

Autologe Serumaugentropfen

Eine ungewöhnliche Form der Hämotherapie

Zusammenfassung

Neben industriell hergestellten künstlichen Tränenersatzmitteln werden seit etwa Anfang der 90er Jahre des zurückliegenden Jahrhunderts Patienten mit schweren Hornhautdefekten oder chronisch trockenem Auge mit großem Erfolg mit autologen Serum-Augentropfen behandelt (ASA). Der Therapieeffekt ist auf die im Serum vorhandenen epitheliotropen Substanzen wie epithelial growth factor (EGF), platelet-derived growth factor (PDGF), Fibronectin und andere zurückzuführen. Seit einigen Jahren können ASA GMP-gerecht unter Wahrung arzneimittelrechtlicher und pharmazeutischer Standards im geschlossenen System hergestellt werden.

Da die Nichtunterlegenheit von ASA gegenüber industriell hergestellten Tränenersatzmitteln bisher nicht eindeutig belegt ist, sind die Kostenträger nur schwer zu einer Kostenübernahme zu bewegen. Zudem gibt es bisher kein standardisiertes Herstellungsverfahren mit Blick auf Verdünnung, Lagerdauer und -temperatur. Dies sowie der schwierige Nachweis objektivierbarer Therapieerfolge wie Rückgang von Schmerzen und Fremdkörpergefühl schränkt die Verfügbarkeit dieser Präparate weiterhin deutlich ein, obwohl sie gut verträglich sind und subjektiv spürbare Besserung der Symptomatik erwarten lassen.

Summary

Apart from industrially produced artificial tears, patients with severe corneal defects or chronic dry eye syndrome have been treated with great success with autologous serum eye-drops (ASE) since the early 1990s. The therapeutic effect is based on epitheliotrophic substances present in the serum such as epithelial growth factor (EGF), platelet-derived growth factor (PDGF), Fibronectin and others. For some years now, ASE can be produced in a closed system according to GMP-guidelines under adherence to drug law and pharmaceutical standards.

Since the non-inferiority of ASE compared with industrially produced artificial tears could not be proved yet, health insurance providers are reluctant to bear the cost. Nevertheless, there is still no standardized production protocol with regard to dilution, storage length and storage temperature. Furthermore the lack of measurable therapeutic effects such as abating pain and reduced foreign body sensation significantly restricts the use of these preparations though they are well-tolerated and a subjective and perceptible improvement of the symptomology can be expected.

EINLEITUNG

Die Tränenflüssigkeit schützt das gesunde Auge vor mechanischen, mikrobiologischen und sonstigen schädlichen Einflüssen und hat zudem eine nutritive 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. Bei Patienten mit chronisch trockenem Auge (Sicca-Syndrom) treten ohne Therapie häufig Beschwerden wie Druckgefühl, starker Tränenfluss (reflektorisch), Brennen und Fremdkörpergefühl auf. Bei sehr starker Ausprägung können starke Schmerzzustände und Oberflächenverletzungen der Hornhaut auftreten. Weltweit leiden zwischen 5 % und 34 % der Menschen am trockenem Auge, wobei die Prävalenz mit dem Alter signifikant ansteigt¹.

Eine Übersicht zur Stufendiagnostik und Therapie findet sich in einer unlängst publizierten Übersicht¹. Erste Wahl

in der Therapie ist die Substitution des fehlenden Tränenfilms mit künstlichen Tränenersatzmitteln. Empfohlen sind hier insbesondere konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel. Als Wirkstoffe stehen hier unter anderem Hyaluronsäure, Povidon, Carmellose, Carbomer und Hypromellose zur Verfügung. Eine starke Beschwerdesymptomatik erfordert häufig eine stündliche oder halbstündliche Gabe von Tränenersatzmitteln. Als Unterstützung zu dieser Tropftherapie kann bei stark trockenen Augen auch ein Verschluss der ableitenden Tränenwege z. B. mittels kleiner Silikon-Okkluder (Punctum-Plugs) die Therapie unterstützen.

In extremen Fällen gehen die bei diesen Erkrankungen eintretenden Epitheldefekte nicht nur mit kaum erträglichen Schmerzen einher, sondern bergen zudem ein hohes Risiko für chronische Ulcerationen der Hornhaut, Hornhaut-Narben und damit eine dauerhafte Sehschärfe-Reduktion des betroffenen Auges.

