

## The Epidemiology of Dry Eye Disease: *Report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007)*

**ZUSAMMENFASSUNG** Der Bericht des Epidemiology Subcommittee des Dry Eye Workshops 2007 fasst den aktuellen Kenntnisstand zur Epidemiologie des Trockenen Auges (DE) zusammen und stellt Prävalenz- und Inzidenzdaten aus verschiedenen Populationen bereit. Er betont die Notwendigkeit zur Ausdehnung epidemiologischer Studien auf zusätzliche geografische Regionen, um in zukünftigen Studien mehrere Rassen und ethnische Gruppen zu berücksichtigen und um einen Konsens über diagnostische Kriterien des Trockenen Auges für epidemiologische Studien zu erzielen. Es werden Empfehlungen in Bezug auf verschiedene Merkmale von Fragebögen zum Trockenen Auge gemacht, die zur Verwendung in epidemiologischen Studien und randomisierten kontrollierten klinischen Prüfungen geeignet sein könnten. Die Risikofaktoren für das Trockene Auge und die Morbidität der Erkrankung werden identifiziert, und die Auswirkung des Trockenen Auges auf Lebensqualität und Sehfunktion werden dargelegt. Es werden Empfehlungen für weitere prospektive Forschungsarbeiten abgegeben, die zu einer Verbesserung der Augengesundheit und der allgemeinen Gesundheit führen würden.

**SCHLÜSSELWÖRTER** DEWS, Trockenes Auge, Dry Eye Workshop (DEWS), Epidemiologie, Risikofaktoren, Fragebogen

### I. EINLEITUNG

**E**pidemiologie ist der Zweig der biomedizinischen Forschung, der Verteilung und bestimmende Faktoren für Gesundheit und Krankheit in menschlichen Populationen untersucht. Die Häufigkeiten und Arten von Krankheiten in einer Population und die Faktoren, welche die Verteilung der Krankheit in der Population und ihren Untergruppen beeinflussen, können durch epidemiologische Studien identifiziert werden.

Zur Veröffentlichung angenommen im Januar 2007.

Epidemiologie-Subkomitee des DEWS: **Janine A. Smith, MD (Chair)**; Julie Albeitz, PhD; Carolyn Begley, OD, PhD; Barbara Caffery, OD, MS; Kelly Nichols, OD, MPH, PhD; Debra Schaumberg, ScD, OD, MPH; Oliver Schein, MD.

Die eigentumsrechtlichen Beziehungen der Subkomiteemitglieder werden auf Seite 202 und 204 offengelegt.

Kein Nachdruck verfügbar. Die Artikel sind unter [www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org) abrufbar.

Ansprechpartnerin in Verbindung mit dem DEWS-Bericht: Janine A. Smith, MD, NEI, NIH, 10 Center Drive, MSC 1204, Bethesda, MD 20892, USA. Tel.: 301-496-9058. Fax: 301-496-7295. E-Mail: [smithj@nei.nih.gov](mailto:smithj@nei.nih.gov)

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (Keine Autorenauflistung). Epidemiologie des Trockenen Auges: Bericht des Epidemiology Subcommittee des International Dry Eye Workshop (2007). 2007;5(2):93-107.

Mitte der 1990er Jahre war das Verständnis für das Ausmaß des Trockenen Auges (DE) noch unzureichend. Ein vom National Eye Institute (NEI) und der Industrie gemeinsam gesponserter Workshop führte einige der führenden Wissenschaftler in der Augenoberflächenforschung zusammen, die zu dem Schluss kamen: „Es gibt einen Mangel an Daten zur Häufigkeit von DE-Erkrankungen in der Bevölkerung sowie zur Variation der Häufigkeit nach Alter, Geschlecht und Rasse.“<sup>1</sup>

Seit 1994 wurden erhebliche Fortschritte verzeichnet, und mehrere Berichte wurden veröffentlicht, welche die Probleme der Bereitstellung von epidemiologischen Daten über das Trockene Auge behandeln, so z. B. Daten der Salisbury Eye Evaluation, der Beaver Dam Eye Study, des Melbourne Visual Impairment Project und der Women's Health Study und der Physicians' Health Study. Dieser Bericht verfolgt das Ziel, die verfügbaren Evidenz zur Epidemiologie des Trockenen Auges zusammenzufassen und Empfehlungen für zukünftige Erfordernisse und Forschungsmöglichkeiten abzugeben.

### II. ZIELE DES EPIDEMIOLOGY SUBCOMITTEE

Die Ziele des Epidemiologie-Subkomitees des Dry Eye Workshop (DEWS) 2007 waren: 1) Beurteilung und Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes zur Epidemiologie des Trockenen Auges, mit Ermittlung von Prävalenz- und Inzidenzdaten verschiedener Populationen 2) Beschreibung der Risikofaktoren für das Trockene Auge und 3) Prüfung und Evaluierung von Fragebögen zum Trockenen Auge.

#### A. Ziel 1: Beurteilung und Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes zur Epidemiologie des Trockenen Auges

##### 1. Definitionen und Bestimmung des Trockenen Auges

Zur Charakterisierung der Prävalenz (also dem erkrankten Anteil einer Population zu einem gegebenen Zeitpunkt) einer Erkrankung oder ihrer Inzidenz (Anzahl der neuen Erkrankungsfälle, die in einer Population von anfänglich krankheitsfreien Personen über einen bestimmten Zeitraum bekannt werden) ist es erforderlich, sich auf eine Definition zu einigen. Das Trockene Auge (DE) ist eine multifaktorielle Erkrankung, die verschiedene Ursachen haben und sich unterschiedlich manifestieren kann. 1995 hat der NEI/Industry-Workshop die folgende breitgefaste Definition des Trockenen Auges vorgelegt: „Eine Störung des Tränenfilms aufgrund von Tränenmangel oder übermäßiger Tränenverdunstung, die eine Beschädigung der interpalpebralen Augenoberfläche in Verbindung mit Symptomen von Augenbeschwerden verursacht.“<sup>1</sup> In dieser Definition implizierte der Begriff

## INHALT

- I. Einleitung
- II. Ziele des Research Subcommittee
  - A. Ziel 1: Beurteilung und Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes zur Epidemiologie des Trockenen Auges
    - 1. Definitionen und Bestimmung des Trockenen Auges
    - 2. Herausforderungen hinsichtlich der Epidemiologie des Trockenen Auges
    - 3. Zusammenfassung der epidemiologischen Daten über das Trockene Auge
      - a. Prävalenz des Trockenen Auges
        - 1) Kombinierte Prävalenzdaten
        - 2) Diskussion/Kommentare
      - b. Inzidenz des Trockenen Auges
      - c. Natürlicher Verlauf
      - d. Effekte des Ausmaßes der Krankheitsprävalenz in der Population auf den positiven und negativen Prädiktionswert
    - 4. Morbidität des Trockenen Auges
      - a. Finanzielle Kosten des Trockenen Auges
      - b. Auswirkungen des Trockenen Auges auf die Lebensqualität
      - c. Belastung durch das Trockene Auge
      - d. Lebensqualität bei Sjögren-Syndrom
      - e. Auswirkung auf die Sehfunktion
      - f. Okuläre Morbidität in Verbindung mit dem Trockenen Auge
      - g. Zukünftige Forschungsausrichtung
  - B. Ziel 2: Beschreibung der Risikofaktoren für das Trockene Auge
    - 1. Knochenmarktransplantation und Krebs
    - 2. Menopausale Hormontherapie (MHT)
    - 3. Sexualhormone
    - 4. Essentielle Fettsäuren
    - 5. Niedrige Luftfeuchtigkeit
    - 6. Computerarbeit
    - 7. Tragen von Kontaktlinsen
    - 8. Refraktiver Eingriff
  - C. Ziel 3: Überprüfung der Fragebögen zum Trockenen Auge
    - 1. Merkmale von Fragebögen zum Trockenen Auge
      - a. McMonnies Dry Eye History Questionnaire
      - b. Canadian Dry Eye Epidemiology Study (CANDEES)
      - c. Ocular Surface Disease Index (OSDI)
      - d. Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL)
      - e. Salisbury Eye Evaluation Questionnaire
      - f. Dry Eye Epidemiology Project Questionnaire
      - g. Women's Health Study Questionnaire
      - h. National Eye Institute-Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ)
      - i. Dry Eye Questionnaire (DEQ) und Contact Lens DEQ
      - j. Melbourne, Australia, Visual Impairment Project Questionnaire
    - 2. Zusammenfassung
    - 3. Zukünftige Forschung
- III. Schlussfolgerungen

*Tränenmangel* einen Mangel an Tränenflüssigkeit, die aus der Tränendrüse abgesondert wird. Die Voraussetzung von Symptomen in der Definition ist beachtenswert, da sie nicht in den von allen Nationen festgelegten Definitionen enthalten war. Zum Beispiel war sie bis vor kurzem nicht in der japanischen Definition des Trockenen Auges enthalten.<sup>2</sup>

## 2. Herausforderungen hinsichtlich der Epidemiologie des Trockenen Auges

Um Personen mit und ohne Trockenem Auge zuverlässig zu unterscheiden, steht in der Praxis oder Klinik kein einzelner diagnostischer Test zur Verfügung. Des Weiteren besteht, trotz allgemeiner klinischer Anwendung einer Reihe verschiedener diagnostischer Tests, kein Konsens über die Kombination von Tests, die zur Definition der Erkrankung verwendet werden sollte, weder in der Klinik noch für die Zwecke eines Forschungsprotokolls. Ein wichtiges Hindernis ist die dokumentierte mangelnde Korrelation zwischen irritativen Augensymptomen und den Ergebnissen ausgewählter klinischer Tests für das Trockene Auge. Ein Großteil dieser Diskrepanz lässt sich durch den Mangel an Reproduzierbarkeit vieler der häufig angewandten klinischen Tests erklären, wobei impliziert wird, dass wiederholte Messergebnisse des gleichen Tests an denselben Patienten zu verschiedenen Zeiten keine starke Korrelation aufweisen. Daher kommt es nicht unerwartet, dass diese Tests nicht mit einander korrelieren.

