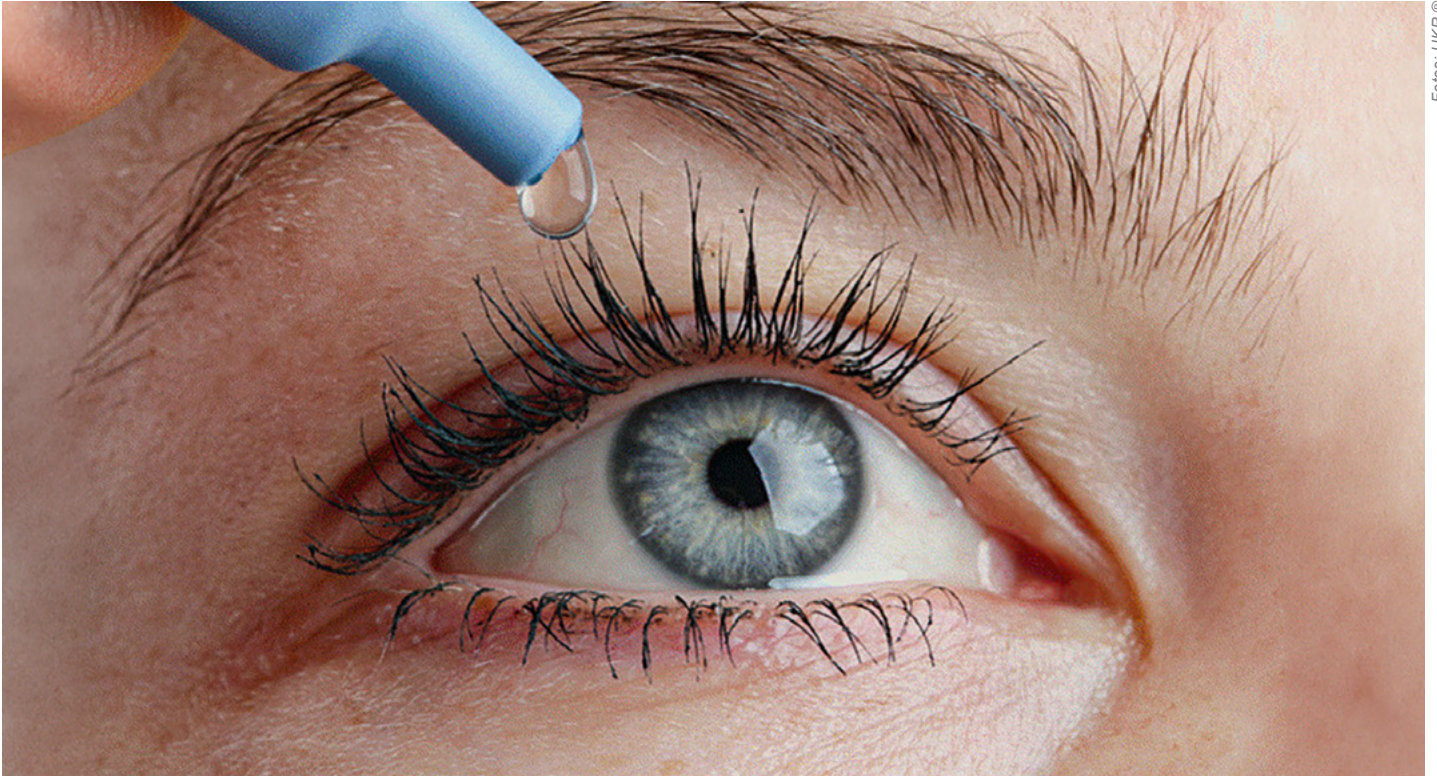


Sicca-Syndrom

Augentropfen aus menschlichem Blut heute und morgen



Fotos: UKR ©

Abbildung 1: Autologe Serumaugentropfen aus Eigenblut

Blutbestandteile werden schon lange nicht nur als Blutzubereitungen für Transfusion (Erythrozyten-, Thrombozyten-, Granulozytenkonzentrate, Therapieplasma, etc.) bzw. als Infusion (Albumin, Gerinnungsfaktoren, Immunglobuline, etc.) angewandt, sondern auch als lokaltopisch wirkende Arzneimittel in der regenerativen Medizin, Zahn- und Augenheilkunde, zum Beispiel als Tränenersatz. „Die Tränenflüssigkeit schützt das gesunde Auge vor mechanischen, mikrobiologischen und sonstigen schädlichen Einflüssen und hat zudem eine nutritive und heilende Funktion für die Hornhaut. Eine gleichmäßige Benetzung der Hornhautoberfläche ist eine Voraussetzung für eine gute optische Qualität der Hornhaut und damit für das scharfe Sehen. Bei Patienten mit stark vermindertem Tränenfluss oder durch mechanische Ursachen bedingte Defekte der Hornhaut kann es zu schweren chronischen Veränderungen des Hornhaut- und Bindehautepithels kommen, die im schlimmsten Fall in die Erblindung münden“ [1]. Ohne Therapie treten bei Patientinnen/Patienten mit chronisch trockenen Augen (Sicca-Syndrom) Beschwerden wie Druckgefühl, Brennen und dauerhaftes Fremdkörpergefühl wie auch Schmerzen und Oberflächenrisse der Hornhaut auf. Weltweit leiden zwischen 5 und 34 Prozent der Menschen am trockenen Auge, wobei die Prävalenz mit dem Alter signifikant ansteigt [2].

Historie