Seit etwa Ende des 20. Jahrhunderts werden für die Behandlung von Patienten mit schweren Hornhautdefekten oder chronisch trockenem Auge weltweit mit großem Erfolg autologe Serumaugentropfen (ASA) einge-

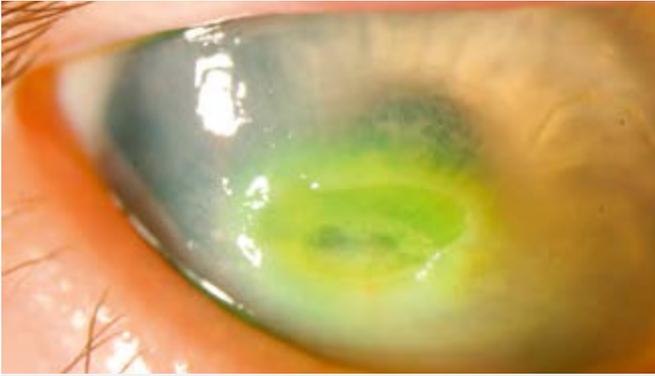


Abbildung 1

Hornhautulkus bei schwerer neurotropher Keratopathie.

Abbildung mit freundlicher Überlassung von Dr. med. Vinodh Kakkassery, Universitäts-Augenklinik am Knappschafts-Krankenhaus Bochum.

(Direktor: Professor Dr. med. Burkhard Dick)

Bei folgenden Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes können ASA indiziert sein:

- Keratokonjunctivitis sicca (Syndrom des trockenen Auges)
- Superiore limbale Keratokonjunctivitis
- Persistierende Epitheldefekte
- Hornhautulkus bei chronischer Polyarthritits und anderen Grunderkrankungen
- Sjögren-Syndrom
- Neurotrophe Keratopathie (**Abbildung 1**)
- Graft vs. Host Disease u. v. m.

setzt. Die Wirkung beruht auf dem epitheliotrophen Effekt verschiedener, im Serum vorkommender Substanzen wie z.B. epithelial growth factor (EGF), platelet derived growth factor (PDGF), Fibronectin, Vitamin A u.a. In Zellkultorexperimenten unterstützt das Serum die Proliferation, Migration und den intrazellulären Stoffwechsel humaner Hornhautepithelzellen besser als konservierte oder unkonservierte Fertigarzneimittel². Eigenserum fördert zudem auch die Differenzierung von Hornhaut- und Bindehautepithelzellen³.

Wurden in früheren Jahren durch die Ophthalmologen aufwändige Präparationen unter Reinraumbedingungen hergestellt, steht in jüngster Zeit ein geschlossenes System zur Verfügung, welches Durchführung der Spende und anschließende Portionierung in Ophtiolen mittels steriler Konnexion im geschlossenen System und damit die Herstellung eines nicht konservierten, temperatursensiblen, biologischen Blutprodukts unter Wahrung arzneimittelrechtlicher und pharmazeutischer Standards erlaubt. Dieses geschlossene Ophtiolensystem (TF12 oder TF36) wurde in jüngster Zeit von der Fa. Meise Medizintechnik GmbH in Schalksmühle in enger Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Transfusionsmedizin und Hämotherapie des Universitätsklinikums Gießen entwickelt. Selbstverständlich entspricht die Herstellung sämtlichen pharmazeutischen Standards nach den internationalen GMP-Vorgaben (GMP = „good manufacturing practice“) und unterliegt nicht nur standardisierten Inprozesskontrollen, sondern auch der regelmäßigen Überwachung durch die zuständigen Aufsichtsbehörden. Als autologes Blutprodukt sind die ASA von der Zulassungspflicht ausgenommen, jedoch ist für die Entnahme und Präparation eine Herstellungserlaubnis nach § 13 Arzneimittelgesetz^{4,5} erforderlich.