Ein weiterer plausibler Grund für die mangelnde Korrelation zwischen klinischen Tests und irritativen Symptomen ist möglicherweise die natürliche Variabilität des Erkrankungsprozesses, die „subjektive“ Art der Symptome und die Variabilität der Schmerzgrenzen und kognitiven Antworten auf Fragen zu den körperlichen Empfindungen in den Augen. Als weitere Faktoren kommen die Entwicklung einer relativen Hornhautreizung im Zuge des Alterungsprozesses und der Verschlimmerung der Erkrankung in Frage, sowie die Möglichkeit, dass Symptome mit Parametern in Beziehung stehen, die nicht von den gegenwärtig verwendeten Tests gemessen werden.

Das Trockene Auge ist eine symptomatische Erkrankung, und zurzeit weisen die Symptomfragebögen mit die beste Reproduzierbarkeit unter den häufig angewandten diagnostischen Verfahren auf. Sie können im Zeitverlauf eine integriertere Perspektive des klinischen Zustands liefern. Irritative Symptome sind weitgehend für die Einschränkung der öffentlichen Gesundheit und den Wunsch der Patienten mit Trockenem Auge nach Therapie und Pflege verantwortlich. Die Symptome des Trockenen Auges wirken sich auch auf die Aktivitäten des täglichen Lebens aus, wobei sie wichtige Aufgaben wie z. B. das Autofahren beeinträchtigen. Unter Berücksichtigung dieser wichtigen Probleme sollte beachtet werden, dass einzelne Forschungsgruppen in verschiedenen Berichten verschiedene operationelle Definitionen des Trockenen Auges, die für ihren jeweiligen Zweck angemessen waren, verwendet haben. Es ist von großer Wichtigkeit, diese Unterschiede bei der Auslegung und dem Vergleich dieser Studien zu berücksichtigen.

Der Unterausschuss hat Daten aus einer Reihe von großen Kohortenstudien untersucht und dabei besonders auf die verwendeten Definitionen und Kriterien geachtet, einschließlich

**Tabelle 1.** Zusammenfassung der populationsbasierten epidemiologischen Studien des Trockenen Auges

Studie	N	Altersbereich	Beurteilung Trockenes Auge	Prävalenz
<b>US-Studien</b>				
Salisbury Eye Study <sup>3-5</sup>	2420	≥ 65 J	Mindestens 1 von 6 Symptomen (Trockenheit, sandiges/körniges Gefühl, Brennen, Rötung, verkrustete Wimpern, Augen morgens verklebt), häufig oder öfter.	14,6%
Beaver Dam <sup>6</sup>	3722	≥ 48 J	„Hatten Sie in den letzten 3 Monaten oder länger trockene Augen?“ (Bei Bedarf beschrieben als Fremdkörperempfindung mit Jucken, Brennen, Sandkorngefühl, nicht mit Allergie verbunden.)	14,4%
Women's Health Study <sup>7</sup>	36995	≥ 49 J	Schwere Symptome von Trockenheit und Reizung, entweder ständig oder oft und/oder ärztliche Diagnose eines Trockenen Auges gemäß freiwilliger Angabe durch den Patienten.	7,8%
Physician's Health Studien I und II	25655	≥ 50, 55 J	Schwere Symptome sowohl von Trockenheit als auch Reizung entweder ständig oder oft und/oder ärztliche Diagnose eines Trockenen Auges gemäß freiwilliger Angabe durch den Patienten.	
<b>Australische Studien</b>				
Blue Mountains <sup>10</sup>	1075	≥ 50 J	Mindestens 1 von 4 Symptomen ungeachtet der Schwere, oder mindestens 1 Symptom mit mäßiger bis schwerer Einstufung (Trockenheit, Sandkorngefühl, Jucken, Beschwerden).	16,6 % (mindestens 1 Symptom) 15,3 % (3 oder mehr Symptome)
Melbourne Visual Impairment Project <sup>11</sup>	926	≥ 40 J	Mindestens 1 von 6 „schweren“ Symptomen, vom Probanden nicht Heuschnupfen zugeschrieben (Beschwerden, Fremdkörper, Jucken, Tränen, Trockenheit, Photophobie).	5,5%
<b>Asiatische Studien</b>				
Shihpai <sup>12</sup>	2038	≥ 65 J	Mindestens 1 von 6 Symptomen, oft oder die ganze Zeit (Trockenheit, sandiges/körniges Gefühl, Brennen, klebrig, tränend, Rötung, Sekret, Augen morgens verklebt).	33,7%
Sumatra <sup>13</sup>	1058	≥ 21 J	Mindestens 1 von 6 Symptomen, oft oder die ganze Zeit (Trockenheit, sandiges/körniges Gefühl, Brennen, Rötung, verkrustete Wimpern, Augen morgens verklebt)	27,5%

der Anforderung einer bestimmten Zahl, Häufigkeit und Intensität der Symptome. Es wurde zudem berücksichtigt, ob eine klinische Untersuchung durchgeführt wurde oder ob die Studiendiagnose auf der von einem Kliniker diagnostizierten Anamnese mit Trockenem Auge beruhte. In manchen Fällen wurden Messungen von objektiven Tests aufgezeichnet, wie z. B. Tränenproduktion, Färbung der Augenoberfläche und Aufrisszeit des Tränenfilms. Die Prävalenz des Trockenen Auges wurde mit diesen unterschiedlichen Definitionen für jede epidemiologische Studie tabellarisiert. Sie ist in Tabelle 1 zusammen mit den entsprechenden Schätzwerten der Populationsprävalenz aufgelistet.

### 3. Zusammenfassung der epidemiologischen Daten für das Trockene Auge

#### a. Prävalenz des Trockenen Auges

##### 1) Kombinierte Prävalenzdaten

Aufgrund der Daten der größten bisher durchgeführten Studien zum Trockenem Auge, der Women's Health Study (WHS) und der Physicians' Health Study (PHS) sowie anderer Studien<sup>3-14</sup> wurde geschätzt, dass ca. 3,23 Millionen Frauen und 1,68 Millionen Männer - insgesamt 4,91 Millionen Amerikaner im Alter von mindestens 50 Jahren - unter

Trockenem Auge leiden.<sup>7,14</sup> Weitere zig Millionen Personen haben weniger schwere Symptome und wahrscheinlich eine episodenhafte Manifestation der Erkrankung, die sich nur bei zusätzlich vorhandenen, ungünstigen Faktoren, wie zum Beispiel geringe Luftfeuchtigkeit oder Tragen von Kontaktlinsen, bemerkbar macht.

Der Vergleich von altersspezifischen Daten zur Prävalenz des Trockenen Auges aus großen epidemiologischen Studien ergibt eine Spanne von 5 %<sup>11</sup> bis über 35 %<sup>12</sup> in verschiedenen Altersstufen. Jedoch muss beachtet werden, dass in diesen Studien verschiedene Definitionen des Trockenen Auges angewandt wurden und somit Vorsicht bei der Auswertung dieser Studien im direkten Vergleich angebracht ist. Obwohl nur sehr wenige Daten zur möglichen Auswirkung von Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit auf die Prävalenz des Trockenen Auges vorliegen, lassen Daten der WHS vermuten, dass die Prävalenz schwerer Symptome und/oder der klinischen Diagnose des Trockenen Auges bei hispanischen und asiatischen Frauen, im Vergleich zu kaukasischen Frauen, möglicherweise größer ist. Die kombinierten Daten aus epidemiologischen Untersuchungen großer Populationen zeigen auf, dass die Anzahl der Frauen, die am Trockenem Auge leiden, die der Männer zu übertreffen scheint.

## 2) Diskussion/Kommentare

Jede der beurteilten populationsbasierten Studien verwendete eine andere Definition des Trockenen Auges. Einige Studien beinhalteten eine objektive Untersuchung, bei vielen war dies nicht der Fall. In Anbetracht der unzureichenden Leistung (Inkonsistenz, mangelnde Reproduzierbarkeit) dieser häufig verwendeten klinischen Tests und angesichts der Wichtigkeit der Symptome als Indikator sowohl der klinischen als auch der öffentlichen Auswirkung des Trockenen Auges, haben diese Daten aus großen epidemiologischen Studien nichtsdestotrotz viele dringend benötigte Informationen zur Prävalenz des Trockenen Auges bereitgestellt.

Die Studien wurden in verschiedenen Populationen auf der ganzen Welt durchgeführt und bieten daher einige nützliche Informationen im Hinblick auf mögliche Unterschiede beim Trockenen Auge je nach geografischer Region. Insbesondere legen die Daten der beiden in Asien durchgeführten Studien eine möglicherweise höhere Prävalenz des Trockenen Auges in diesen Populationen nahe.<sup>12,13</sup>

Die Beurteilung der Evidenz großer epidemiologischer Studien zeigt, dass weibliches Geschlecht und höheres Alter das Risiko des Trockenen Auges erhöhen; die Salisbury Eye Evaluation Studie ist die bemerkenswerteste Ausnahme.<sup>3-5</sup>

Ein Gesamtüberblick über die Daten lässt eine Prävalenz des Trockenen Auges innerhalb eines Bereichs von 5-30 % bei einer Population im Alter von 50 Jahren oder darüber vermuten. Man nimmt an, dass ein Teil der Unterschiede bei der beobachteten Prävalenz zwischen den Studien mit den verschiedenen Definitionen der Krankheit zusammenhängt; es wird beobachtet, dass die höheren Schätzwerte aus Studien stammen, in denen eine weniger restriktive Definition verwendet wurde, und niedrigere Schätzwerte aus Studien, die eine restriktivere Definition verwendeten. Daher könnte man vermuten, dass die wahre Prävalenz einer mäßigen bis schweren DE-Erkrankung eher am unteren Ende des Bereichs liegt, während bei Einbeziehung leichter oder episodischer Fälle der Schätzwert näher zum oberen Bereich der Schätzwerte rückt.

