Efficacy and safety of Autologous Serum Tears for the Management of Severe Dry Eye Disease. A prospective, double-blind, randomized, controlled study.

Επιστημονικό υπόβαθρο

Η νόσος ξηρού οφθαλμού (Dry Eye Disease, DED) ή (Dry Eye Syndrome, DES) επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπων παγκοσμίως (έως και 50%).[1] Το οικονομικό αντίκτυπο της νόσου είναι σημαντικό λόγω της μειωμένης παραγωγικότητας των ασθενών.[2] Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν ήπια ή μέτρια συμπτώματα (ερεθισμό στους οφθαλμούς, κάψιμο, κνησμό) τα οποία μπορούν να ανακουφιστούν με την τακτική χρήση συμβατικών τεχνητών δακρύων. Ωστόσο, στους ασθενείς με υποκείμενα αυτοάνοσα νοσήματα όπως το σύνδρομο Sjogren η ασθένεια του ξηρού οφθαλμού είναι σοβαρή, τα συμπτώματα μπορεί να είναι εξουθενωτικά (πόνος, συνεχής φωτοευαισθησία) και υποβαθμίζουν σημαντικά την ποιότητα της ζωής τους. Σε ακραίες περιπτώσεις και χωρίς τη χορήγηση θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση.[3] Στην περίπτωση των αυτοάνοσων νοσημάτων η ασθένεια προκαλείται από την ανεπαρκή παραγωγή δακρύων λόγω της ανοσολογικής καταστροφής του δακρυϊκού αδένα και από ένα μη υγιές δακρυϊκό φιλμ, που χαρακτηρίζεται από την έλλειψη σημαντικών για την οφθαλμική επιφάνεια βιοδραστικών παραγόντων.[3,4,5,6] Η διαχείριση της σοβαρής νόσου ξηρού οφθαλμού αποτελεί πρόκληση τόσο για τους θεράποντες ιατρούς όσο και για τους ασθενείς. Στην κατεύθυνση της αναπλήρωσης του ανεπαρκούς δακρυϊκού φιλμ πολύ σημαντική ήταν η ανακάλυψη ότι ο ορός του αίματος περιέχει κοινά βιοδραστικά στοιχεία με αυτά των φυσιολογικών δακρύων. Τις τελευταίες δεκαετίες, η χρήση των οφθαλμικών σταγόνων αυτόλογου (ομόλογου) ορού (Autologous Serum, AS) σε ασθενείς με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού είναι αρκετά διαδεδομένη.[7] Ωστόσο, οι αποδείξεις ότι η χρήση τους υπερτερεί των άλλων συμβατικών μεθόδων, όπως της χρήσης τεχνητών δακρύων, παραμένουν ανεπαρκείς και αμφιλεγόμενες λόγω της έλλειψης καλά σχεδιασμένων κλινικών μελετών.[7,8]

Σκοπός

Να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της χρήσης των οφθαλμικών σταγόνων αυτόλογου ορού (AS) σε δείγμα ασθενών με σοβαρή νόσο ξηρού οφθαλμού και συμπτώματα που αντιστέκονται στις συμβατικές θεραπείες, σε σύγκριση με την παραδοσιακή χρήση τεχνητών δακρύων, με μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, αντίπλευρη κλινική μελέτη.

Αντικειμενικοί στόχοι

Πρωτεύοντες στόχοι:

- Να εκτιμηθεί ο βαθμός βελτίωσης μεταξύ των δύο ομάδων οφθαλμών στον 1, στους 2 και στους 3 μήνες με τη χρήση αντικειμενικών τεστ αξιολόγησης, όπως η χρώση κερατοειδούς και επιπεφυκότα μέσω των χρωστικών fluorescein και rose Bengal αντίστοιχα.

- Να εκτιμηθεί ο βαθμός βελτίωσης μεταξύ των δύο ομάδων οφθαλμών στον 1, στους 2 και στους 3 μήνες με τη χρήση αντικειμενικών τεστ αξιολόγησης του δακρυϊκού φιλμ όπως το tear break up time και το Schirmer's τεστ.