HERSTELLUNG

Die Herstellung der ASA ist denkbar einfach. Nach Klärung aller formalen (z.B. Kostenübernahmeerklärung durch den Kostenträger) und medizinischen (Indikation? Patient geeignet für das Spendeverfahren?) Voraussetzungen vereinbart der Patient mit dem zuständigen transfusionsmedizinischen Zentrum einen Termin für die Eigenblutspende. Nach entsprechender Aufklärung und Vorbereitung spendet der Patient ggf. in Abhängigkeit von seinem Hämatokrit bis zu 500ml Vollblut. Während der Spende wird er selbstverständlich ärztlich überwacht. Anders als bei der herkömmlichen homologen oder autologen Blutspende wird bei diesem Verfahren Vollblut ohne Antikoagulans entnommen. Ca. 30 – 60 Minuten nach der Spende wird er selbstverständlich ärztlich überwacht. Nach entsprechender Aufklärung und Vorbereitung spendet der Patient ggf. in Abhängigkeit von seinem Hämatokrit bis zu 500ml Vollblut. Während der Spende wird er selbstverständlich ärztlich überwacht. Anders als bei der herkömmlichen homologen oder autologen Blutspende wird bei diesem Verfahren Vollblut ohne Antikoagulans entnommen. Ca. 30 – 60 Minuten nach der Eigenblutspende kann der Patient – sofern es sein allgemeiner Gesundheitszustand zulässt – sich auf den Weg nach Hause machen.

Parallel zur Herstellung erfolgt die Testung der Proben aus der Vollblutspende wie bei jeder homologen Spende auf Abwesenheit von Krankheitserregern (Hepatitis B, Hepatitis C, HIV 1/2, Lues), zusätzlich erfolgt aus einem Aliquot einer jeden Spende eine Sterilkontrolle. Eine Freigabe zur Anwendung kann nur bei infektionsserologisch unauffälligen Spenden erfolgen, nicht zuletzt, da diese Präparate im Regelfall im Rahmen der häuslichen Selbstanwendung eingesetzt werden und Familienmitglieder oder andere Haushaltsangehörige ebenfalls sicher vor durch Blut übertragbaren Infektionskrankheiten geschützt werden müssen (z. B. im Falle akzidentieller Fehlanwendung).

Nach vollständiger Gerinnung des Vollblutes wird dieses zentrifugiert und der Überstand nach erneuter Zentrifugation in einen speziellen Beutel des geschlossenen Entnah-

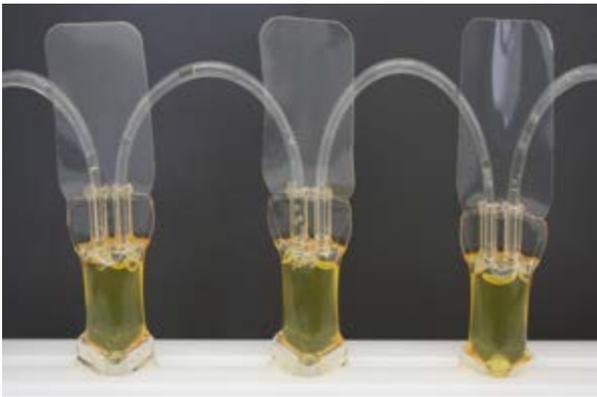


Abbildung 2

Aliquotierung in Ophtiolen

mesystems überführt. An diesen Beutel wird dann mittels steriler Konnexion ein geschlossenes 12er oder 36er-Ophtiolensystem angeschweißt. Anschließend wird das Serum dem hydrostatischen Druck folgend nach dem Prinzip der kommunizierenden Röhren aus dem Beutel in die Ophtiolen aliquotiert. Eine Ophtiole enthält ca. 1,5–2,0ml Eigenserum. Insgesamt können maximal bis zu 144 Ophtiolen aus einer Vollblutspende hergestellt werden, wobei ein gewisses Volumen für die Sterilkontrollen und die Qualitätskontrollen benötigt wird. Die Ophtiolen werden vor Auslieferung in geeignete Umverpackungen konfektioniert. Eine Ophtiole entspricht hierbei einer Tagesdosis. Jede einzelne Ophtiole wird ebenso wie die jeweilige Umverpackung EDV-gestützt etikettiert. Da ein gewisses Volumen für die notwendigen Sterilitäts- und Qualitätskontrollen benötigt wird, liegt die Reichweite einer derartigen Präparation mit unverdünnten ASA bei maximal etwa 3 Monaten. Dann muss der Patient zur nächsten Entnahme vorstellig werden.

Die Lagerung der Gesamtcharge erfolgt bis zur Abgabe an die Apotheke des Patienten bei -20°C und kälter für bis zu 180 Tage. Die Lagerung der aufgetauten Präparate ist abhängig von den vom jeweiligen Hersteller eingereichten Haltbarkeitsdaten bei der lokalen Überwachungsbehörde.