Daten aus den größten US-Studien, der WHS<sup>7</sup> und der PHS,<sup>8,9</sup> führen zu der Einschätzung, dass 3,2 Millionen Frauen und 1,6 Millionen Männer im Alter von mindestens 50 Jahren an mäßigem bis schwerem Trockenen Auge leiden.

### b. Inzidenz des Trockenen Auges

Epidemiologische Daten zum Trockenen Auge können aus Daten-Pools und staatlichen oder öffentlichen Datenbanken, so z. B. den Medicare/Medicaid-Datenbanken, oder anderen Datenquellen, zum Beispiel von Gesundheitsorganisationen, extrahiert werden. Ellwein und Kollegen stellten fest, dass die Inzidenz von Fällen eines Trockenen Auges pro 100 Fee-for-Service-Medicare-Empfängern um 57,4 % (von 1,22 im Jahr 1991 auf 1,92 im Jahr 1998) anstieg.<sup>15</sup> Im Vergleich dazu stieg die Inzidenz von Kataraktfällen im gleichen Zeitraum von 23,44 auf 27,29 (16,4 %) an, während die Inzidenz von diabetischer Retinopathie im gleichen Zeitraum von 1,36 auf 2,55 (87,5 %) zunahm. Die Fallinzidenz kann besonders nützlich sein bei der Beurteilung der Prävalenz im Hinblick auf chronische Zustände, für

die jährliche oder noch häufigere Besuche häufig sind.<sup>15</sup>

### c. Natürlicher Verlauf

Es besteht ein Mangel an Daten zum natürlichen Verlauf des unbehandelten und behandelten Trockenen Auges. Daten in Bezug auf den klinischen Verlauf des Trockenen Auges verschiedener Schwere sowie die Progredienzraten von leichter zu schwerer Erkrankung fehlen ebenfalls. Diese Informationen könnten aus klinikbasierten Populationen durch Verwendung standardisierter Tests gewonnen werden. In ähnlicher Weise könnten Baseline-Daten aus klinischen Prüfungen und anderen klinischen Studien herangezogen werden, um nützliche Daten zu erhalten. Aber diese Informationen sind noch nicht verfügbar. Daten aus randomisierten kontrollierten Prüfungen (RCTs) umfassen eine Fülle an Informationen, die aus den Placebo- oder Vehikel-Gruppen gewonnen werden können, und zwar sowohl zu Beginn als auch am Ende der Studie. So stünden einige Rohdaten zum natürlichen Verlauf zur Verfügung, wenn auch aus einer ausgewählten Population. Auf der DEWS-Konferenz in Miami, Florida, im Mai 2006 wurden Industrievertreter und Teilnehmer zur Zusammenarbeit eingeladen, um Verfahren zur gemeinsamen Nutzung dieser wertvollen klinischen Daten ohne Beeinträchtigung von urheberrechtlich geschützten Informationen festzulegen. Der natürliche Verlauf des Trockenen Auges muss noch untersucht werden, so auch prognostische Faktoren, die Wahrscheinlichkeit der Krankheitsprogredienz sowie die Raten von Compliance bzw. Absetzen der Therapie und die langfristigen Effekte der Verwendung von Tränenersatzmitteln.

Epidemiologische Daten können auch aus Daten der Inanspruchnahme medizinischer Behandlung gewonnen werden. Diese sollten mit dem Vorbehalt interpretiert werden, dass Prävalenzschätzwerte, die auf der Inanspruchnahme beruhen, andere Daten als populationsbasierte Studien liefern: ihnen liegen symptomatische Erkrankungen zugrunde, für die eine Diagnose oder Behandlung im Rahmen des medizinischen Versorgungssystems nachgesucht wurde. Yazdani et al. prüften die PharMetrics-Integrated-Outcomes-Datenbank von 10 Millionen Patienten aus 22 Managed-Care-Bereichen und berichteten eine Prävalenz des Trockenen Auges von 0,39 % (27.289 Fälle) im Jahr 1989.<sup>16</sup> Die ICD-9 CM-Codes (International Classification of Disease, Ninth Revision, Clinical Modification) wurden zur Identifikation von Fällen auf der Grundlage einer Diagnose des Trockenen Auges verwendet (Tränenfilmsuffizienz 375.15, Keratokonjunktivitis sicca (KCS) 370.33, und Sicca-Syndrom 710.2). Zudem wurden die CPT-4-Verfahrens-codes (Current Procedural Terminology) für den Verschluss des Punctum lacrimale durch Thermokauterisation, Ligatur, Lasereingriff oder Plug zur Identifikation von chirurgisch behandelten Fällen des Trockenen Auges verwendet. In dieser Managed-Care-Population wurde ein Trockenes Auge bei 0,65 % der Frauen gegenüber 0,26 % der Männer diagnostiziert oder behandelt ( $P < 0,001$ ), und die Raten des Trockenen Auges stiegen mit dem Alter an. Sie waren am höchsten bei Frauen im Alter von 75 - 79 Jahren und bei Männern im Alter von 80 - 84 Jahren. Dies ist eine der wenigen Veröffentlichungen, die eine regionale Variation bei der Prävalenz des Trockenen Auges berichten (mit einer hohen Rate von 0,8 % im

mittleren Westen der USA), die sich nicht durch einen höheren Anteil von Frauen oder älteren Menschen erklären lässt.<sup>16</sup> Es gibt mehrere ICD-9-CM-Codes, die auf Fälle des Trockenen Auges angewandt werden können, darunter: 370.33 Keratokonjunktivitis sicca, Nicht-Sjögren-Syndrom (SS); 370.34 Keratokonjunktivitis, Exposition; 372.52 Xerose, Konjunktiva; 375.15 Tränenfilminsuffizienz, unspezifiziert (Trockenes-Auge-Syndrom); und 710.20 Keratokonjunktivitis sicca, SS.

#### **d. Auswirkung der Höhe der Krankheitsprävalenz in der Bevölkerung auf die positiven und negativen Prädiktionswerte**

Befragungen auf Gemeindeebene können zu überhöhten Schätzwerten für ein Trockenes Auge durch höhere Antwortraten von kranken im Vergleich zu gesunden Personen führen. Krankenversicherungs- oder Apothekendaten stehen in Bezug zu Diagnosen, die durch einen Leistungserbringer im Gesundheitswesen vorgenommen werden, und in Bezug zu den durchgeführten Verfahren und verabreichten Medikamenten innerhalb einer spezifischen Population, wie zum Beispiel eine Managed-Care-Population. Minderheiten oder einkommensschwache Populationen können durch zu geringe Meldung, in Verbindung mit eingeschränktem Zugang zur Gesundheitsversorgung oder geringerer Teilnahme an Forschungsstudien, unterschiedlich betroffen sein. Aufgrund all dieser Faktoren berichten epidemiologische Studien über verschiedene Prävalenzen des Trockenen Auges sowie über Unterschiede in den Studienpopulationen (Gemeinde, Klinik, Managed-Care), Unterschiede in der Krankheitsdefinition und fehlende standardisierte diagnostische Tests oder klinische Algorithmen der Tests.

#### **4. Morbidität des Trockenen Auges**

Die Bedeutung des Trockenen Auges für die öffentliche Gesundheit wird durch die hohe Prävalenz des Trockenen Auges in den höheren Altersgruppen verschiedener populationsbasierter Studien in Verbindung mit dem Altern der Population erhöht. Schätzungen des statistischen Bundesamts der USA zufolge wird die Anzahl der Personen in den USA im Alter von 65 - 84 Jahren im Zeitraum zwischen 2000 und 2050 um 100 % ansteigen, und die Anzahl der Personen im Alter von 85 Jahren und darüber um 333 % (Quelle: U.S. Census Bureau, 2004, „U.S. Interim Projections by Age, Sex, Race, and Hispanic Origin,“ <http://www.census.gov/ipc/www/usinterimproj/> Datum der Freigabe im Internet: 18. März 2004). Ähnliche Trends werden in vielen anderen Teilen der Welt erwartet.

#### **a. Finanzielle Kosten des Trockenen Auges**

Es liegen nur wenige Daten über die direkten und indirekten Kosten des Trockenen Auges vor. Die ökonomischen Auswirkungen des Trockenen Auges umfassen Kosten durch die Nutzung der Gesundheitsversorgung, einschließlich Praxisbesuche, chirurgische Interventionen, rezeptpflichtige Medikamente, nicht-verschreibungspflichtige und ergänzende sowie alternative Therapeutika, sowie den Kauf von Spezialbrillen und sonstigen nicht-pharmakologischen Therapeutika, wie zum Beispiel Raumbefeuchter. Die indirekten Kosten umfassen Arbeits- und Produktivitätsausfall,

Änderung der Arbeitsart und -umgebung, Arbeitszeitausfall und Verlust von Arbeitstagen durch Symptome des Trockenen Auges. Neben den DE-bedingten Schmerzen umfassen die immateriellen Kosten Einbußen bei der freien Zeit, Beeinträchtigung der körperlichen Funktionstüchtigkeit und Lebensqualität, Auswirkungen auf die soziale Interaktion sowie auf die psychische und allgemeine Gesundheit.<sup>17</sup>

#### **b. Auswirkungen des Trockenen Auges auf die Lebensqualität**

Die Auswirkungen des Trockenen Auges auf die Lebensqualität (QoL) machen sich bemerkbar durch 1) Schmerzen und irritative Symptome, 2) Folgen für die Augen- und allgemeine Gesundheit und das Wohlbefinden (allgemeine Lebensqualität), 3) die Wirkung auf die Wahrnehmung der Sehfunktion (sehbezogene Lebensqualität) und 4) die Auswirkung auf die visuelle Leistung. Zum Beispiel können die irritativen Symptome des Trockenen Auges behindernd sein und sowohl psychologische als auch körperliche Effekte, welche die Lebensqualität beeinträchtigen, zum Ergebnis haben.<sup>18</sup> Ein Trockenes Auge wirkt sich auch einschränkend und schwächend auf die Leistungsfähigkeit bei allgemeinen, sehbezogenen Alltagsaktivitäten aus, wie z. B. beim Autofahren.<sup>19</sup> Die Notwendigkeit der häufigen Verabreichung von Tränenersatzmitteln kann die sozialen Kontakte und Interaktionen am Arbeitsplatz beeinträchtigen. Die Kosten der Behandlung und das Fehlen einer Heilmethode für das Trockene Auge verstärken zudem die Auswirkungen dieses wichtigen Problems in der öffentlichen Gesundheit.

