

Zagadnienia dotyczące sztucznych łez poruszone na 33. Regionalnym Kongresie *International Society of Blood Transfusion (ISBT)* w Göteborgu, 17–21 czerwca 2023 roku

Katarzyna Chmielewska , Joanna Janus , Jolanta Antoniewicz-Papis 

Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Chmielewska K, Janus J, Antoniewicz-Papis J. Issues related to artificial tears were discussed at the 33rd Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion (ISBT) in Gothenburg, June 17–21, 2023. *J Transf Med* 2023; 16 (3): 146–149. DOI: 10.5603/jtm.97618. Należy cytować wersję pierwotną.

Sztuczne łzy z surowicy cieszą się coraz większą popularnością na całym świecie. Podczas kongresu *International Society of Blood Transfusion (ISBT)*, który odbył się w Göteborgu (Szwecja) w 2023 roku, ośrodki z różnych krajów podzieliły się swoimi doświadczeniami w tym temacie. Sztuczne łzy są wykorzystywane głównie w leczeniu zespołu suchego oka (ZSO). Schorzenie to wiąże się z nieprawidłowym wydzielaniem filmu łzowego. Zaburzenie ostrości widzenia lub bóle głowy związane z ZSO wpływają negatywnie na codzienne funkcjonowanie wielu osób. Papis w swojej pracy z 2021 roku podaje, iż częstość występowania ZSO wzrasta i na ten moment dotyka prawie 10% światowej populacji [1]. Ze względu na trudności w pobraniu krwi od osób starszych lub po leczeniu onkologicznym popularne stają się również łzy allogeniczne.

Podczas pierwszego dnia kongresu ISBT, który był poświęcony Skandynawii (*Nordic Day*), Sofia Frändberg z *Sahlgrenska Universitetssjukhuset* w Szwecji przedstawiła działalność swojego ośrodka w zakresie kropli do oczu z surowicy. Ośrodek zajmuje się sztucznymi łzami autologicznymi od 2016 roku. Wykonywane są w nim trzy rodzaje kropli do oczu: ze 100% surowicy, 20% surowicy oraz krople z osocza bogatopłytkowego (PRP, *platelet rich plasma*). Krople są wykonywane na

podstawie skierowań z klinik okulistycznych. Do porcjowania kapsułek jest wykorzystywany system COL 10/20 firmy Biomed Device, następnie krople są zamrażane i przechowywane w temperaturze -20°C do momentu zwolnienia, który następuje po otrzymaniu ujemnych wyników badań mikrobiologicznych. Wydawana liczba kapsułek wystarcza na 2 miesiące leczenia ZSO. Liczba skierowań w latach 2019–2020 na wykonanie sztucznych łez w *Sahlgrenska Universitetssjukhuset* wzrosła o 45%, co potwierdza zwiększone zainteresowanie sztucznymi łzami z surowicy [2].

Podczas sesji plakatowej w trakcie Kongresu aż 7 plakatów dotyczyło tematu sztucznych łez. Specjaliści z różnych krajów przedstawili swoje doświadczenia w tym temacie. *Rambam Health Care Campus* w Izraelu opisał doświadczenia związane z wykonywaniem sztucznych łez autologicznych. Procedura została wdrożona w 2022 roku, kiedy Izraelskie Ministerstwo Zdrowia powierzyło nadzór oraz wykonywanie sztucznych łez bankom krwi. Pacjenci otrzymywali rozcieńczoną surowicę: 20% lub 50%. Dozowanie kropli następowało 4–8 razy dziennie przez okres 2–3 miesięcy. Przez 12 miesięcy działalności z łez z surowicy autologicznej skorzystało 135 pacjentów. Głównymi wskazaniami do leczenia był: ZSO związany z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host*

Adres do korespondencji: mgr Katarzyna Chmielewska, Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indyry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. +48 22 34 96 388, e-mail: kchmielewska@ihit.waw.pl

Nadesłano: 29.08.2023

Przyjęto do druku: 14.09.2023

Data pierwszej publikacji: 27.09.2023

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.

disease) oraz neuralgia rogówki. Wdrożenie procedury w bankach krwi pozwoliło na rozpowszechnienie metody i łatwiejszy dostęp dla pacjentów na terenie Izraela [3].