Δευτερεύων στόχος:

- Να αξιολογηθούν η ασφάλεια και πιθανές δυσμενείς επιδράσεις των οφθαλμικών σταγόνων AS.

Μέθοδοι

Σαράντα (40) οφθαλμοί από είκοσι (20) ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νόσο ξηρού οφθαλμού λόγω συνδρόμου Sjogren (πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας), οφθαλμικού ουλώδους πεμφιγοειδούς, οφθαλμικής νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή και συνδρόμου Stevens-Johnson θα τυχαιοποιηθούν αντίπλευρα ως προς τη χρήση είτε οφθαλμικών σταγόνων αυτόλογου ορού (AS) 30% ή απλών τεχνητών δακρύων.

Κριτήρια εισόδου στη μελέτη:

- Ηλικία ≥ 18 ετών.
- Όλοι οι συμμετέχοντες θα πρέπει να έχουν συμπτώματα DED για τουλάχιστον 6 μήνες πριν τη στρατολόγησή τους στη μελέτη.
- Οι κλινικές ενδείξεις της DED θα πρέπει να είναι ανιχνεύσιμες μέσω της εξέτασης με σχισμοειδή λυχνία και μέσω του δακρυϊκού Schirmer's τεστ σε δύο συνεχόμενες επισκέψεις, την επίσκεψη αρχικής αξιολόγησης/επιλογής των ασθενών και αυτή της τυχαιοποίησης *(παρακαλώ δείτε το χρονοδιάγραμμα της μελέτης που ακολουθεί).*
- Τα συμπτώματα της σοβαρής DED θα πρέπει να είναι άξια καταγραφής με βάση το ερωτηματολόγιο Ocular Surface Disease Index (OSDI), στην αρχική επίσκεψη αξιολόγησης/επιλογής των ασθενών και στην επίσκεψη τυχαιοποίησης.
  Σημ. Το OSDI είναι ένα έγκυρο ερωτηματολόγιο. Έχει υιοθετηθεί από το National Eye Institute στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Tear Film and Ocular Surface Society (TFOS) στις κλινικές μελέτες για DED λόγω της συχνής αδυναμίας συσχέτισης των συμπτωμάτων όπως περιγράφονται από τους ασθενείς με τις κλινικές ενδείξεις. [9]

- Συμμόρφωση των ασθενών (>90%) κατά τη διάρκεια της δοκιμαστικής περιόδου των 14 ημερών που θα προηγηθεί *(παρακαλώ δείτε το χρονοδιάγραμμα της μελέτης που ακολουθεί).*

Κριτήρια αποκλεισμού:

Οποιαδήποτε κατάσταση ή θεραπεία που μπορεί να επηρεάσει τις κλινικές ενδείξεις του ξηρού οφθαλμού όπως η εγκυμοσύνη, η τακτική χρήση φακών επαφής, η χρήση τοπικών αντιγλαυκωματικών φαρμάκων και προηγούμενο χειρουργείο κερατοειδή, διόρθωσης διαθλαστικού σφάλματος ή γλαυκώματος.

Χρονοδιάγραμμα της μελέτης:

Οι υποψήφιοι ασθενείς με σοβαρή νόσο ξηρού οφθαλμού θα αναγνωριστούν σε χρονικό διάστημα 16-18 μηνών. Σε κάθε υποψήφιο θα δοθεί απόθεμα 14 ημερών με τις οφθαλμικές σταγόνες ελέγχου (τεχνητά δάκρυα) σε αδιαφανή φιαλίδια. Στο τέλος της δοκιμαστικής περιόδου θα αξιολογηθεί η δέσμευση των υποψηφίων και μόνο αυτοί με συμμόρφωση ≥ 90% θα τυχαιοποιηθούν αντίπλευρα ως προς τη χρήση οφθαλμικών σταγόνων AS ή απλών τεχνητών δακρύων. Μετά την τυχαιοποίηση θα πραγματοποιηθούν επισκέψεις αξιολόγησης στον 1, στους 2 και στους 3 μήνες.