Verschiedene Methoden stehen zur Beurteilung der Auswirkung des Trockenen Auges auf Sehfunktion und Lebensqualität zur Verfügung. Krankheitsunspezifische, „generische“ Instrumente wie die Medical Outcome Study Short Form-36 (SF-36) wurden auf das Trockene Auge angewandt. Eine Nutzenbewertung, ein in der Medizin häufig angewandtes Hilfsmittel, das den Vergleich des Effekts verschiedener Krankheiten auf die Lebensqualität auf der Grundlage von Strategien ermöglicht, wie zum Beispiel Standard Gamble (Standard-Lotterie) oder Tausch von Lebensjahren für krankheitsfreie Jahre, und andere Techniken, wurde ebenfalls auf das Trockene Auge angewandt.<sup>20</sup> Interessanterweise waren die Nutzenbewertungs-Scores für das Trockene Auge denen für mäßige Angina ähnlich.<sup>21</sup> Allgemeine sehbezogene Fragebögen, wie z. B. der NEI-Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ), wurden verwendet. Krankheitsspezifische Instrumente, wie der Ocular Surface Disease Index (OSDI) und der Fragebogen „Impact of Dry Eye on Everyday Life“ (IDEEL), wurden ebenfalls speziell für die Forschung zur Auswirkung des Trockenen Auges entwickelt und validiert.<sup>22</sup> Diese werden im Detail in Abschnitt C erörtert und referiert.

#### **c. Belastung durch das Trockene Auge**

In einer kürzlich durchgeführten Studie an Untergruppen von 450 WHS-Teilnehmern und 240 PHS-Teilnehmern,<sup>22a</sup> verwendeten die Prüfer einen ergänzenden Fragebogen zum Dry-Eye-Syndrom (DES) um festzustellen, in welchem Maß die Patienten in ihren Alltagsaktivitäten durch Symptome des Trockenen Auges eingeschränkt waren, und bis zu welchem Grad sie ihre Augenprobleme bei einer Reihe von

allgemeinen Aktivitäten des modernen Lebens einschränken, darunter Lesen, Autofahren, Arbeiten am Computer, berufliche Aktivitäten und Fernsehen. Entsprechend dem Studiendesign bestand die Studiengruppe zu einem Drittel aus Patienten mit klinisch diagnostiziertem DES oder schweren Symptomen und zu zwei Dritteln aus Patienten ohne diese Merkmale. In gepoolten, hinsichtlich Alter, Diabetes, Hypertonie und anderen Faktoren kontrollierten Analysen, war die Wahrscheinlichkeit, Probleme beim Lesen, Ausführen von beruflichen Tätigkeiten, Verwenden eines Computers, Fernsehen, Autofahren bei Tag bzw. bei Nacht zu berichten, bei Patienten mit DES signifikant höher. Insgesamt war die Wahrscheinlichkeit, über Probleme bei Alltagsaktivitäten zu berichten, bei Patienten mit DES ungefähr dreimal höher als bei Patienten ohne DES ( $P < 0,001$ ). Durch diese Daten erhält DES als bedeutendes Gesundheitsproblem, das in der Klinik Beachtung verdient, noch mehr Gewicht.<sup>22a</sup>

Mertzanis et al. beschrieben die relative Belastung durch das Trockene Auge, indem sie Werte der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der SF-36-Antworten von Personen mit und ohne Trockenem Auge mit der US-Norm verglichen.<sup>18</sup> Der IDEEL-Fragebogen wurde DE-Patienten mit Nicht-SS-KCS (laut ICD-9CM-Codes) oder mit SS-bezogener KCS (laut San-Diego-Diagnosekriterien) sowie Kontrollprobanden, welche die Diagnosecodes für Trockenes Auge nicht erfüllten, vorgelegt. Die US-Normdaten stammen aus dem *Survey Manual and Interpretation Guide*. Die Autoren stellten fest, dass, obwohl Nicht-SS-KCS die täglichen Funktionen konsistent einschränkte, körperliche Schmerzen oder Beschwerden verursachte und Vitalität bzw. Energie reduzierte, diese Auswirkungen erst klinisch signifikant wurden, als die Schwere der Symptome nachließ. Mit erhöhter Schwere der Symptome waren andere Bereiche beeinträchtigt, wie zum Beispiel die Wahrnehmung von Gesundheit, körperlicher und sozialer Leistungsfähigkeit sowie der rollen-emotionalen Einschränkung. Patienten mit Nicht-SS-KCS hatten niedrigere rollen-physische (Effektgröße [ES] = -0,07), körperliche Schmerzen (ES = -0,08) und Vitalitäts-Scores (ES = -0,11) als die Norm, jedoch höhere Scores für allgemeine Gesundheit, physische Funktionstüchtigkeit, rollen-emotionale und mentale Gesundheit sowie soziale Funktionsfähigkeit. Alle SF-36-Bereiche lagen bei den SS-Patienten niedriger als bei der adjustierten Norm (ES lag im Bereich von -0,14 bis 0,91), mit Ausnahme der körperlichen Gesundheit (ES = 0,12) und der rollen-emotionalen Gesundheit (ES = -0,13). Ungeachtet der Schwere des Trockenem Auges berichteten die Patienten über mehr Rolleneinschränkungen aufgrund von physischen Problemen und körperlichen Schmerzen, welche die Alltagsaktivitäten wahrscheinlich beeinträchtigen. Mit zunehmender Schwere berichteten die Patienten auch über Defizite bei der Wahrnehmung der allgemeinen Gesundheit und Vitalität und die am stärksten betroffenen Patienten berichteten über alle Skalen hinweg über eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der IDEEL zeigte eine größere diskriminative Validität für Schweregrade des Trockenem Auges als der SF-36 oder EuroQoL (EQ)-5D.<sup>23</sup>

#### d. Lebensqualität bei Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom ist eine autoimmune Exokrinopathie, die mit immunologischen Abnormalitäten und einer schweren Form des Trockenen Auges verbunden sein kann. Vitale et al. verwendeten ein krankheitsspezifisches Hilfsmittel, den OSDI (Ocular Surface Disease Index; Augenoberflächenkrankheitsindex) und ein generisches Hilfsmittel, das für Augenerkrankungen entwickelt worden war, den NEI-VFQ (NEI Visual Function Questionnaire/NEI-Fragebogen zur Sehfunktion), um den Effekt des Trockenen Auges bei Patienten mit SS auf die sehbezogene Lebensqualität zu beurteilen. Trotz der weniger heterogenen Studienpopulation einer isolierten, schweren DE-Erkrankung stellten sie fest, dass die Korrelation der Augenoberflächenparameter mit der sehorientierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität sehr schwach bzw. nicht existent war, d. h. konsistent mit anderen Studien, die eine schlechte Korrelation zwischen Anzeichen und Symptomen des Trockenen Auges ergeben hatten. Interessanterweise war die NEI-VFQ-Korrelation mit objektiven Augenoberflächenparametern höher als beim OSDI, was möglicherweise durch die Erfassung der Symptomintensität (zusätzlich zur Häufigkeit) im generischen Instrument bedingt war. Des Weiteren untersucht der OSDI, wie die Symptome den aktuellen Status in einem einwöchigen Recall-Zeitraum beeinträchtigen, während der NEI-VFQ möglicherweise besser für die Erfassung der Gesamtauswirkung auf die chronische Augenerkrankung geeignet ist. Es ist wichtig, Beurteilungen des Vision-Targeted Health-Related Quality of Life (VT-HRQ) und der Sehfunktion einzubeziehen, um die Auswirkung des Trockenen Auges auf den Gesundheitszustand umfassend zu charakterisieren. Die schlechte Korrelation mit herkömmlich gemessenen Anzeichen zeigt auf, dass eine zusätzliche Krankheitskomponente erfasst wird, die durch eine klinische Untersuchung nicht erkannt wurde.<sup>24</sup>

Das Sjögren-Syndrom kann viele Organsysteme betreffen, und die Lebensqualität der betroffenen Patienten ist reduziert. Mehrere Studien haben verschiedene Aspekte dieser reduzierten Lebensqualität gemessen. Müdigkeit, Angst und Depression sind die Hauptaspekte bei SS. Thomas et al.<sup>25</sup> untersuchten in einer gemeindebasierten Stichprobe die Auswirkungen von SS hinsichtlich Behinderung und Lebensqualität. Die Mehrheit der Frauen mit SS berichtete eine Beeinträchtigung der Freizeitaktivitäten und des Lebensstils.<sup>26</sup> Höhere Niveaus von Depression/Angst und Müdigkeit waren beim Vergleich von SS-Patienten mit Nicht-SS-Patienten offensichtlich. SS-Patienten hatten signifikant niedrigere Scores im SF-36, was eine größere Auswirkung auf den Gesundheitszustand aufzeigte. Der SF-36 wurde von Sutcliffe et al.,<sup>27</sup> Strombeck et al.,<sup>28</sup> und anderen<sup>29</sup> verwendet, um zu zeigen, dass eine behindernde Müdigkeit ein wichtiges Symptom bei vielen dieser Patienten ist.

