

# Bloedbad voor ogen

## *Autoloogserumoogdruppels bij de behandeling van primaire keratoconjunctivitis sicca*

R.H.C. Koolstra <sup>a\*</sup>, D.P. van Bergeijk <sup>b</sup>, C. van der Windt <sup>c</sup> en C. van der Meer <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Arts, Ziekenhuis Rivierenland Tiel.

<sup>b</sup> Student farmacie, Universiteit Utrecht. Thans apotheker, Sint Maartenskliniek, Nijmegen.

<sup>c</sup> Oogarts, Ziekenhuis Rivierenland Tiel.

<sup>d</sup> Ziekenhuisapotheker, Ziekenhuis Rivierenland Tiel.

\* Correspondentie: rhc.koolstra@gmail.com.

### Kernpunten

- Het effect van autoloogserumoogdruppels is retrospectief onderzocht bij patiënten met primaire keratoconjunctivitis sicca die onvoldoende reageren op conventionele therapieën.
- Bij 24 van de 25 evalueerbare patiënten bleek na vier tot zes weken de mate van cornea punctata te zijn verminderd.
- Serumoogdruppels zijn een optie bij patiënten met persisterende klachten van primaire keratoconjunctivitis sicca.

**D**roge ogen vormen een vaak voorkomende aandoening, ook binnen de oogheelkundige praktijk. Kwaliteit en kwantiteit van de traanfilm zijn gemeenschappelijke uitgangspunten van aandoening en behandeling. De traanfilm beschermt de cornea tegen uitdroging en keratinisatie. Eiwitten afkomstig uit het bloedserum en uit de traanklieren helpen daarbij. Epidermale groeifactor, vitamine A, hepatocytgroeifactor, fibronectine en neurotrofische groeifactor zijn daarvan voorbeelden [1].

Vele acute en chronische aandoeningen kunnen oorzaak zijn van een onvoldoende of instabiele traanfilm. Dit geeft irritatie van cornea en conjunctiva. Via de neurosensorische reflex wordt de traanklier gestimuleerd en worden ontstekingsmediatoren aangemaakt. Daarnaast geven bacteriële veranderingen en ontsteking van de meibomklieren een veranderde lipidesamenstelling. De ontstekingsactiviteit en de destabilisatie van de traanfilm beïnvloeden op negatieve wijze de functie van de cellen die verantwoordelijk zijn voor de traanfilmproductie. Hierdoor kan een vicieuze cirkel ontstaan [2]. Voorbeelden zijn de degeneratie van traanklier en ooglidkliertjes door leeftijd en auto-immuunziekten zoals het sjögrensyndroom.

De therapie is erop gericht het oog te helpen de vicieuze cirkel te doorbreken. Dit kan door bevochtiging van het oog met traanvervangende middelen en door mechanische ondersteuning. Hierbij zijn enkele stappen te onderscheiden. De eerste stap is behandeling met oogdruppels, -gel en -zalf in oplopende doseringen. Bij onvoldoende effect kan in tweede instantie occlusie van de onderste traanafvoerbuiscjes met plugjes of elektrocauterisatie

### Abstract

*Autologous serum eye droplets for the treatment of primary keratoconjunctivitis sicca*

#### Objective

To evaluate the effect of autologous serum eye drops for the treatment of patients with persisting symptoms of primary keratoconjunctivitis sicca.

#### Design and methods

Retrospective evaluation of all patients with primary keratoconjunctivitis sicca who received autologous serum eye droplets between 1997 and 2007. Patients receiving this treatment after a rational use of all other conventional therapeutic options and whose records contained sufficient data, were included. Next, the amount of cornea punctata, as seen by ophthalmological slit-lamp examination, was evaluated.

#### Results

Out of 39 patients, 25 patients were included. After 4-6 weeks of autologous serum droplet application, 24 of the included patients (96%) showed a decreased amount of cornea punctata. Wilcoxon test for statistical analysis showed a significant difference ( $p < 0.001$ ).

#### Conclusion

Autologous serum eye droplets can be a treatment option for patients with primary keratoconjunctivitis sicca who have persisting symptoms under conventional treatment options.

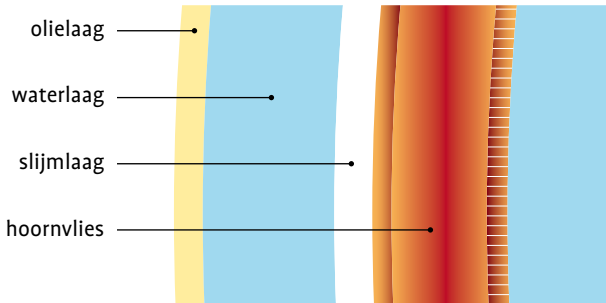
*PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(9):160-162*

worden verricht. Verder kan een bandagelens of eventueel een sclerale lens worden toegepast. Als laatste stap zijn er invasieve methoden als toepassing van een horlogeglaslens, een afsluitbare bril en gedeeltelijke aaneenhechting van de laterale ooglidranden (tarsorafie).