Bereits vor 42 Jahren wurde von Robert I. Fox und Kollegen die erste erfolgreiche Anwendung von autologen Serumaugentropfen (ASAT) bei 15 Patienten mit Sjögren-Syndrom berichtet [3]. Wenige Jahre später erkannten Tsubota und Kollegen (1999), dass durch das Vorhandensein von verschiedenen Wachstumsfaktoren und Vitaminen das Serumaugentropfen auch ein echtes epitheliotropes Potenzial für die Augenoberfläche haben könnte [4]. Da das Blutserum diese wichtigen Substanzen enthält, ist es den natürlichen Tränen sehr ähnlich. Die epitheliale Heilung und die Regeneration der Augenoberfläche, also eine erfolgreiche Behandlung durch Serumaugentropfen (SAT), war anzunehmen. Über die therapeutische Effizienz dieses neuen Tränenersatzmittels zur Behandlung komplexer Augenerkrankungen wurden in den vergangenen zwei Jahrzehnten neben USA, Japan, und China auch aus europäischen (Italien, Österreich, Groß-



Abbildung 2: Serum nach 2. Zentrifugation

britannien) und deutschen Zentren der Therapie mit SAT (Erlangen, Würzburg, Köln, Marburg, Lübeck etc.) in mehreren Studien berichtet [5].

Wirkstoffe und Indikationen

Die Wirksamkeit von Eigenserumaugentropfen konnte sowohl in mehreren klinischen Studien als auch in vitro gezeigt werden. Der wundheilungsfördernde, epithelproliferative und antiinflammatorische Effekt der Eigenserumaugentropfen ist auf die vorhandenen – teils aus Blutplättchen stammenden – Inhaltsstoffe zurückzuführen: epitheliotrophe Wachstumsfaktoren (EGF), wundheilungsfördernde Zytokine (TGF- β , VEGF, PDGF), Nervenwachstumsfaktor (NGF), antiinflammatorische Komponenten (IL-1-Rezeptorantagonisten, TIMP), bakteriostatische Komponenten (IgG, Lysozym, Komplementfaktor) und Vitamine (A, E) [6]. Sowohl das Blutplasma als auch das -serum

beinhalten einen „Cocktail“ von regenerativ wirkenden Wachstumsfaktoren, das bei trockenem Augen-Syndrom eine wichtige, aber im Einzelnen noch nicht endgültig geklärte Wirkung entfaltet.

