

# Productielijn oogdruppels uit donorbloed opgetuigd



**Dirk de Korte** (Dirksland, 1955) werkt sinds 1981 bij Sanquin Research. Sinds 2007 is hij manager Product- & Procesontwikkeling bij Sanquin Bloedbank in Amsterdam. Hij studeerde biochemie aan de Universiteit van Utrecht en promoveerde aan de Universiteit van Amsterdam. De Korte is gespecialiseerd in toegepast onderzoek, (co-)development van nieuwe producten voor bloedtransfusiegeneskunde en het vertalen van vragen van bedrijven in onderzoeksprojecten.  
d.dekorte@sanquin.nl  
www.sanquin.nl/en/research/who-is-who/dirk-de-korte/

**Gwen Mast** (Rijswijk, 1966) werkt sinds 2004 bij Sanquin Bloedbank. Sinds 2016 is zij Projectmanager bij de afdeling Productie van Sanquin Bloedbank. Zij studeerde Medische Biologie aan de Universiteit van Amsterdam. Zij is als projectmanager betrokken bij diverse Bloedbank projecten.  
g.mast@sanquin.nl

**Sanquin test een productielijn voor een nieuw soort oogdruppels uit donorbloed voor patiënten met extreem droge ogen. De lijn is opgezet in samenwerking met het bedrijf mu-Drop, dat een druppelaar heeft ontwikkeld waarmee zeer kleine druppels kunnen worden toegediend. Het nieuwe product biedt een oplossing voor duizenden patiënten die geen behandeling kunnen krijgen door capaciteitsproblemen bij de productie van oogdruppels uit het eigen bloed van de patiënt.**

Oogartsen en apothekers wachten ongeduldig op een nieuw product van Sanquin: oogdruppels gewonnen uit donorbloed. Zulke druppels kunnen een uitkomst zijn voor vele duizenden patiënten met zeer droge ogen of een beschadigd hoornvlies. Bij deze patiënten hebben de huis-tuin-en-keuken druppels van de drogist, die voornamelijk bestaan uit water en verdikkingsmiddel, onvoldoende bevochtigend en beschermend effect en helpen ook druppels van de apotheek met ontstekingsremmers niet. “Als patiënten met zeer droge ogen een stofje in hun oog krijgen, maken ze elke keer dat ze knippen een krasje op hun hoornvlies”, zegt Dirk de Korte, manager Product- & Procesontwikkeling Bloedbank van Sanquin. In een gezond oog spoelt de natuurlijke traanfilm zulke stofjes weg. Bovendien bevat die film allerlei eiwitten (onder andere groeifactoren) die wondjes op het hoornvlies kunnen herstellen. “Dat voorkomt verslechtering van het zicht door littekenvorming en ingroei van bloedvaatjes”, zegt De Korte. Het enige alternatief voor patiënten die niet reageren op de standaard behandeling is op dit moment de omslachtige methode om uit het eigen bloed van de patiënt sterk op traanvocht gelijkend serum te winnen. De patiënt moet daarvoor eens in de vier à zes weken bloed laten afnemen in het ziekenhuis, waarna het klinisch laboratorium van het ziekenhuis er serum uit haalt. “Die frequente ziekenhuisbezoeken zijn belastend voor patiënten, die veelal zestig jaar of ouder zijn”, zegt De Korte. “Ook is de capaciteit van Nederlandse ziekenhuizen voor het maken van autoloog serum hooguit driehonderd

patiënten, terwijl duizenden er baat bij kunnen hebben. Extreem droge ogen komen veel voor bij bepaalde auto- immuunziekten, na stamceltransplantatie en bij chemotherapie.”