Godaert et al. verwendeten das Multi-dimensional Fatigue Inventory (MFI), um zu bestätigen, dass SS-Patienten wesentlich höhere Müdigkeitslevels hatten und dass ihre Müdigkeit am Abend anstieg.<sup>30</sup> Giles und Isenberg beobachteten ebenfalls eine gesteigerte Müdigkeit bei SS-Patienten, selbst im Vergleich zu einer Population mit Lupus-Patienten.<sup>31</sup> Depression ist ebenfalls ein herausragendes Merkmal von SS. Stevenson et al. verwendeten die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) zur Beurteilung von

**Tabelle 2.** Risikofaktoren für das Trockene Auge

Evidenzniveau		
Größtenteils konsistent*	Vermutet†	Unklar‡
Höheres Alter	Asiatische Rasse	Zigarettenkonsum
Weibliches Geschlecht	Medikamente	Hispanische Herkunft
Postmenopausale Östrogentherapie	Trizyklische Antidepressiva	
Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Anticholinergika
Medikamente	Diuretika	Anxiolytika
Antihistaminika	Betablocker	Antipsychotika
Bindegewebskrankung	Diabetes mellitus	Alkohol
LASIK- und refraktiver Excimer-Laser-Eingriff	HIV/HTLV1-Infektion	Menopause
Strahlentherapie	Systemische Chemotherapie	Botulinumtoxin-Injektion
Hämatopoetische Stammzellentransplantation	ECCE mit großer Inzision und penetrierende Keratoplastik	
	Isotretinoin	Akne
Vitamin-A-Mangel	Umgebung mit geringer Luftfeuchtigkeit	Gicht
Hepatitis-C-Infektion	Sarkoidose	Orale Kontrazeptiva
Androgendefizienz	Ovarialdysfunktion	Schwangerschaft

\* Größtenteils konsistenter Nachweis impliziert Existenz von mindestens einer Studie mit angemessener Aussagekraft und angemessener Durchführung, die in einer peer-reviewed Zeitschrift veröffentlicht wurde, zusammen mit einer plausiblen biologischen Begründung und bestätigender Grundlagenforschung oder klinischen Daten.

† Nachweise für Vermutungen implizieren die Existenz von entweder: 1) nicht-eindeutigen Daten aus peer-reviewed Publikationen oder 2) nicht-eindeutigen oder eingeschränkten Daten zur Unterstützung eines Zusammenhangs, die jedoch entweder nicht oder nicht in einer peer-reviewed Zeitschrift veröffentlicht wurden

‡ Unklare Nachweise implizieren entweder direkt widersprüchliche Daten in peer-reviewed Publikationen oder nicht-eindeutige Daten, jedoch mit einer gewissen Basis für eine biologische Begründung

40 SS-Patienten und 40 Kontrollen. Die SS-Patienten wiesen signifikant höhere Scores auf.<sup>32</sup> Valtysdottir et al. beobachteten auch mehr psychiatrische Symptome und ein schlechteres Wohlbefinden bei Patienten mit primärem SS.<sup>33</sup>

#### e. Auswirkung auf die Sehfunktion

Unser Kenntnisstand über die Art und Weise, wie das Trockene Auge die Sehleistung einschränkt und schwächt, auch bei der Durchführung allgemeiner sehbezogener Alltagsaktivitäten, verbessert sich zunehmend. Neue Verfahren der Messung der funktionalen Sehschärfe haben die Wirkung des Trockenen Auges auf die Sehleistung nachgewiesen. Die Sehfunktion ist im Gegensatz zur kontrastreichen Sehschärfe, die mit einem standardisierten Verfahren in der Praxis des Augenarztes gemessen wird, ein Maß der Fähigkeit einer Person, sehintensive Aufgaben, wie zum Beispiel Lesen, Arbeiten am Computer, berufliche Tätigkeiten, Autofahren bei Nacht oder Fernsehen auszuführen. Sehbeschwerden sind sehr verbreitet bei Patienten mit Trockenem Auge.<sup>22,34,35</sup> Diese werden in der Regel beschrieben als Sehstörung oder verschwommene, vernebelte Sicht, die durch Blinzeln vorübergehend verschwindet.<sup>34</sup> Diese vorübergehenden Veränderungen können tiefgreifend sein und zu merklichen Verminderungen der Kontrastempfindlichkeit und Sehschärfe führen<sup>36</sup>, was sich auf die Produktivität am Arbeitsplatz und die sehbezogene Lebensqualität auswirkt.<sup>19,37</sup>

Unregelmäßigkeiten auf der Hornhautoberfläche aufgrund von Epithelaustrocknung, Tränenfilminstabilität und Verdunstung können durch den Einsatz von Hilfsmitteln visualisiert und quantifiziert werden, z. B. durch Hornhauttopographie (Oberflächenregelmäßigkeitsindex)

bis hin zu komplexen Instrumenten wie Wavefront-Analyse. So können optische Abweichungen quantifiziert werden, welche die Sehqualität vermindern und die nicht sehstärke-bezogene Sehfunktion beeinträchtigen können. Ein unregelmäßiger, aufgerissener Tränenfilm in der Mitte der Kornea kann zu vorübergehenden Sehveränderungen bei Patienten mit Trockenem Auge führen.<sup>37,38</sup> Optische Abweichungen, die durch einen Aufriss des Tränenfilms zwischen Lidschlägen produziert werden, tragen auch zu einer Verschlechterung der retinalen Bildqualität bei, die sowohl mit objektiven als auch subjektiven Methoden gemessen werden kann. Das Shack-Hartmann-Aberrometer misst Echtzeitveränderungen im ganzen Auge, Aberrationen höherer Ordnung, die auf den Tränenfilm zurückgeführt werden können,<sup>38,39</sup> während Aberrationen, die durch Veränderungen der Hornhauttopographie entstehen, nur auf der vorderen Oberfläche des Auges basieren.<sup>40</sup> Subjektive Verfahren können ebenfalls eingesetzt werden, um Veränderungen der Kontrastempfindlichkeit und Sehschärfe aufgrund des Tränenfilmaufrisses zu verfolgen.<sup>41</sup> Es wurde nachgewiesen, dass sowohl die topische Anwendung von künstlichen Tränen als auch der Punctum-Verschluss bei Patienten mit Trockenem Auge die Sehschärfe, Kontrastempfindlichkeit und Regelmäßigkeit des Hornhautepithels verbessern.<sup>36,42,43</sup>

#### f. Okuläre Morbidität in Verbindung mit Trockenem Auge

Das Trockene Auge tritt mit einer Kontaktlinsenunverträglichkeit und nach Stop des Tragens von Kontaktlinsen auf und es kann sich negativ auf die Ergebnisse von refraktiven Eingriffen auswirken<sup>46,47</sup> und kann mit einem erhöhten Infektionsrisiko und

Komplikationen bei Augenoperationen verbunden sein. Es liegen nur wenige Daten zum Infektionsrisiko aufgrund eines Trockenen Auges vor. Katarakteingriffe bei Patienten mit Trockenem Auge können mit okulärer Morbidität verbunden sein, besonders bei Patienten mit Bindegewebskrankheiten.<sup>48</sup> Der große Einschnitt, der zur extrakapsulären Kataraktextraktion erforderlich ist, wurde mit einer verminderten Hornhautempfindung assoziiert, welche die Wundheilung beeinträchtigen kann, normale trophische Faktoren stören kann, und die Hornhaut in prädisponierten Fällen empfindlich für einen Epithelabbau macht.<sup>49</sup> Im Gegensatz dazu wurde ein Katarakteingriff mit kleiner Inzision und Phakoemulsifikation bei Patienten mit Trockenem Auge nicht mit einem höheren Risiko an Komplikationen assoziiert. Ram et al. berichteten über eine postoperative punktuelle Epitheliopathie bei 8/25 Augen, Epitheldefekte bei 8/25 Augen von 23 Patienten und keine Fälle von Infektion oder Keratolyse.<sup>50</sup>

#### g. *Zukünftige Forschungsrichtung*

Eine Reihe von Fragen sollten bei der zukünftigen Erforschung der Epidemiologie des Trockenen Auges beantwortet werden.

Wie ist der natürliche Verlauf des Trockenen Auges? Ist die Gewebeschädigung an der Augenoberfläche progressiv? Sind irritative Symptome progredient, oder ist es möglich, dass sie im Laufe der Zeit mit der Entwicklung relativer Hornhutanästhesie abklingen?

Können wir das Risiko einer Infektion an der Augenoberfläche bei Patienten mit Trockenem Auge quantifizieren? Korreliert das Ausmaß der Hornhautfärbung mit der Sehfunktion/funktionalen Sehschärfe?

Wie ist die Inzidenz des Trockenen Auges in der Bevölkerung, und gibt es irgendwelche erkennbaren demographischen Korrelate (z. B. Alter, Geschlecht, Rasse/Ethnizität)?

Mögliche Risikofaktoren für das Trockene Auge müssen verifiziert und quantifiziert werden (Diabetes mellitus, HIV/HTLV1, Medikamente, Menopause, Alkohol, Rauchen, Luftverschmutzung, geringe Luftfeuchtigkeit, verschiedene Gesundheitsprobleme, refraktiver Eingriff, Androgendefizienz und andere). Es ist zu ermitteln, ob prädisponierende genetische Faktoren zum Trockenem Auge beitragen.

Die Effekte des Trockenen Auges sollten in Bezug auf Lebensqualität, Auswirkung auf Sehkraft und Autofahren, psychologische Probleme, Behandlungskosten, Auswirkung auf das Gesundheitssystem und die Gesamtwirtschaft näher definiert werden.

Neue diagnostische Tests und Krankheits-Biomarker sollten erarbeitet werden, um die epidemiologische und klinische Forschung zu erleichtern.

## **B. Ziel 2. Beschreibung der Risikofaktoren für das Trockene Auge**

Im Jahr 1995 stellte der NEI/Industry Workshop fest, dass „praktisch keine Daten in Bezug auf Risikofaktoren für die Entwicklung des Trockenen Auges vorlagen.“<sup>41</sup> Seit dieser Zeit wurden in epidemiologischen Studien nur erste Schritte unternommen, um Hinweise für mögliche Risikofaktoren

in Bezug auf Lebensstil, Ernährung, Verhalten und andere Risikofaktoren für das Trockene Auge zu erhalten. Weitere Untersuchungen in diesem Bereich sind definitiv erforderlich. Der Epidemiologie-Unterausschuss stellte fest, dass die Risikofaktoren für bestimmte Untertypen des Trockenen Auges unterschiedlich sein können, was die Zusammenhänge in populationsbasierten Studien, in denen alle Formen des Trockenen Auges gemeinsam betrachtet werden, verwässern könnte. Ergebnisse aus Studien, in denen ein rein statistischer, nicht auf einer Hypothese basierender Ansatz zur Untersuchung der Risikofaktoren verwendet wurde, müssen mit Vorsicht betrachtet werden, da die Wahrscheinlichkeit von Scheinergebnissen besteht und es gleichzeitig leicht möglich ist, dass wichtige Zusammenhänge übersehen wurden.