Abbildung 3

Versandfertige konfettierte Ophtiolen

Leider gibt es bisher kein standardisiertes Herstellungsverfahren mit Blick auf Verdünnungsgrad, Lagerdauer und -temperatur und andere Kenngrößen von autologen Serumaugentropfen, weshalb die in der Literatur berichteten Herstellungsmethoden ebenso differieren wie Daten zur Anwendungsbeobachtung. So wird z.B. in Deutschland überwiegend ein unverdünntes Produkt eingesetzt, wenngleich es Hinweise darauf gibt, dass eine Verdünnung auf 20% insbesondere das antiproliferativ wirksame TFG- β derart verdünnt, dass die Konzentration dieses, aber auch der übrigen wirksamen Zytokine an die physiologische Konzentration der Tränenflüssigkeit anpasst⁷. Eine Verdünnung mit NaCl 0,9% oder BSS auf 12,5–25% Serumanteil ermöglicht nachweislich eine adäquate Zellproliferation³.

VERTRIEB

Leider stellt der Vertrieb dieser Produkte aufgrund der Regelungen des deutschen Arzneimittelrechtes eine besondere Herausforderung dar. Nach § 47 Arzneimittelgesetz dürfen die konfektionierten Ophtiolen im Rahmen der ambulanten Behandlung nur an (öffentliche) Apotheken abgegeben werden⁴. Diese geben die Präparate je nach Herstellungserlaubnis des Pharmazeutischen Unternehmers in tiefgefrorenem oder aufgetautem Zustand direkt an den Patienten weiter, der die Präparate zu Hause in einem handelsüblichen Kühlschrank oder Tiefkühlfach aufbewahrt und tagesbezogen anbricht und verbraucht.

Die einzuhaltenden Anwendungsempfehlungen erhält der Patient zuvor vom verschreibenden Ophthalmologen. Die komplexe Schnittstellenproblematik beschreibt das Schema in **Abbildung 4**.

Leider ist die direkte Abgabe der Präparate an den Patienten durch den Hersteller vom Arzneimittelgesetz untersagt. Hier sollte im Interesse der Patienten und zur Vereinfachung der Logistik möglichst eine Ausnahmeregelung mit den zuständigen Behörden oder gar eine Änderung oder Ergänzung der entsprechenden Regelungen des Arzneimittelgesetzes erwirkt werden, welche eine Direktabgabe an den Patienten in Analogie zur Praxis bei Gerinnungspräparaten ermöglicht⁶.

ANWENDUNG UND THERAPIEERFOLG

In einem jüngst publizierten Cochrane-Review wurde die Effektivität und Sicherheit autologer Serumaugentropfen bewertet⁷. Hier standen lediglich vier klei-