Bij een aantal patiënten lukt het niet met deze stappen de vicieuze cirkel te doorbreken. Een mogelijk toxische werking van conserveermiddelen en andere lichaamsvreemde stoffen in farmaceutisch bereide oogdruppels kan daarbij een rol spelen. Daarnaast kan de drielaagsstructuur (figuur 1) niet geëvenaard worden en ontbreken stoffen die belangrijk zijn bij proliferatie, differentiatie en maturatie van het oogepitheel. Daarom krijgen deze patiënten oogdruppels die zijn gemaakt van bloedserum van de patiënt zelf. Wij onderzochten retrospectief het effect van deze autoloogserumoogdruppels bij patiënten met primaire keratoconjunctivitis sicca.

## Figuur 1

De traanfilm bestaat uit een binnenste slijmlaag, een middelste waterige laag en een afsluitende vette laag die door respectievelijk de gobletcellen, de traanklier, en de meibomklieren worden gemaakt.



## Figuur 2

Cornea punctata bij spleetlamponderzoek



## Methoden

We selecteerden patiënten met primaire keratoconjunctivitis sicca die in onze instelling in de periode 1997-2007 serumdruppels ontvingen.

Het autologe serum is verkregen door in het klinisch-chemisch laboratorium het bloed van de desbetreffende patiënt in een bloedafnamebuis met stollingsactivator gedurende een half uur te plaatsen in een stoof van 37°C, en vervolgens te centrifugeren gedurende 10 minuten bij 3000 r.p.m. Het te gebruiken serum moest helder zijn. Hemolytisch serum is verworpen.

Vervolgens zijn de oogdruppels in de ziekenhuisapotheek bereid onder strikt aseptische condities in een *biohazard downflow* LAF-kast klasse A. De heldere fractie boven de cellenmassa is met een steriele naald opgezogen in een steriele spuit. De oogdruppelvloeistof is uiteindelijk bereid door een steriele oogdruppelflacon van 5 ml te vullen met 2,5 ml natriumchlorideoplossing 0,9% en daaraan 2,5 ml van het verkregen serum toe te voegen. De flacon is afgesloten met een steriele druppelopzet en de inhoud is gehomogeniseerd door voorzichtig zwenken. Deze oogdruppels hebben in ongeopende toestand een houdbaarheid van zes weken bij 4-8°C. Het aantal voorgeschreven toedieningen van de oogdruppels is zes tot acht per dag. Bij retrospectief onderzoek van de medische statussen zijn patiënten geëxcludeerd die niet eerst volgens een stappenplan traanvervangende middelen en/of punctumocclusie en/of bandagelenzen kregen voorgeschreven, of als van hen onvoldoende gegevens beschikbaar waren.

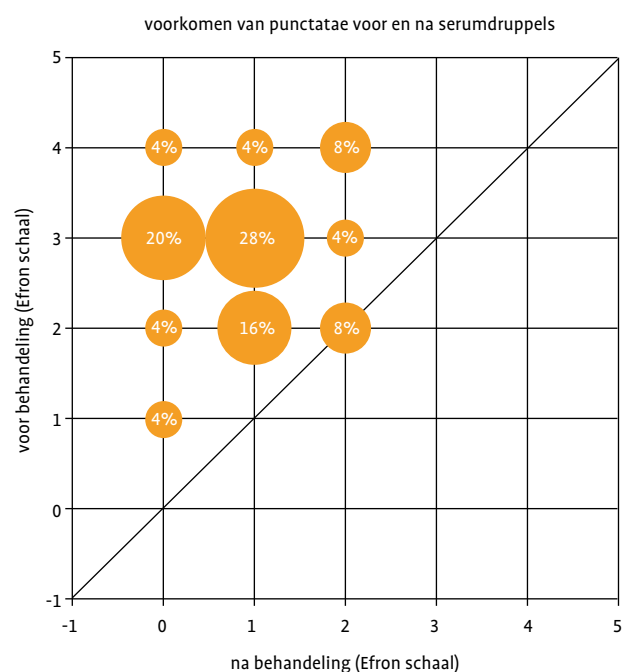
Vervolgens is de mate van de cornea punctata voor en vier tot zes weken na het geven van serumdruppels, zoals waargenomen met fluorescentie-spleetlamponderzoek (figuur 2), geclassificeerd volgens de schaal van Efron (geen, sporadische, milde, matige en ernstige cornea punctata) [3]. Voorzichtigheidshalve is geen aanname gedaan over de kansverdeling van de op deze wijze verkregen kwalitatieve variabele op ordinaal meetniveau. Daarom is niet voor de T-toets maar voor de verdelingsvrije wilcoxontoets gekozen om te bepalen of er een significant verschil was tussen deze gepaarde waarnemingen.