Der Unterausschuss empfiehlt, dass sich zukünftige Studien zu Risikofaktoren des Trockenen Auges auf die detaillierte Untersuchung von biologisch aussagekräftigen Hypothesen konzentrieren sollten, wobei allen Aspekten eines guten epidemiologischen Studiendesigns (einschließlich ausreichende Power/Aussagekraft der Studie), der Analyse und Datenpräsentation entsprechende Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte.

Zu den nachgewiesenen Risikofaktoren des Trockenen Auges gehören weibliches Geschlecht, fortgeschrittenes Alter, postmenopausale Östrogentherapie,<sup>51</sup> eine Ernährung, die gering an essentiellen Omega-3-Fettsäuren ist bzw. einen hohen Anteil an Omega-6- im Vergleich zu Omega-3-Fettsäuren aufweist,<sup>52</sup> refraktiver Eingriff,<sup>53</sup> Vitamin-A-Mangel, Strahlentherapie, Knochenmarktransplantation, Hepatitis C,<sup>54</sup> und bestimmte Klassen systemischer und ophthalmologischer Medikamente, einschließlich Antihistaminika (Tabelle 2). Vitamin-A-Mangel ist ein anerkannter Risikofaktor für Trockenes Auge<sup>55</sup> und die Ätiologie der Fehlernährung reicht von inadäquater Nahrungsaufnahme wegen fehlender Nahrungsmittel bis hin zu alkoholismusbezogener Fehlernährung, bariatrischer Chirurgie,<sup>56</sup> Malabsorption, Essstörungen<sup>57</sup> und veganische Ernährung.<sup>58</sup>

Weitere Risikofaktoren sind Diabetes mellitus,<sup>59</sup> humanes Immundefizienz-Virus, HIV<sup>60</sup> und HTLV-1-Infektion (human T-cell lymphotropic virus-1),<sup>61</sup> Bindegewebskrankungen, systemische Krebs-Chemotherapie und andere Medikamente, z. B. Isotretinoin,<sup>62</sup> Antidepressiva, Anxiolytika, Betablocker und Diuretika. Systematische, umfassende Untersuchungen vieler dieser Faktoren liegen jedoch nicht vor. Über die Zusammenhänge zwischen Trockenem Auge und einigen Faktoren, darunter Alkohol, Zigarettenkonsum, Koffein, Akne<sup>63</sup> und Menopausenstatus wurden widersprüchliche Ergebnisse berichtet. Zum Risiko eines Trockenen Auges bei Einnahme oraler Kontrazeptiva und bei Schwangerschaft sowie im Hinblick auf die ethnische Zugehörigkeit liegen nur wenige Berichte vor.<sup>64</sup>

### **1. Knochenmarktransplantation und Krebs**

Die allogene Knochenmarktransplantation wird jetzt häufiger durchgeführt, die Indikationen für dieses Verfahren wurden erweitert und die Überlebensrate ist höher als je zuvor. Auch bei Konditionierungsprogrammen und beim Einsatz und Umfang von Strahlentherapie sind Änderungen zu verzeichnen, wodurch sich das klinische Spektrum von okulärer Graft-versus-



host-Krankheit verändert hat. Ein Trockenes Auge aufgrund von Strahlentherapie,<sup>65</sup> systemischer Chemotherapie oder okulärer Graft-versus-host-Krankheit als Komplikation einer Knochenmarktransplantation wird bei Krebsüberlebenden beobachtet.<sup>66,67</sup> Gerade Kinder entwickeln nach erfolgreicher Knochenmarktransplantation eine chronische Graft-versus-host-Erkrankung und ein Trockenes Auge.<sup>68</sup>

## 2. Menopausale Hormontherapie (MHT)

In einer Studie mit über 25.000 Frauen wurde festgestellt, dass die postmenopausale Östrogentherapie mit einer gesteigerten Prävalenz des Trockenen Auges verbunden war. Die Prävalenz des Trockenen Auges betrug 5,93 % bei Frauen, die keine Östrogentherapie erhielten, 6,67 % bei Frauen, die Östrogen in Kombination mit Progesteron erhielten, und 9,05 % bei solchen, die nur Östrogen nahmen.<sup>51</sup> Bei postmenopausalen Frauen (für alle zusätzlichen 3-Jahres-Zeiträume mit MHT) betrug das Odds Ratio (OR) für das Risiko des Trockenen Auges 1,16 (1,09-1,24) nach Korrektur für Alter und andere mögliche Störfaktoren. Eine prospektive Analyse der Daten aus dieser Studie zeigte, dass die Einleitung einer Östrogentherapie der Diagnose des Trockenen Auges voranging. Bestätigende Nachweise ergaben sich anschließend in der Shihpai-Studie,<sup>12</sup> in der die menopausale Hormontherapie mit einem erhöhten Risiko eines Trockenen Auges assoziiert war, OR = 1,28, sowie in der Blue Mountains Eye Study, OR = 1,7.<sup>10</sup>

## 3. Sexualhormone

Die Rolle der Sexualhormone bei der Augenoberflächen-Homöostase ist bekannt, und die pathologischen Mechanismen, durch die Störungen zum Trockenen Auge führen können, werden derzeit untersucht. Die Androgenkonzentrationen nehmen während des Alterungsprozesses bei Frauen und Männern ab.<sup>69</sup> Eine Sexualsteroid-Defizienz, insbesondere Androgenmangel, wurde bei verschiedenen klinischen Komplexen mit Trockenem Auge in Verbindung gebracht, zum Beispiel bei kongenitalem Androgen-Insuffizienz-Syndrom,<sup>70,71</sup> SS,<sup>72</sup> vorzeitiger Ovarialinsuffizienz<sup>73</sup> und Behandlung mit Antiandrogenen.<sup>74-76</sup> Die komplexe Rolle der Sexualhormone für die Aufrechterhaltung der gesunden und der erkrankten Augenoberfläche rechtfertigt weitergehende Untersuchungen. Es liegen widersprüchliche Berichte aus kleinen Studien zum Risiko des Trockenen Auges bei Verwendung von oralen Kontrazeptiva vor, und nur minimale Daten in Bezug auf den Effekt von Schwangerschaft, Hysterektomie, Oophorektomie und Ovarialdysfunktion auf die Augenoberfläche.<sup>77-79</sup>

## 4. Essentielle Fettsäuren

Dass essentielle Fettsäuren eine Rolle beim Trockenen Auge spielen, ist durch größtenteils konsistente Nachweise untermauert. In einer Studie mit über 32.000 Frauen zeigten Miljanovic et al. eine ca. 30-prozentige Verminderung des Risikos für ein Trockenes Auge für jedes zusätzliche Gramm von Omega-3-Fettsäuren, die jeden Tag verzehrt werden, auf.<sup>52</sup> Diejenigen, die 5 oder mehr 120-g-Portionen Thunfisch pro Woche verzehrten, wiesen eine über 60 %-ige Reduktion des Risikos eines Trockenen Auges auf. Ein höherer Anteil von Omega-6- im Vergleich zu Omega-3-

Fettsäuren in der Nahrung wurde mit einem signifikant erhöhten Risiko von DES assoziiert (OR: 2,51; 95 %-Konfidenzintervall [CI]: 1,13; 5,58) für > 15:1 gegenüber < 4:1 (*P* für Trend = 0,01). Daher gilt: Je höher die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren im Verhältnis zu den am häufigsten verzehrten Arten von Omega-6-Fettsäuren, desto geringer das Risiko des Trockenen Auges. Unterstützende Belege für eine Rolle der essentiellen Fettsäuren kamen aus einer anderen Studie, die aufzeigte, dass Frauen mit SS eine signifikant geringere Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren (mit oder ohne Korrektur für Energieaufnahme) im Vergleich zu altersangepassten Kontrollen aufwiesen.<sup>80</sup> Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren mit dem polaren Lipidmuster der Meibom-Drüsensekretion bei Frauen mit SS korreliert.<sup>81</sup>

## 5. Niedrige Luftfeuchtigkeit

Beschwerden über Augenreizungen, wie z. B. Brennen, Trockenheit, Stechen und Sandkorngefühl, werden häufig in epidemiologischen Untersuchungen der Umgebung in Räumen berichtet, besonders in Büroräumen, wo besonders anspruchsvolle visuelle und kognitive Aufgaben ausgeführt werden.<sup>82</sup> Obgleich die genaue Ursache dieser Symptome noch unklar ist, ist es möglich, dass Augentrockenheit aufgrund von erhöhter Tränenverdunstung durch eine geringe Luftfeuchtigkeit, eine hohe Raumtemperatur und Luftgeschwindigkeit, eine verminderte Blinzelrate bzw. durch Luftverschmutzung in Innenräumen oder schlechte Luftqualität bedingt ist.<sup>83,84</sup> Andere Umgebungen mit stark verringerter Luftfeuchtigkeit, wie zum Beispiel Flugzeugkabinen, wurden ebenfalls mit Symptomen des Trockenen Auges assoziiert.<sup>85,86</sup>