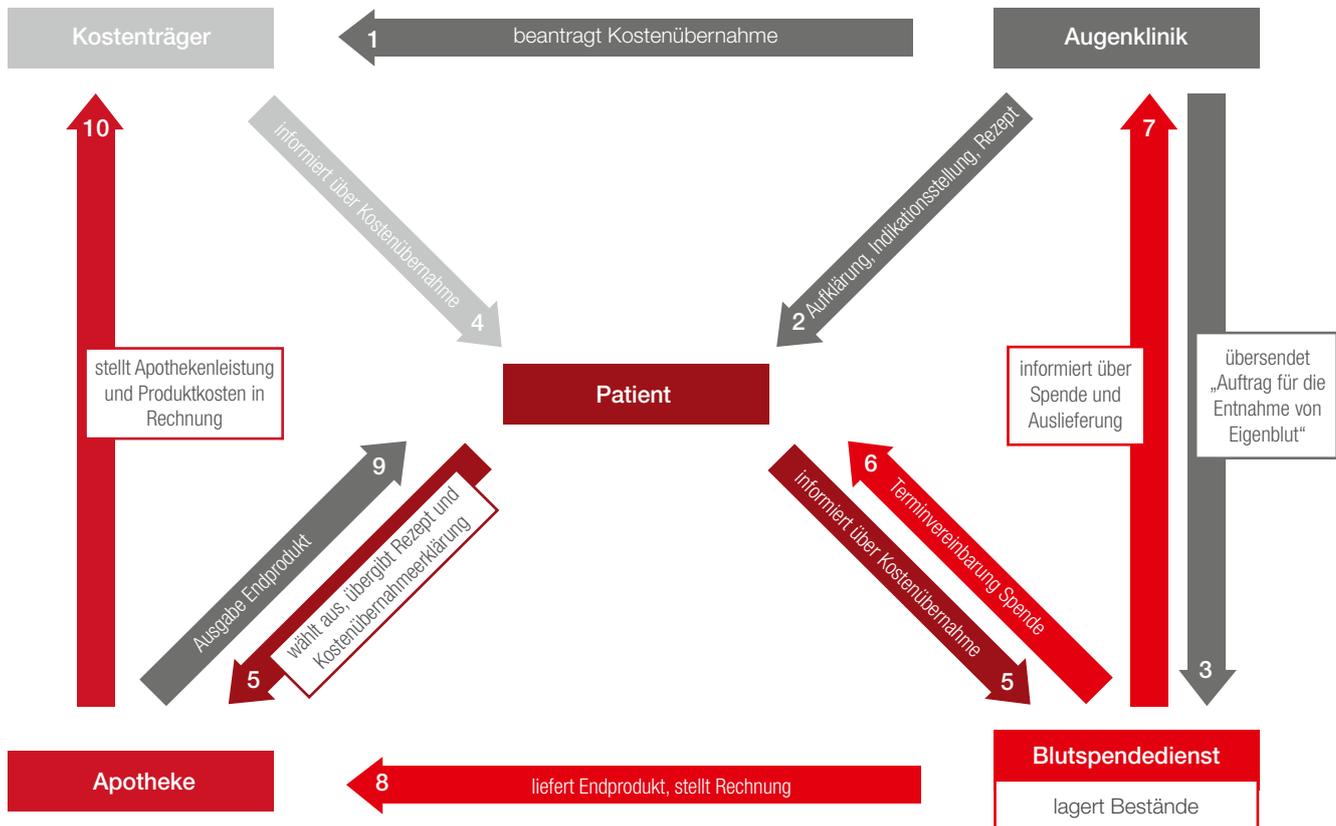


Abbildung 4

Schnittstellen zwischen Patient, Augenklinik, Krankenhaus, Apotheke und Blutspendedienst

ner, unizentrische randomisierte kontrollierte Studien zur Auswertung zur Verfügung^{8,9,10,11}. Im Ergebnis kamen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass die Behandlung mit 20%igen autologen Serumaugentropfen zwar bei kurzfristiger Anwendung subjektive Linderung bringt, insbesondere eine objektivierbare Verbesserung der Hornhautoberfläche der behandelten Patienten hingegen nicht nachweisbar war. Die in diesen Studien nicht nachweisbare Wirksamkeit liegt jedoch im Wesentlichen an den schwer messbaren Therapieerfolgen einer Therapie mit Tränenersatzmitteln. Insbesondere Schmerzen und Fremdkörpergefühl sind nicht objektiv messbar. In den Studien verwendete objektive Parameter würden eine Heilung der Erkrankung erfordern. Seltener Komplikationen erfordern sehr hohe Fallzahlen und lange Nachbeobachtungszeiträume. Für unverdünnte Augentropfen liegen vergleichbare Erkenntnisse nicht vor, sondern allenfalls in Form von Kasuistiken⁶ oder kleineren Untersuchungen auf Basis von Umfragen. In einer jüngst publizierten Befragung von 26 behandelten Patienten wurde in 53,8%–91,7% der Befragten ein signifikanter Rückgang des Fremdkörpergefühls oder brennender Schmerzen angegeben¹². Den individuellen Zugewinn an Lebensqualität belegt eindrucksvoll die abgedruckte Schilderung einer mit autologen Serumaugentropfen behandelten Patientin, leider jedoch ebenso eindrucksvoll ihren bisher vergeblichen Kampf um Kostenerstattung für diese Therapie.

In Ermangelung großer randomisierter und kontrollierter klinischer Studien, welche die Nichtunterlegenheit dieser Präparationsform gegenüber anderen, kommerziell erhältlichen Tränenersatztherapeutika belegen, ist es nur äußerst schwer und nur im Einzelfall unter genauester Schilderung der Prognose des Einzelfalles möglich, die Kostenträger der betroffenen Patienten zu einer Kostenübernahme für diese recht teure Therapie zu bewegen.

Jenseits dessen stellt die Anwendung autologer Serumaugentropfen bei vielen Patienten mitunter die letzte mögliche Therapieform dar¹³. In zahlreichen ophthalmologischen Zentren in Deutschland werden diese Präparate mittlerweile empfohlen. In Deutschland haben zwischenzeitlich unter anderem die DRK-Blutspendezentren in Chemnitz, Frankfurt/Main und Hagen sowie verschiedene universitäre transfusionsmedizinische Einrichtungen eine behördliche Herstellungserlaubnis zur Produktion von ASA aus autologen Vollblutspenden.