## Vergelijkende studie

Deze situatie was voor Sanquin in 2014 aanleiding om in samenwerking met het Nijmeegse Radboudumc onderzoek te starten naar de mogelijkheid om serumdruppels te maken uit donorbloed. Dat zou het capaciteitsprobleem in één keer oplossen. Allogene serumoogdruppels worden in het buitenland al gebruikt. De daarover gepubliceerde studies tonen aan dat ze waarschijnlijk net zo werkzaam zijn als autologe druppels. “Maar dat is nog onvoldoende bewijs om toestemming te krijgen voor introductie van allogene oogdruppels op de Nederlandse markt”, zegt De Korte. “Daarvoor is een degelijke vergelijkende studie nodig.” Deze zomer is Sanquin daarom begonnen met de AVAnS (*Allogeneic Versus Autologous Serum Eye Drops*)-studie, waarin maximaal achttien patiënten autologe en daarvoor of daarna allogene serumoogdruppels gaan gebruiken, zonder dat ze weten wat ze krijgen. De resultaten van deze studie verwacht De Korte eind 2017.

## Mu-drop

Na de bekendmaking van de plannen voor de ontwikkeling van allogene oogdruppels, meldde het bedrijf mu-Drop zich bij Sanquin. Mu-Drop had technologie ontwikkeld voor een efficiëntere manier van toedienen van oogdruppels dan via de huidige miniflacons (die in bovengenoemde AVAnS-studie nog wel worden gebruikt): een druppelaar met een slangetje gevuld met serum voor eenmalig gebruik, waarbij de hand met de druppelaar op de neusbrug kan worden geplaatst om nauwkeurig te druppelen. Oogdruppels uit een normale flacon zijn minstens 50 microliter groot, veel meer dan het oog aankan. Dat leidt ertoe dat het grootste deel van een oogdruppel meteen na toediening weer uit het oog verdwijnt, terwijl toediening van 5 à 10 microliter volstaat. “Bij gebruik van de mu-Drop-druppelaar zouden met één bloeddonatie veel meer patiënten kunnen worden geholpen dan bij conventionele toediening

via een flacon”, zegt De Korte. Een ander voordeel zou kunnen zijn dat bij toediening van kleinere druppels minder bijwerkingen ontstaan, zoals al is gebleken bij behandeling van patiënten met kleinere oogdruppels van diverse geneesmiddelen.

### Nieuwe productieruimte

De innovatie van mu-Drop sloot uitstekend aan bij de plannen van Sanquin. Deze organisaties zijn daarom een gezamenlijk ontwikkelproject begonnen. Daarvoor is in Nijmegen een productieruimte verbouwd en gereed gemaakt. De afgelopen maanden zijn de eerste productieapparaten gearriveerd. “In deze ruimte ontdooien we een zak met ingevroren allogeen serum in een half uur”, zo legt Gwen Mast, projectmanager Productie, de gang van zaken uit. “Daarna koppelen we de zak aan een gesteriliseerde opgerolde dunne slang van 65 meter en laten die vollopen met het serum.” Deze slang wordt langzaam uitgerold in de ‘mu-sealer’. Dat is een door mu-Drop ontworpen apparaat dat om de 3 cm een lasje maakt in de slang en deze daarna weer oprolt. Sinds juni wordt dit apparaat uitgebreid getest en gevalideerd door de operators, onder meer om te kijken of de gewenste snelheid van twintig lasjes per minuut haalbaar is.

Na de ‘mu-sealer’ gaat de met serum gevulde slang naar de ‘mu-assembler’, een eveneens door mu-Drop ontworpen semi-automatisch apparaat, dat nog veel handmatige bediening vereist. “Hierin worden de gevulde segmenten van de slang een voor een los geknepen en in de mu-Drop-druppelaars geplaatst”, zegt Mast. “Ook zijn er nog twee apparaten voor verpakking en etikettering.” Als de operators de bediening van alle nieuwe apparaten eenmaal onder de knie hebben, mag het hele proces van ontdooien tot verpakken en etiketteren om een batch van dertig doosjes met elk vijftig druppelaars te produceren hooguit vier uur duren. “In september 2017 hopen we klaar te zijn met testen van alle apparatuur en de validatie van de productielijn, zodat we in oktober drie batches kunnen produceren voor een klinische studie met allogeen serum in mu-Drop-druppelaartjes”, zegt Mast. Aan deze trial nemen vijftig patiënten met