## 6. Computerarbeit

Computerbenutzer klagen oft über Augenbelastung, Augenermüdung, Brennen, Reizung, Rötung, verschwommene Sicht und trockene Augen und weitere durch repetitive Belastung bedingte Symptome.<sup>87</sup> Diese Konstellation von Augenbeschwerden, die sich im Rahmen der Arbeit an Videobildschirmen und bei anhaltender visueller Konzentration auf einen Computermonitor, in Verbindung mit verminderter Blinzelrate, ergeben, können als Störung durch repetitive Belastung, *Computer Vision Syndrome (CVS)*, angesehen werden. Während Asthenopie, blendendes Licht und Akkomodationsprobleme Aspekte des CVS sind, scheinen Trockene Augen zu einer Hauptkomponente der berichteten Symptome beizutragen.<sup>88</sup>

## 7. Tragen von Kontaktlinsen

Es wird oft berichtet, dass das Tragen von Kontaktlinsen (KL) mit Trockenem Auge assoziiert ist<sup>89</sup> und eine signifikante Anzahl von Kontaktlinsenträgern leiden unter Trockenheit. Symptome des Trockenen Auges treten häufig bei Kontaktlinsenträgern auf, wobei 50 - 75 % der Kontaktlinsenträger Symptome von Augenreizung berichten.<sup>44,90-93</sup> Einer vorsichtigen Schätzung nach (50 %) leiden ca. 17 Millionen Amerikaner an Trockenem Auge im Zusammenhang mit KL. Eine umfassende Untersuchung von 415 Kontaktlinsenträgern hat ergeben, dass in einer multivariaten Regressionsanalyse mehrere Faktoren mit dem Status des Trockenen Auges assoziiert sind, darunter

weibliches Geschlecht ( $P = 0,007$ ), Linsen mit höherem nominalen Wassergehalt ( $P = 0,002$ ), schnelle Tränenfilm-Verdünnungszeit vor dem Tragen von Kontaktlinsen ( $P = 0,008$ ), häufige Verwendung von freiverkäuflichen Schmerzmedikamenten ( $P = 0,02$ ), limbale Injektion ( $P = 0,03$ ) und gesteigerte Tränenfilm-Osmolalität ( $P = 0,05$ ).<sup>45</sup>

Trockenheits- und Beschwerdesymptome werden oft als Faktoren berichtet, die zur Aufgabe des Tragens von Kontaktlinsen beitragen. In einer Studie von Prichard und Kollegen stellten 12 % der Patienten, die Kontaktlinsen trugen, innerhalb von 5 Jahren nach der erstmaligen Anpassung das Tragen von Kontaktlinsen aufgrund dieser Symptome ein.<sup>94</sup> Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Studien berichtet. In einer Studie an einer Universitäts-Augenklinik stellten 109 (24 %) der 453 Teilnehmer, die bereits in der Vergangenheit Kontaktlinsen getragen hatten, das Tragen der Kontaktlinsen permanent ein, und 119 Kontaktlinsenträger äußerten sich unzufrieden mit ihren Kontaktlinsen. Beide Gruppen stuften Trockenheit als das häufigste Augensymptom ein.<sup>95</sup>

### 8. Refraktiver Eingriff

Es ist bekannt, dass im Anschluss an einen refraktiven Eingriff ein Trockenes Auge auftritt, und wir sind im Begriff, ein besseres Verständnis hinsichtlich Ätiologie und klinischer Signifikanz zu gewinnen. Eine reduzierte Hornhautempfindung wurde als Grundlage des verminderten Lidschlags<sup>96</sup> und der reduzierten Tränenrüsensekretion<sup>96</sup> nach Laser-in-situ-Keratomeileusis (**LASIK**) vorgeschlagen, wobei beide zu einem Zustand mit reduzierter Tränenflüssigkeit beitragen können. Alternativ wurde vermutet, dass dieser symptomatische Zustand durch die Störung der trophischen sensorischen Unterstützung des denervierten Bereichs bedingt ist. Dieser Zustand wird *LASIK-Induced NeuroEpitheliopathy* (**LINE LASIK**-induzierte Neuro-Epitheliopathie) genannt.<sup>97</sup> Ein analoger Zustand geringeren Grades kann im Anschluss an eine photorefraktive Keratektomie (**PRK**) auftreten. Über das durch einen refraktiven Eingriff induzierte Trockene Auge liegen nur wenige epidemiologische Daten vor, und das Ausmaß, die Schwere und die Dauer der Erkrankung erfordern weitere kontrollierte prospektive Untersuchungen. Berichte zur Prävalenz des Trockenen Auges bei LASIK-Patienten ohne anamnestisch bekanntes Trockenes Auge sind je nach Definition des Trockenen Auges unterschiedlich und schwanken zwischen 0,25 %<sup>98</sup> und 48 %.<sup>53</sup>

Die Rate des Trockenen Auges scheint unmittelbar im Anschluss an den Eingriff ihren Höhepunkt zu erreichen. Einige Autoren berichten über das Erreichen des Baseline-Werts beim Schirmer-Test 1 Jahr nach dem Eingriff.<sup>53,96,99</sup> De Paiva et al., die in einer kleinen Studie mit 35 Patienten als Definition eine Hornhautfärbung von 3 oder mehr verwendeten, stellten 6 Monate nach dem LASIK-Eingriff eine Inzidenz des Trockenen Auges von 33,36 % fest, und das Risiko des Trockenen Auges war signifikant mit dem Ausmaß der präoperativen Myopie ( $0,88/D.p = 0,04$ ) und Ablationstiefe ( $RR 1,01/\text{Mikrometer}, p = 0,01$ ) assoziiert.<sup>100</sup> Interessanterweise ist die Oberflächenablation mit einem verringerten Risiko eines Post-LASIK-DE assoziiert ist.<sup>101</sup> Ein Trockenes Auge kann die Wundheilung beeinträchtigen und wurde mit einem erhöhten

Risiko refraktiver Regression in Verbindung gebracht. Manche Autoren haben bei Frauen ein größeres Risiko eines Trockenen Auges und einer refraktiven Regression als bei Männern und eine höhere Prävalenz bei Asiaten (28 %) als Kaukasiern (5 %) beobachtet.<sup>46,47</sup> Ein Trockenes Auge vor dem LASIK-Eingriff und langfristiges Tragen von Kontaktlinsen vor LASIK wurde mit einer erhöhten Prävalenz eines Trockenen Auges nach dem LASIK-Eingriff assoziiert.<sup>102</sup>

Weitere Forschungsarbeiten zur Identifikation von DE-Risikofaktoren nach einem refraktiven Eingriff sind erforderlich, um den Effekt von vorbestehenden Faktoren (Tragen von Kontaktlinsen, Träneninstabilität und Augenoberflächenenerkrankung) zu untersuchen, und um ein echtes LASIK-bedingtes Trockenes Auge von LINE zu unterscheiden.<sup>97</sup> Zudem muss der Wert von behandlungsvorbereitenden Strategien zur Reduktion von Inzidenz und Dauer LASIK-induzierter Augenoberflächenkrankheiten bestimmt werden.

Weitere Informationen sind im Hinblick auf andere Risikofaktoren erforderlich, wie zum Beispiel direkte Vergleichsdaten zur Beurteilung von möglichen Unterschieden in Bezug auf Rasse und/oder ethnische Zugehörigkeit, sonstiger möglicher ernährungs- und umweltbedingter Risikofaktoren, der Rolle von Sexualhormonen und des möglichen Beitrags einer zugrundeliegenden genetischen Prädisposition für ein Trockenes Auge.

### C. Ziel 3. Überprüfung der Fragebögen zum Trockenem Auge

Fragebögen werden in der klinischen Forschung für das Screening von Personen zur Diagnose eines Trockenen Auges verwendet bzw. in der klinischen Praxis, um die Effekte einer Behandlung zu beurteilen oder die Krankheitsschwere einzustufen. In der epidemiologischen Forschung können Fragebögen für populationsbasierte Studien oder zur Untersuchung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung verwendet werden. Der Zweck eines Fragebogens wirkt sich auf Inhalt und Art des Instruments aus.

Auf der DEWS-Konferenz 2004 in Puerto Rico beurteilte der Epidemiologie-Unterausschuss veröffentlichte Fragebögen zum Trockenem Auge. Jedes Mitglied des Ausschusses erhielt elektronische Dateien der Publikationen vor der Besprechung. Die Fragebögen und Publikationen wurden vor der Besprechung geprüft und die Instrumente wurden auf der Konferenz in Puerto Rico präsentiert und besprochen (Tabelle 3). Eine Suche mit den Begriffen „dry eye“ (Trockenes Auge) UND „questionnaire“ (Fragebogen) unter Verwendung der einschränkenden Begriffe „English language“ (Englische Sprache) und „human“ wurde in PubMed durchgeführt.

Die folgenden allgemeinen Kriterien für eine Fragebogenauswahl wurden zur Prüfung angewandt.

- 1) Der Fragebogen wurde in randomisierten klinischen Prüfungen verwendet (**RCTs**).
- 2) Der Fragebogen wurde in epidemiologischen Studien getestet oder verwendet.
- 3) Der Fragebogen wurde psychometrischen Tests unterzogen.
- 4) Der Fragebogen ist verfügbar und geeignet für generische, nicht krankheitsspezifische Populationen mit Trockenem Auge.