Σημ, Η δοκιμαστική περίοδος θα γίνει με στόχο την ελαχιστοποίηση της απώλειας ασθενών και δεδομένων. Πρόκειται για μια μελέτη που θα διεξαχθεί σε πραγματικές συνθήκες, επομένως όλοι οι συμμετέχοντες θα μπορούν να συνεχίζουν τη θεραπεία που είχε δοθεί πριν

την είσοδό τους σε αυτή (standard of care). Προυπόθεση ωστόσο, αποτελεί η δέσμευση των υποψήφιων για συνέχιση της θεραπείας αυτής σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Πρωτόκολλο παρασκευής των οφθαλμικών σταγόνων AS

Το πρωτόκολλο παρασκευής των οφθαλμικών σταγόνων αυτόλογου ορού είναι απλό. Γίνεται στον ασθενή μια απλή αιμοληψία, το αίμα φυγοκεντρείται και ο υπερκείμενος ορός αραιώνεται σε διάλυμα τεχνητών δακρύων σε συγκέντρωση 30%. Η δόση των οφθαλμικών σταγόνων θα είναι 4 φορές την ημέρα και για τις δύο ομάδες οφθαλμών, την ομάδα που θα λάβει οφθαλμικές σταγόνες AS και την ομάδα ελέγχου που θα λάβει τεχνητά δάκρυα.

Ισχυρά σημεία της μελέτης

Η μελέτη αυτή έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε τα αποτελέσματα να είναι γενικεύσιμα και άμεσα εφαρμόσιμα σε πραγματικές συνθήκες. Ασθενείς με συμπτώματα σοβαρής νόσου ξηρού οφθαλμού που αντιστέκονται στην τρέχουσα θεραπεία τους θα μπορούν να τη συνεχίζουν σύμφωνα με την κλινική πρακτική. Η ομάδα ελέγχου θα λάβει τεχνητά δάκρυα η χρήση των οποίων είναι η πιο διαδεδομένη αγωγή για DED. Οι οφθαλμικές σταγόνες αυτόλογου ορού (AS) θα αραιωθούν σε τεχνητά δάκρυα σε συγκέντρωση 30%. Επομένως, οποιαδήποτε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες οφθαλμών θα οφείλεται στους επιπρόσθετους βιοδραστικούς παράγοντες του αυτόλογου ορού.

Αναμενόμενα αποτελέσματα

Να αποδείξουμε ότι στους ασθενείς που εμφανίζονται με σοβαρή DED από αυτοάνοσα νοσήματα, η χρήση των οφθαλμικών σταγόνων αυτόλογου ορού βελτιώνει τις αντικειμενικές μετρήσεις σε σύγκριση με τη χρήση των τεχνητών δακρύων στους 3 μήνες.

References

1. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *The Ocular Surface* 2007;5(2):93-107.
2. Clayton JA. Dry eye. *The New England Journal of Medicine* 2018;379(11):e19.
3. Dart J. Cicatricial pemphigoid and dry eye. *Seminars in Ophthalmology* 2005;20(2):95-100.
4. Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, Jonsson R, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome and the eye. *Survey of Ophthalmology* 2020;65(2):119-132.
5. Sotozono C, Ueta M, Yokoi N. Severe dry eye with combined mechanisms is involved in the ocular sequelae of SJS/TEN at the chronic stage. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2018;59(14):DE S80-DES86.
6. Saboo US, Amparo F, Abud TB, Schaumberg DA, Dana R. Vision-related quality of life in patients with ocular graft-versus-host disease. *Ophthalmology* 2015;122(8):1669–1674.
7. Shtein RM, Shen JF, Kuo AN, Hammersmith KM, Li JY, Weikert MP. Autologous serum-based eye drops for treatment of ocular surface disease: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2020;127(1):128-133.
8. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2017;2:CD009327.
9. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, de Paiva CS, Gomes JAP, Hammitt KM, Jones L, Nichols JJ, Nichols KK, Novack GD, Stapleton FJ, Willcox MDP, Wolffsohn JS, Sullivan DA. TFOS DEWS II report. Executive summary. *The Ocular Surface* 2017;15(4):802-812.