ernstige droge ogen deel. De helft krijgt een maand de minidruppel en daarna een maand de grote druppel en de andere helft andersom. “Zo kunnen we vaststellen of de effectiviteit van de kleine druppel net zo goed is als die van de grote druppel en gepaard gaat met minder bijwerkingen en klachten”, zegt De Korte. “We overleggen nog met oogartsen over de precieze opzet van deze tweede tak van de AVAnS-studie, die we eind 2017 willen starten.”

### Noodzakelijke acties

Sanquin doet al anderhalf jaar onderzoek naar de houdbaarheid van ingevroren allogeen serum. Omdat niet bekend is welke factor(en) verantwoordelijk is(zijn) voor het positieve effect van serum worden hiervoor een groot aantal mogelijke betrokken eiwitten op stabiliteit getest. Met het invriezen van bloedzakken van ongeveer 250 milliliter heeft Sanquin veel ervaring, maar bij de oogdruppels gaat het om minder dan 150 microliter in een stukje slang van 3 centimeter. “Mogelijk maakt dat verschil”, zegt De Korte. “We hopen dat een houdbaarheid mogelijk is van twee jaar bij <math>-25^{\circ}\text{C}</math>, de temperatuur van onze vriezers; en van minstens een half jaar bij <math>-18^{\circ}\text{C}</math>, de temperatuur van vriezers bij mensen thuis, zodat een patiënt zo lang mogelijk vooruit kan met zijn voorraad.” Een grote uitdaging hierbij is het waarborgen dat het product in bevroren toestand bij de patiënt thuis komt, waarvoor medewerking van ziekenhuis en patiënt nodig is. Sanquin zoekt hiervoor naar een geschikte vriestas waarin de patiënt de serum oogdruppels onder de juiste condities kan vervoeren. “Sanquin doet ook nog onderzoek met celkweken om de effectiviteit van het allogene serum vast te stellen, ook wanneer het serum ouder wordt en of dat goed blijft gaan”, zegt De Korte. “Dat zijn allemaal noodzakelijke acties om patiënten te kunnen garanderen dat het product stabiel blijft gedurende de bewaartijd.”

Net als bij andere bloedproducten moet Sanquin rekening houden met overdracht van virussen of bacteriën, risico's die niet bestaan bij autologe oogdruppels. Het allogene serum wordt daarom steriel gefiltreerd tijdens het

uitvalproces, en dit moet allemaal worden gevalideerd. Oogartsen hebben Sanquin gevraagd om naast de bestaande bloedtesten ook te controleren op afwezigheid van enkele herpesvirussen. “Het oog zit zo dicht bij de hersenstam dat ze erg bezorgd zijn dat er via een wondje in het oog besmetting met een herpesvirus optreedt”, zegt De Korte. De bestaande testen van donorbloed worden minstens vier maanden na de serumdonatie nog een keer herhaald, om er zeker van te zijn dat ze tijdens de donatie niet in de zogenaamde window-fase van de besmetting zaten.

Er is kortom nog het nodige werk te verzetten voordat allogene oogdruppels op de markt kunnen komen. Oogartsen en patiënten zullen nog even geduld moeten hebben, zegt De Korte. “Wij hopen de allogene oogdruppels in mu-Drop druppelaartjes in 2018 te kunnen testen bij patiënten. Omdat sommige patiënten de druppels zeer frequent gebruiken houden we er rekening mee dat we voor deze gevallen het allogene serum ook in mini-flacons beschikbaar hebben.” Over de kosten kan hij nu nog niets zeggen. “Zeker is wel dat het aanzienlijk goedkoper zal zijn dan autologe serum in standaardflesjes.”

Meer informatie over mu-Drop-druppelaars is te vinden op [www.mu-drop.nl](http://www.mu-drop.nl)