Tränenbildungsstörungen, zum Beispiel Meibom-Drüsen-Dysfunktion (MDD), Augenoberflächen-erkrankungen wie schwere trockene Augenerkrankungen (DED), persistierende Epitheldefekte (PED) und neurotrophe Keratopathie (NK) stellen erhebliche therapeutische Herausforderungen dar, insbesondere wenn konventionelle Behandlungen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielen. Epitheliotrophe Faktoren werden als wirksame Substanzen der SAT beschrieben, die zu einer schnellen, eindeutigen Besserung führen bei: Keratoconjunctivitis sicca, bei Sjögren-Syndrom oder im Rahmen einer okulären Graft-versus-Host-Erkrankung (oGvHD) nach allogener Stammzelltransplantation und bei Erosiones corneae [7].

Herstellung, Lagerung und Freigabe für Anwendung

Obwohl die Serumaugentropfen eindeutig Blutkomponenten sind, wird die Herstellung, Lagerung, Transport und Abgabe in der Richtlinie Hämotherapie der BÄK nicht geregelt und die Querschnittsleitlinie Hämotherapie (2020) widmet den autologen und allogenen SAT jeweils eine summarische Beschreibung, die nicht mehr der aktuellen Evidenzlage entspricht [8]. Neben standardisierten Produktionsverfahren, unter Einhaltung guter Herstellungspraxis (GMP), und strenger Qualitätskontrolle – wie bei anderen Blutspenden auch – ist der Aufbau interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen Augenärzten, Transfusionsmedizinern und Apothekern unabdingbar, zumal Augentropfen generell rezept- und apothekenpflichtige Arzneimittel sind. Eine Herstellungserlaubnis der zuständigen Bezirksregierung ist erforderlich.

Nach ärztlicher Feststellung der Eignung zur Eigen- oder gerichteten Fremdblutspende, wird in einem geschlossenen Vollblutentnahmesystem bis zu 450 ml Vollblut entnommen. Bei Fremdblutspendern wird die gleiche Blutgruppe wie die des SAT-Anwenders gewählt oder die Blutgruppe AB bevorzugt. Binnen 24 Stunden wird das ausgeronnene autologe oder allogene Blut zweifach zentrifugiert und somit das Serum vom Blut-



Abbildung 3: Ophtiolen (Applikatoren) mit tiefgefrorenen autologen Serumaugentropfen

kuchen separiert und abgetrennt. Anschließend wird das Serum in einem steril angeschweißtem, geschlossenen Ophtiolensystem (zum Beispiel Meise Medizintechnik GmbH) in Tagesportionen von 1,5 ml aliquotiert (aufgeteilt) [9]. Die einzelnen Ophtiolen (Applikatoren) werden etikettiert und bei -20 °C tiefgefroren und gelagert.

Abgabe und Transport von Serumaugentropfen

Nach erfolgter sicherheitsdiagnostischer Testung und mikrobiologischer Sterilitätskontrolle werden die Ophtiolen von der Sachkundigen Person für das Inverkehrbringen freigegeben. In gefrorenem Zustand werden die Ophtiolen für einen Bedarf von drei Monaten an die anfordernde Apotheke geliefert (validierter Transport in Isolierbehälter). Nach Warenannahme gibt die Apotheke die ungeöffnete Isoliertasche an den Patienten ab, der diese zuhause in einem Tiefgefriergerät