Abbildung 5

Gebrauchsfertige Ophthiole

AUSBLICK

Es erscheint dringend geboten, die Herstellungsmethodik zu standardisieren. Völlig ungeklärt ist beispielsweise die Frage, ob das Präparat im Rahmen der Präparation filtriert werden sollte. Auch ist wissenschaftlich bisher nicht hinreichend belegt, ob unverdünnte den verdünnten autologen Serumaugentropfen unterlegen sind. Die Frage des idealen Verdünnungsgrades ist ebenfalls noch ungeklärt.

Mit Blick auf Verfügbarkeit des Ausgangsmaterials müsste prospektiv geprüft werden, ob nicht auch Plasma statt Serum verwendet werden könnte, ggf. nach Rekalzifizierung¹⁴. Damit böte sich die Plasmapherese als Spendemöglichkeit an, womit Reichweite und damit Kosten der Präparate erheblich gesenkt werden könnten. In jüngster Zeit wird auch über den Einsatz von autologem plättchenreichen Plasma berichtet^{15,16}. Schließlich wäre – unter der Annahme einer Arzneimittelzulassung, die allerdings eine randomisierte und kontrollierte klinische Studie voraussetzt – auch die Verwendung von homologem AB-Serum denkbar, womit die Verfügbarkeit des Präparates nahezu unbegrenzt wäre.

Bis zu einer breiten Anwendung dieses sehr vielversprechenden Präparates ist also noch ein langer Weg zu beschreiten.

Die Autoren



Dr. med. Robert Deitenbeck
DRK-Blutspendedienst West gGmbH
Zentrum für Transfusionsmedizin Hagen
Feithstraße 182
58097 Hagen



Dr. med. Uwe Sievert
DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gGmbH
Institut für Transfusionsmedizin Chemnitz
Zeisigwaldstr. 103
09130 Chemnitz



Dr. med. Christian Halfwassen
Universitätsklinikum Essen (AöR)
Klinik für Erkrankungen des vorderen
Augenabschnittes
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Sehr geehrter Herr Dr. med. Sievert,

im Folgenden schildere ich Ihnen meine Erfahrungen mit den Serum-Augentropfen:

Im Sommer 2004 bekam ich erste Probleme mit meinen Augen, Tränenfluss, müde schwere Augen, Schlieren, Brennen und Schmerzen. Im Laufe eines Jahres wurden ergebnislos einige pharmazeutische Augentropfen ausgetestet. Der Zustand meiner Augen verschlechterte sich mehr und mehr, hinzu kam eine Blepharitis. Mein behandelnder Augenarzt resignierte und gab mir eine Überweisung zur Augenklinik der Charité. Dort stellte man eine schwere Keratokonjunktivitis sicca fest, Schirmertest 0 %, sowie schwere Blepharitis. Anschließend wurde auch hier ohne Erfolg mit weiteren konventionellen Augentropfen therapiert, bis schließlich als letzter Ausweg das Eigenblutserum angeboten wurde. Bis dahin waren die Symptome immer unerträglich geworden, ich bekam eine Depression, die behandelt werden musste. Diese quälenden Schmerzen möchte ich nie wieder erleben. Seit Oktober 2005 werde ich nun mit autologen Serum-Augentropfen behandelt, die Besserung folgte allmählich und seit Jahren ist der Zustand stabil und erträglich – das bedeutet für mich Lebensqualität.

Inzwischen erfolgt die Herstellung der Serum-Augentropfen in einem logistisch komplizierten und teuren Herstellungsprozess im Institut für Transfusionsmedizin Chemnitz. Die Kosten für diesen Weg sind enorm hoch und für die Patienten nicht tragbar. Seit drei Jahren kämpfe ich bei der Krankenkasse um Kostenübernahme, die Krankenkasse weigert sich. Ich habe mehrere Widersprüche eingereicht, alle wurden abgelehnt, immer mit dem Hinweis, ich solle doch Mittel der pharmazeutischen Industrie nehmen. Meine Verzweiflung ist groß und ich finde es empörend, dass die Krankenkassen bei nachweisbar sehr guten Behandlungserfolgen eine Kostenübernahme ablehnen. Ich weiß von sehr vielen Patienten, dass sie auf diese Behandlung angewiesen sind, lebenslang, auch weil damit Komplikationen/chirurgische Eingriffe vermieden werden können.

Mit sehr herzlichen Grüßen

Barbara Immanns