie oka (nasiloną produkcją łez), zmniejszony ból i wrażliwość na światło oraz wyraźniejsze widzenie. Tylko 2 pacjentów zgłosiło działania niepożądane po zastosowaniu inaktywowanych sztucznych łez. Działania niepożądane objawiały się uczuciem piasku pod powiekami lub swędzeniem oczu. Skuteczne leczenie zaobserwowano u 12 spośród 14 (93%) pacjentów. Podsumowując, można stwierdzić, że allogeniczne krople do oczu, poddane metodzie inaktywacji w systemie MIRASOL, są skuteczne w leczeniu ZSO, zespołu

Sjögrena i GvHD. Z badań wynika, że inaktywacja nie wpłynęła niekorzystnie na krople do oczu.

W pracy z Holandii zaprezentowano porównanie mikrokapsulek sztucznych łez oraz kapsulek konwencjonalnych [8]. Ośrodek przedstawił badania dotyczące stosowania kropli w dużo mniejszym rozmiarze niż kapsułki, które standardowo są wydawane pacjentom, a do oceny skuteczności posłużył arkusz OSDI. Pacjenci przez miesiąc otrzymywali mikrokapsułki, a następnie konwencjonalne kapsułki. W badaniu wzięło udział 53 pacjentów, a 48 ukończyło badanie. W obu przypadkach wykazano znaczną poprawę. Porównano wskaźnik OSDI przed oraz po użyciu obu wielkości kapsulek. Po zastosowaniu mikrokapsulek OSDI spadło z 52 do 41, a po wykorzystaniu kapsulek standardowej wielkości z 53 do 45. Kapsułki w mniejszym rozmiarze wykazały podobną skuteczność do standardowej wielkości wykonywanych sztucznych łez. Mniejsze kapsułki są dobrą alternatywą ze względu na mniejsze starty surowicy, jednak pod względem wygody użytkowania były oceniane gorzej.

W listopadzie 2020 roku z inicjatywy *Meise Medizintechnik GmbH* została stworzona grupa zajmująca się kroplami do oczu z surowicy. Uczestnikami spotkań grupy były ośrodki wykonujące preparaty sztucznych łez autologicznych oraz allogenicznych. Były to głównie ośrodki z krajów europejskich, a także z Australii, RPA i krajów azjatyckich. Na ostatnim spotkaniu — 23 listopada 2022 roku poruszono tematy związane z przygotowaniem kropli z surowicy podczas pandemii COVID-19 w ośrodku *NHS Blood and Transplant* w Liverpoolu (Wielka Brytania) oraz zwiększeniem bezpieczeństwa allogenicznych kropli do oczu poprzez inaktywację w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (Polska). Dyskusja skupiła się głównie na allogenicznych sztucznych łezach, które obecnie zyskują na popularności ze względu na łatwiejszy dostęp do materiału, wydajność, bezpieczeństwo pacjenta oraz doniesienia potwierdzające lepsze działanie niż preparaty autologiczne u pacjentów cierpiących między innymi na choroby autoimmunologiczne.

## Podsumowanie

Pomimo powszechnego stosowania kropli do oczu z surowicy na całym świecie nie zostały jeszcze wypracowane wystandaryzowane procedury czy regulacje prawne. Dlatego też niezbędne wydaje się zakwalifikowanie sztucznych łez z surowicy do odpowiedniej grupy produktów krwio-

poходnych oraz określenie konkretnych zasad postępowania z preparatem.

Wszelkie próby ujednoczenia tego procesu, w tym utworzenie grup eksperckich, takich jak EU4Health czy warsztatów EDHO, z pewnością pozytywnie wpłyną na bezpieczniejsze i szersze zastosowanie sztucznych łez w przyszłości.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Wsparcie finansowe:** brak

### **Piśmiennictwo**

1. Antoniewicz-Papis J. Artificial tears to treat dry eye syndrome. *Acta Haematol Pol.* 2021; 4: 412–415.
2. Seghatchian J, van der Meer PF. A concise overview of advances in therapeutic efficacy of serum eye drops and their alternatives to treat dry eye syndrome: Verifying the narratives of clinical consistency beyond the periphery of international inconsistency on the methods of collection and application. *Transfus Apher Sci.* 2015; 53(1): 85–87, doi: [10.1016/j.transci.2015.05.013](https://doi.org/10.1016/j.transci.2015.05.013), indexed in Pubmed: [26143344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26143344/).
3. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, 5th edition, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM), 2022.
4. <https://ted.europa.eu/udl?uri=TED:NOTICE:712271-2022:TEXT:EN:HTML>
5. Gabriel Ch., Marks D., Schallmoser K, et al. Workshop on Eye Drops of Human Origin, *Transfusion Today.* 2023; 134: 12–13.
6. Ashamuddin N, Mohd Noor S, Mahamud M, et al. Thicker than tears: Autologous Serum Eyedrop (ASED) for chemical eye injury patient. Perks and barriers in Malaysia, *Vox Sanguinis* 2022; 117, S1, P098.
7. Chmielewska K, Janus J, Mikołowska A, et al. Inactivation used in processing of allogenic 'artificial tears. *Vox Sanguinis* 2022; 117, S1, P103.
8. Vermeulen C, van der Burg L, van Geloven N, et al. Allogeneic micro sized serum eye drops compared to conventional sized serum eye drops: A prospective, randomized, non-inferiority, investigator-masked, cross-over, multicenter clinical. *Vox Sanguinis* 2022; 117, S1, P107.