(mind. -18 °C) einlagert. Aufgetaute Ophtiolen dürfen nach Anbruch max. 24 Stunden lang verwendet werden. Neuere Aliquotiersysteme erlauben eine flexiblere, maßgeschneiderte, dem individuellen Patientenbedarf gerechtere, variable Portionierung zwischen 0,5 und 1,5 ml (On point Medical GmbH) [10]. In vielen Ländern wird auch mit Kochsalzlösung verdünntes SAT (50 Prozent und 20 Prozent) angewandt, was sich auf den Aufwand und die Kosten günstig auswirkt, ohne Einschränkung der Wirksamkeit. Die Behandlung mit SAT stellt hierzulande keine Kassenleistung dar, wodurch die Kostenerstattung vom Ergebnis der Einzelfallprüfung der Krankenversicherungen abhängig ist. In Deutschland wird die Herstellung von autologen SAT von mehreren universitären und anderen Krankenhäusern in transfusionsmedizinischen Einrichtungen sowie von den überregionalen DRK-/BRK-Blutspende-diensten angeboten, wobei die Dichte des Versorgungsnetzes immer noch unbefriedigend ist. Für Patienten, die für die Herstellung von autologen, also Eigen-SAT aus gesundheitlichen Gründen ungeeignet sind, können in einzelnen Einrichtungen auch gerichtete allogene Fremd-SAT angefordert werden (UK Köln, UK Regensburg, ITM Chemnitz, UK Innsbruck, BRK Linz etc.).

Weitere Blutkomponente als wirksame Augentropfen

In mehreren Ländern der Welt, insbesondere in den USA, Kanada, Ost-Asien, Australien etc. hat sich neben der Therapie mit Patienten- oder Spendererum auch die Anwendung des sogenannten Plättchenreichen Plasmas (PRP) und von Blutplasma von gesunden Blutspendern (allogene, gerichtete oder ungerichtete Spende) längst etabliert [11]. Auch diese Blutkomponenten sind keine Neuheiten. Gerade das PRP ist weltweit seit längerer Zeit in mehreren operativen Disziplinen als regenerativ wirkende Heilmittel im Einsatz, wie zum Beispiel in der Zahnmedizin (Kieferchirurgie, Implantologie), plastische Chirurgie, Orthopädie als Wundheilung fördernde Substanzen [12]. Die Reglementierung der Herstellung und des Umgangs mit PRP und Plasmaaugentropfen steht hierzulande immer noch aus. In einzelnen, erfolgreichen Heilversuchen (UK Regensburg) konnte die vielversprechende Wirkung von allogenen gerichteten Plasmaaugentropfen (PAT) festgestellt werden. Diese neueren Ansätze und Erfahrungen wecken die Hoffnung auf die Fortentwicklung der Produktpalette sowie auf einen Paradigmenwechsel hinsichtlich der zeitgemäßen Neubewertung der Augentropfen aus menschlichem Blut. Eine

echte Chance könnte diesbezüglich die neue EU-SoHO-Verordnung (2024/1938) darstellen, die am 7. August 2027 in Kraft tritt und in der gesamten EU mit einheitlichen Qualitäts- und Sicherheitsstandards den Umgang mit Arzneimitteln menschlichen Ursprungs (Blut, Gewebe, Zellen – einschließlich SAT und PRP) neu regeln soll [13].

Das Literaturverzeichnis kann im Internet unter www.bayerisches-aerzteblatt.de (Aktuelles Heft) abgerufen werden.

Autor

Professor Dr. Robert Offner

Leiter der Transfusionsmedizin, Transfusionsverantwortlicher, Universitätsklinikum Regensburg, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg



IRAK: Unsere jordanische Kinderärztin Tanya Haj-Hassan untersucht ein Neugeborenes in Mossul. © Peter Bräunig

SPENDEN SIE GEBORGENHEIT FÜR SCHUTZLOSE MENSCHEN

Mit Ihrer Spende rettet **ÄRZTE OHNE GRENZEN** Leben: Mit **50 Euro** ermöglichen Sie z. B. das sterile Material für fünf Geburten. Ohne dieses erleiden Frauen häufig lebensbedrohliche Infektionen.

Private Spender*innen ermöglichen unsere unabhängige Hilfe – jede Spende macht uns stark!



Spendenkonto:
Bank für Sozialwirtschaft
IBAN: DE 72 3702 0500 0009 7097 00
BIC: BFSWDE33XXX

www.aerzte-ohne-grenzen.de/spenden