Zespół z *Uniklinik Köln* z Niemiec przedstawił swoje 11-letnie doświadczenie w wykonywaniu kropli autologicznych. Ze względu na problemy z pobraniem krwi pełnej pacjentów zaprezentowano również 6-letnie doświadczenie w wykonywaniu łez allogenicznych. Łącznie w *Uniklinik Köln* uzyskano 2466 preparatów. W latach 2017–2022 wykonano 556 preparatów allogenicznych dla 140 pacjentów. Wśród pacjentów korzystających z kropli allogenicznych znalazły się również dzieci. W celu wykonania sztucznych łez allogenicznych należało znaleźć odpowiedniego dawcę, który po pozytywnej kwalifikacji lekarskiej został dopuszczony do oddania krwi pełnej. Dawca był dobierany do konkretnego biorcy pod względem zgodności grupy krwi w układzie ABO oraz antygenu D z układu Rh. Po pobraniu, wykonaniu łez oraz uzyskaniu ujemnego wyniku mikrobiologicznego preparat był gotowy do wydania. Niestety cała procedura, łącznie z szukaniem odpowiedniego dawcy, jest bardzo czasochłonna, co stało się problematyczne w przypadku pacjentów potrzebujących pilnej interwencji [4].

Przechowywanie oraz wydawanie kropli z surowicy stanowi wyzwanie dla wielu ośrodków. Ze względu na bardzo dobre wyniki leczenia sztucznymi łzami autologicznymi oraz allogenicznymi ośrodki na całym świecie próbują znaleźć najwygodniejszy sposób przechowywania kapsulek. Z powodu braku substancji konserwujących dodawanych do surowicy oraz krótkiego terminu przydatności rozmrożonej surowicy system użyty do porcjowania i zakraplania musi zostać przystosowany do maksymalnie kilkukrotnego użycia przez pacjenta. Objętość surowicy w fiolce/drenie nie może być duża, aby uniknąć strat oraz, co najważniejsze, zakażenia bakteriami sztucznych łez. Jednym z tematów poruszonych na sesji plakatowej kongresu ISBT było użycie systemu *Meise Medizintechnik GmbH* przez *Australian Red Cross Lifeblood* w Australii w procedurze wykonywania łez z surowicy. *Australian Red Cross Lifeblood* w maju 2020 roku wprowadził proces pakowania sztucznych łez w technologii *Meise*. Określona grupa pacjentów otrzymała łzy zapakowane w nowe fiolki oraz została poproszona o wypełnienie kwestionariuszy, które dotyczyły oceny poprawy lub pogorszenia stanu zdrowia oraz użytkowania systemu *Meise*. Pacjenci stosowali krople około 5 razy dziennie. Ośrodek podzielił się również wynikami uzyskanymi od pacjentów po

leczeniu surowicą autologiczną oraz allogeniczną. Uzyskano ankiety od 24 pacjentów przyjmujących już wcześniej krople autologiczne oraz od 40 nowych pacjentów, a także od 10 stałych i 8 nowych pacjentów przyjmujących łzy allogeniczne. Średnia wieku wynosiła 57 lat (± 13) dla pacjentów przyjmujących krople autologiczne i 70–74 lat (± 11) dla pacjentów przyjmujących krople allogeniczne. W przypadku pacjentów z Australii uzyskane wyniki wskazują na lepsze działanie łez autologicznych. Zastosowany system *Meise* został pozytywnie oceniony, jednak niektórzy pacjenci zwrócili uwagę na trudność w otwieraniu i zamykaniu fiolek [5].

Instytut Hematologii i Transfuzjologii przedstawił 3 plakaty, które dotyczyły sztucznych łez autologicznych oraz allogenicznych. Przedstawiono dane statystyczne Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, w których uwzględniono 1493 pobrane donacje autologiczne w celu wykonania sztucznych łez. Z łez korzystali dorośli oraz pacjenci pediatryczni. W 2019 roku wprowadzono łzy allogeniczne, z których w ciągu 3 lat skorzystało 114 pacjentów. Przedstawiono również analizę jednostek chorobowych, z którymi zgłaszali się pacjenci. Najczęstszym wskazaniem do wykonania sztucznych łez był ZSO, jak również ZSO o różnej etiologii: zespół Sjögrena, GvHD oraz zaćma, jaskra i uszkodzenie rogówki mechaniczne lub w wyniku operacji chirurgicznej. Przeanalizowano również wskaźnik choroby powierzchni oka (OSDI, *ocular surface diseases index*) pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania kropli allogenicznych. W latach 2019–2022 51 pacjentów zwróciło wypełnione kwestionariusze OSDI. Średni wynik OSDI przed zastosowaniem kropli z surowicy allogenicznej wynosił 67,94. Po zastosowaniu allogenicznych kropli z surowicy niepoddawanych żadnej dodatkowej preparatyce wynosił 51,60. Wskaźnik choroby powierzchni oka po zastosowaniu inaktywowanych allogenicznych kropli z surowicy wynosił 44,75. We wszystkich trzech przypadkach krople do oczu stosowano przez miesiąc. Efekt stosowania kropli był bardzo dobry, formularze wskazywały na dużą poprawę stanu zdrowia pacjentów [6].