## Resultaten

Van de 39 patiënten met primaire keratoconjunctivitis sicca die tussen 1997 en 2007 serumoogdruppels ontvingen, zijn 25 geïncludeerd. De resultaten zijn samengevat in figuur 3. Een verbetering van een of meer klassen van de Efron-schaal trad op bij 96%. De nulhypothese dat er geen verschil was tussen de meting voor en vier tot zes weken na het geven van serumdruppels, werd verworpen met  $p < 0,001$ .

## Figuur 3

Scatter plot. Na behandeling van 25 patiënten met serumdruppels liet 96% van hen een verbetering van minstens 1 categorie zien, 4% verbeterde of verslechterde niet.



## Beschouwing

De exclusie van 14 patiënten met primaire keratoconjunctivitis sicca toont aan dat er meer volgens een protocol moet worden voorgescreven. Van de geëxcludeerde patiënten lieten 13 een verbetering zien. Zelfs als alle 14 geëxcludeerde patiënten in plaats van een verbetering een verslechtering van 1 categorie op de Efron-schaal zouden hebben en waren meegeteld bij de statistische analyse, was er een significant verschil.

Als maat voor de droogte van het oog is aanvankelijk ook gekeken naar de film-*break-up-time* en de schirmertest. Hoewel deze tests informatie geven over respectievelijk de kwaliteit en de kwantiteit van de traanfilm, bleken ze in de praktijk niet consequent te zijn gebruikt. Daarom is het vóórkomen van cornea punctata zoals gezien bij spleetlamponderzoek met behulp van fluoresceïne als uitgangspunt genomen.

Deze retrospectieve studie kent als belangrijk nadeel dat er geen dubbelblinde gerandomiseerde controles waren.

Klachten van droge ogen komen vaak voor, zowel in de praktijk van de huisarts als in die van de oogarts [4, 5]. Autoloogserumogdruppels zijn veilig [6, 7]. Het belang van de eiwitten in autoloogserumogdruppels die een betere proliferatie, differentiatie en maturatie van het oogepitheel geven dan conventionele middelen, is eerder al aangetoond [1, 8]. Sinds de eerste beschrijving van het voordeel bij het sjögrensyndroom [9], zijn autoloogserumogdruppels een steeds frequenter gebruikt geneesmiddel in het arsenaal van de oogarts. Gezien onze goede ervaringen bij primaire keratoconjunctivitis sicca, verwachten wij ook vermindering van cornea punctata bij patiënten met secundaire keratoconjunctivitis. In de praktijk worden autoloogserumogdruppels dan ook gebruikt bij allergische reacties op farmaceutische oogdruppels, na oogoperaties, bij contactlensgebruikers, facialisparese, ziekte van Graves en virale keratoconjunctivitis. Hiernaar dient echter meer prospectief onderzoek verricht te worden. Eerder werd het effect al beschreven bij *recurrent erosion* [10, 11] en neurotrofe keratoconjunctivitis [12].

Voor zover bekend is er niet eerder in de Nederlandse literatuur een effect beschreven van autoloogserumogdruppels bij patiënten met primaire keratoconjunctivitis sicca.

Wij concluderen dat bij patiënten met persistente klachten van primaire keratoconjunctivitis sicca ondanks conventionele traansubstituties en mechanische ondersteuning met occlusie van traanafvoerbuiscjes en/of bandagelenzen, als laatste redmiddel autoloogserumogdruppels een optie zijn.

## LITERATUUR

- 1 Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2):242-6.
- 2 Baudouin C. [A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface]. *J Fr Ophtalmol* 2007;30(3):239-46.

- 3 Efron N. Grading scales for contact lens complications. *Ophthalmic Physiol Opt* 1998;18(2):182-6.
- 4 The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):93-107.
- 5 Mansour K. Clinical Investigations in the diagnosis and treatment of the dry and wet eye. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2007. p. 154.
- 6 Poon AC, Geerling G, Dart JK, et al. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001;85(10):1188-97.
- 7 Geerling G, Daniels JT, Dart JK, et al. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(5):948-56.
- 8 Noble BA, Loh RS, MacLennan S, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88(5):647-52.
- 9 Fox RI, Chan R, Michelson JB, et al. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):459-61.
- 10 Young AL, Young AL, Cheng AC, Ng HK, et al. The use of autologous serum tears in persistent corneal epithelial defects. *Eye* 2004;18(6):609-14.
- 11 del Castillo JM, de la Casa JM, Sardiña RC, et al. Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum. *Cornea* 2002;21(8):781-3.
- 12 Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, et al. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology* 2004;111(6):1115-20.