Instytut Hematologii i Transfuzjologii zwrócił również uwagę na stabilność witaminy A w sztucznych łzach, która jest niezbędna do proliferacji i prawidłowego funkcjonowania komórek nabłonka rogówki. Dla osób zdrowych zakres referencyjny stężenia witaminy A w surowicy wynosi 0,2–0,43 mg/l. Początkowe stężenie witaminy A w próbkach wynosiło średnio 0,33 mg/l. Po okresie 6-miesięcznego przechowywania średnie stężenie

Tabela 1. Informacje o sztucznych łzach. Dane pochodzą z kongresu ISBT (Goteborg [Szwecja] 2023 r.)

Ośrodek	Rozcieńczenie surowicy (%)	System użyty do zakraplania	Dawkowanie	Zastosowanie
Sahlgrenska Universitetssjukhuset (Goteborg, Szwecja)	100% 20%	COL system (Biomed)	Nie podano	ZSO, ZSO o różnej etiologii: GvHD, zespół Sjogrena, mechaniczne uszkodzenie rogówki
Rambam Health Care Campus (Haifa, Izrael)	50% 20%	COL system (Biomed)	4–8 razy dziennie	ZSO, ZSO związane z GvHD, neuralgią rogówki
Uniklinik Köln (Kolonja, Niemcy)	Nie podano	<i>Meise system (Meise Medizintechnik GmbH)</i>	Nie podano	ZSO, ZSO związane z GvHD
Australian Red Cross Lifeblood (Australia)	Nie podano	<i>Meise system (Meise Medizintechnik GmbH)</i>	5 razy dziennie	Nie podano
Instytut Hematologii i Transfuzjologii (Warszawa, Polska)	100%	Długie dreny (Technochemia)	2–6 razy dziennie	ZSO o różnej etiologii: zespół Sjogrena, GvHD, zaćma, jaskra, uszkodzenie rogówki mechaniczne lub w wyniku operacji chirurgicznej

ZSO — zespół suchego oka; GvHD (*graft-versus-host disease*) — choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

wynosiło 0,36 mg/l. W surowicy przechowywanej w standardowych dla tego preparatu warunkach (–18°C) witamina A jest stabilna przez 6 miesięcy od pobrania i zamrożenia materiału [7].

Kolejna praca Instytutu Hematologii i Transfuzjologii dotyczyła badania stężenia interleukin IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-10 oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Analizie poddano 38 próbek surowicy pobranych od dawców autologicznych oraz 10 próbek surowicy pobranych od 7 dawców. Stężenia cytokin w 6 próbkach pochodzących od dawców allogenicznych były znacznie niższe niż w próbkach autologicznych z wyjątkiem IL-2. W trakcie badań stwierdzono bardzo wysokie wartości cytokin IL-1B (47,26 pg/ml), IL-2 (0,49 pg/ml), IL-6 (55,60 pg/ml), IL-10 (34,83 pg/ml) i VEGF (63,86 pg/ml) u jednego z dawców, co miało negatywny wpływ na efekty stosowania jego surowicy u pacjentów. Pacjenci zgłaszali poprawę stanu oczu, ale nie była ona tak zadowalająca jak w przypadku kropli przygotowanych z surowicy pozostałych dawców. Poziom cytokin u „odstającego” dawcy może świadczyć o rozpoczynającej się infekcji, niedawnym zabiegu chirurgicznym lub początkach choroby autoimmunologicznej. Podczas screeningu dawców oddających krew służącą do przygotowania sztucznych łez allogenicznych może się okazać wskazane rozszerzenie wywiadu lekarskiego oraz zakresu badań, między innymi o profil cytokinowy [8].

Blood Services and Apheresis Institute w Izraelu przedstawił wykorzystanie osocza świeżo mrożo-

nego jako krople do oczu stosowane u osób z zespołem suchego oka związanym z GvHD. Pacjenci byli leczeni 100% kroplami z FFP przez 3 miesiące. Krople były przygotowane z osocza uzyskanego metodą aferezy. Osocze było porcjowane z wykorzystaniem systemu COL firmy Biomed. Pacjentów proszono o uzupełnienie formularza OSDI, przeprowadzono u nich także badanie z fluoresceiną oraz przekazano kwestionariusz oceniający jakość życia po zastosowaniu kropli. Krople podawano zgodnie z grupą krwi pacjentów z wyjątkiem jednego pacjenta z grupą krwi AB, który otrzymał krople grupy krwi A. W badaniu uczestniczyło 25 osób. U jednego pacjenta wystąpiło podrażnienie gałki ocznej po 2 miesiącach leczenia, które ustąpiło po podaniu innej partii kropli. Nie zgłoszono żadnych innych reakcji niepożądanych. To prospektywne badanie II fazy wykazało, że leczenie przewlekłej GVHD kroplami z allogenicznego osocza świeżo mrożonego jest bezpieczne i skuteczne. W przypadku GVHD terapia ta ma tę zaletę, że allogeniczne FFP nie zawiera cytokin prozapalnych i czynników odpornościowych, które mogą być obecne w autologicznej surowicy lub osoczu [9].

Ze względu na rosnące zainteresowanie stosowania sztucznych łez zwiększa się liczba wykonywanych preparatów oraz ośrodków, które wdrażają nowe procedury dotyczące sztucznych łez zarówno autologicznych, jak i allogenicznych. Taka sytuacja wymaga wprowadzenia standaryzacji procedury tak, aby leczenie sztucznymi łzami jak najlepiej odpowiadało potrzebom pacjentów.

Leczenie sztucznymi łzami autologicznymi oraz allogenicznymi daje bardzo dobre rezultaty w ZSO, jak również u pacjentów z ZSO związanym z GvHD. Jednym z problemów, z jakim mierzą się ośrodki, jest brak ujednoczonych procedur, które pozwoliłyby na otrzymywanie preparatu o jak najlepszych właściwościach. Etapy wytwarzania, takie jak krzepnięcie, wirowanie czy rozcieńczanie, mogą wpływać na właściwości biochemiczne sztucznych łez. Z przeprowadzonych badań w 2005 roku przez Jaksche wynika, że surowica nierozcieńczana dawała nieco lepsze efekty od surowicy rozcieńczonej [10]. Koniecznym wydaje się stworzenie grupy roboczej, która zajęłaby się przygotowaniem wytycznych do wykonywania sztucznych łez zarówno autologicznych, jak i allogenicznych. W tabeli 1 przedstawiono dane z kongresu ISBT w Szwecji, które pokazują różnice w metodyce przygotowania sztucznych łez w różnych krajach.

Stworzenie jednolitego schematu działania podczas kwalifikacji pacjentów, doboru preparatu (surowica/PRP oraz autologiczne/allogeniczne) pozwoliłoby na wdrożenie procedury w większej liczbie ośrodków i dzięki temu łatwiejszy dostęp do leczenia. Wyżej wspomniane ośrodki wskazują na wzrost liczby pacjentów, co tylko potwierdza konieczność wypracowania jednolitych standardów i prowadzenia dalszych badań nad sztucznymi łzami.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Papas EB. The global prevalence of dry eye disease: A Bayesian view. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2021; 41(6): 1254–1266, doi: [10.1111/opo.12888](https://doi.org/10.1111/opo.12888), indexed in Pubmed: [34545606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34545606/).
2. Frändberg S, Persson I. Autologous serum eye drops, experiences drawn from implementation and production of a novel blood component at university hospital in Sweden. *Vox Sang.* 2023; 118(S1): 12: LD03–L03.
3. Bonstein L, Smarktin K, Benaim I, et al. Treatment satisfaction and prescription refills among ocular surface disease patients treated with autologous serum: Data from the first Israeli study of blood bank-produced serum eye drops. *Vox Sanguinis Vox Sang.* 2023; 118(S1): 209: P192.
4. Pamuk A, Katardzic Ha, Störmer M, et al. Serum Eye drop experience in manufacturing: 11 years autologous and for 6 year allogeneic. *Vox Sang.* 2023; 118(S1): 213: P200.
5. Hirani R, Mondy P, Gemelli C, et al. Patient reported outcomes of serum eye drops manufactured from Australian blood donations and packaged using MEISE vials. *Vox Sang.* 2023; 118(S1): 208: P191.
6. Janus J, Chmielewska K, Mikołowska A, et al. Experience with autologous and allogeneic serum eyedrops. *Vox Sang.* 2023; 118(S1): 137: P040.
7. Janus J, Chmielewska K, Mikołowska A, et al. Stability of vitamin A in allogeneic serum-based eyedrops. *Vox Sang.* 2023; 118(S1): 212: P198.
8. Chmielewska K, Janus J, Mikołowska A, et al. High cytokine levels in donors who donate blood for allogeneic artificial tears. *Vox Sang.* 2023; 118(S1): 213: P199.
9. Yahalom V, Nahum Y, Sarsur A, et al. Allogeneic fresh frozen plasma preparation for the treatment of ocular GVHD. *Vox Sang.* 2023; 118(S1): 211: P196.
10. Jaksche A, Sbeity Z, Domeier E, et al. Undiluted versus Diluted Autologous Serum Eye Drops (ASED): A prospective, randomized, double-blind study in patients with refractory dry eye-syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(13): 2045.