## DEWS EPIDEMIOLOGIE

**Tabelle 3.** Instrumente für Symptome und Lebensqualität

Titel/Beschreibung/Literaturangabe	Autoren/Referenz	Fragebogen-Zusammenfassung	Beschreibung/Verwendung
<b>McMonnies</b> Key questions in a dry eye history (McMonnies) <sup>103</sup>	McMonnies. <i>J Am Optometric Assoc</i> 1986; 57(7):512-7	15 Fragen	Screening-Fragebogen—in einer klinischen Population verwendet
<b>McMonnies</b> Reliability and validity of McMonnies Dry Eye Index. (Nichols et al) <sup>104</sup>	Nichols, Nichols, Mitchell. <i>Cornea</i> 2004;23(4):365-71	Zuvor beschrieben	Screening-Fragebogen Klinikpopulation Trockenes Auge
<b>*CANDEES</b> A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada (CANDEES) <sup>91</sup>	Doughty, Fonn, Richter, et al. <i>Optom Vis Sci</i> 1997;74(8):624-31	13 Fragen	Epidemiologie von Symptomen des Trockenen Auges in einer großen Zufallsstichprobe
<b>OSDI</b> The Ocular Surface Disease Index <sup>105</sup>	Schiffman, Christianson, Jacobsen, et al. <i>Arch Ophthalmol</i> 2000;118:615-21	Fragebogen mit 12 Fragen	Misst den Schweregrad des Trockenen Auges. Endpunkte in klinischen Prüfungen, Symptome, Funktionsprobleme und Umweltauslöser werden für die vergangene Woche erfragt
<b>OSDI and NEI-VFQ</b> comparison <sup>24</sup>	Vitale, Goodman, Reed, Smith. <i>Health Quality Life Outcomes</i> 2004,2:44	Vergleich vorhandener Fragebögen	In Sjögren-Population getestet
<b>IDEEL</b> Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye <sup>23</sup>	Rajagopalan, Abetz, Mertzanis, et al. <i>Value Health</i> 2005 Mar-Apr;8(2):168-74	3 Module (57 Fragen): 1. Tägliche Aktivitäten 2. Behandlungszufriedenheit 3. Belästigung durch Symptome	Epidemiologische und klinische Studien
<b>Salisbury Eye Evaluation</b> Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly <sup>106</sup>	Schein, Tielsch, Munoz B, et al. <i>Ophthalmology</i> 1997;104:1395-1401	Standardisierter Fragebogen mit 6 Fragen*	Populationsbasierte Prävalenzumfrage zum klinischen und subjektiven Nachweis des Trockenen Auges
<b>Salisbury Eye Evaluation</b> Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting <sup>107</sup>	Bandeem-Roche, Munoz, Tielsch, et al. <i>Ophthalmol Vis Sci</i> 1997;38(12):2469-75	Standardisierter Fragebogen mit 6 Fragen*	Populationsbasierte Prävalenzumfrage zum klinischen und subjektiven Nachweis des Trockenen Auges
<b>Dry Eye Epidemiology Projects (DEEP)</b> Sensitivity and specificity of a screening questionnaire for dry eye <sup>108</sup>	Oden, Liliensfeld, Lemp, et al. <i>Adv Exp Med Biol</i> 1998;438:807-20	19 Fragen	Screening
<b>Women's Health Study questionnaire</b> Prevalence of dry eye syndrome among US women <sup>7</sup>	Schaumberg, Sullivan, Buring, Sullivan. <i>Am J Ophthalmol</i> 2003 Aug;136(2):318-26	3 Fragen aus Originalfragebogen mit 14 Fragen	Women's Health Study/ Epidemiologische Studien
<b>National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ)</b> <sup>109</sup>	Mangione, Lee, Pitts, et al. <i>Arch Ophthalmol</i> 1998;116:1496-1504	Fragebogen mit 25 Fragen: 2 Unterskala-Fragen zu Augenschmerzen	Nützliches Hilfsmittel für Vergleiche auf Gruppenniveau der sehorientierten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der klinischen Forschung; nicht beeinflusst durch die Schwere der zugrundeliegenden Augenkrankheit, Einsatz bei multiplen okulären Manifestationen denkbar.
<b>Dry Eye Questionnaire (DEQ)</b> Habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity <sup>34</sup>	Begley, Chalmers, Abetz, et al. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> 2003 Nov;44(11):4753-61	21 Fragen zu Prävalenz, Häufigkeit, Schwere am Tag und Lästigkeit der Symptome	Epidemiologische und klinische Studien
<b>Dry Eye Questionnaire (DEQ)</b> Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye <sup>110</sup>	Begley, Caffery, Chalmers, et al. <i>Cornea</i> 2002;21(7):664-70	Wie oben	Wie oben

Die Tabelle 3 wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

**Tabelle 3.** Instrumente für Symptome und Lebensqualität (Fortsetzung)

Titel/Beschreibung/Literaturangabe	Autoren/Referenz	Fragebogen-Zusammenfassung	Beschreibung/Verwendung
<b>Contact Lens DEQ</b> Responses of contact lens wearers to a dry eye survey <sup>93</sup>	Begley, Caffery, Nichols, Chalmers. <i>Optom Vis Sci</i> 2000; 77(1): 40-6	13 Fragen	Screening-Fragebogen für Symptome des Trockenen Auges bei Kontaktlinsenträgern
<b>Melbourne Visual Impairment Project</b> The epidemiology of dry in Melbourne, Australia <sup>11</sup>	McCarty, Bansal, Livingston, et al. <i>Ophthalmology</i> 1998;105:1114-9	Selbstberichtete Symptome, die mit Hilfe eines von einem Interviewer präsentierten Fragebogens erfasst werden	Epidemiologische Studien
<b>National Eye Institute 42-Item Refractive Error Questionnaire</b> <sup>111</sup>	Hays, Mangione, Ellwein, et al. <i>Ophthalmology</i> 2003;110(12):2292-301	Fragebogen mit 42 Fragen: 4 verbundene Fragen: Augen schmerzen oder -beschwerden, Trockenheit, Tränen, Schmerzhaftigkeit oder Müdigkeit der Augen	Lebensqualität aufgrund von refraktivem Fehler
<b>Sicca/SS questionnaire</b> Validation of the Sicca symptoms inventory for clinical studies of Sjogren's syndrome <sup>112</sup>	Bowman, Booth, Platts, et al. Sjogren's Interest Group. <i>J Rheumatol</i> 2003;30(6):1259-66	Aufzeichnung von Symptomen und Anzeichen des Sjögren-Syndroms	Epidemiologische Studien für Sjögren-Syndrom
<b>Bjerrum questionnaire</b> Study Design and Study Populations <sup>113</sup>	Bjerrum. <i>Acta Ophthalmologica (Scand)</i> 2000:10-3	3-teiliger Fragebogen, der einen Augenteil mit 14 Fragen umfasst	Lebensqualität bei SS-DE, Diagnose des Trockenen Auges, Epidemiologie des SS
<b>Bjerrum questionnaire</b> Dry Eye Symptoms in patients and normals <sup>114</sup>	Bjerrum. <i>Acta Ophthalmologica (Scand)</i> 2000, 14-5.	Wie oben	Screening-Fragebogen
<b>Bjerrum questionnaire</b> Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation <sup>35</sup>	Bjerrum. <i>Acta Ophthalmol (Scand)</i> 1996;74:436-41	Tests für Trockenes Auge Fragebogen zu Augensymptomen (14 Fragen)	Untersuchung der Korrelation zwischen DE-Test und Antworten des Augensymptom-Fragebogens
<b>Utility assessment questionnaire</b> Utility assessment among pts with dry eye disease <sup>21</sup>	Schiffman, Walt, Jacobsen, et al. <i>Ophthalmology</i> 2003;110(7):1412-9	Beurteilung der Nützlichkeit	Beurteilung der Nützlichkeit
<b>Japanese dry eye awareness study</b> Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye <sup>115</sup>	Shimmura, Shimazaki, Tsubota. <i>Cornea</i> 1999; 18(4):408-11	30 Fragen zu Symptomen und Kenntnis des Trockenen Auges	Populationsbasierte Selbstdiagnose-Studie zur Beurteilung des öffentlichen Bewusstseins und der Symptome des Trockenen Auges
<b>Sicca/SLE questionnaire</b> Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus <sup>116</sup>	Jensen, Bergem, Gilboe, et al. <i>Oral Pathol Med</i> 1999;28:317-22	Fragebogen mit 6 Fragen zu Symptomen	Screening für DE-Symptome bei SLE-Patienten
<b>American-European Consensus Group</b> Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group <sup>117</sup>	Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. <i>Ann Rheum Dis</i> 2002;1:554-8	6 Fragenbereiche: Augensymptome; orale Symptome; Augenzeichen; Histopathologie; orale Anzeichen; Autoantikörper	Klärung der Klassifikation des primären und sekundären Sjögren-Syndroms und der Ausschlusskriterien
<b>The Eye Care Technology Forum Impacting Eye Care</b> <sup>118</sup>	Ellwein. <i>Ophthalmology</i> 1994;101:199-201	Themen: Standardisierung der klinischen Beurteilung	Beschluss über Änderung

5) Der Fragebogen muss 1 ODER 2 und 3 und 4 erfüllen.

Vierzehn Fragebögen wurden identifiziert, die diese Kriterien erfüllen:

- 1) McMonnies Dry Eye History Questionnaire (Nichols, McMonnies)<sup>103,104</sup>
- 2) Canada Dry Eye Epidemiology Study (CANDEES [Doughty])<sup>91</sup>
- 3) Ocular Surface Disease Index (OSDI [Schiffman])<sup>105</sup>
- 4) Salisbury Eye Evaluation (Schein, Bandeen-Roche)<sup>106,107</sup>
- 5) Dry Eye Epidemiology Projects (DEEP) Fragebogen (Oden)<sup>108</sup>
- 6) Women's Health Study Fragebogen (Schaumberg)<sup>7</sup>

7) National Eye Institute-Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ [Mangione])<sup>109</sup>

8) Dry Eye Questionnaire (DEQ [Begley et al])<sup>34,110</sup>

9) Contact Lens DEQ (Begley et al),<sup>93</sup>

10) Melbourne Visual Impairment Project (McCarty)<sup>11</sup>

11) NEI-Refractive Error Fragebogen<sup>111</sup>

12) Sicca Symptoms Inventory (Bowman)<sup>112</sup>

13) Bjerrum-Fragebogen<sup>35,113,114</sup>

14) Japanischer Fragebogen zur Erkennung des Trockenen Auges (Shimmura)<sup>115</sup>

Der IDEEL-Fragebogen (Impact of Dry Eye on Everyday Life) wurde in die Liste mit aufgenommen, nachdem er öffentlich zugänglich gemacht wurde.

Eine Reihe von Fragebögen wurde für eine detaillierte Prüfung ausgewählt; diese sind unten zusammengefasst. Anhang I, abrufbar auf [www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org), stellt zusätzliche Details zum McCarty-Syndrom-Fragebogen, Ocular Surface Disease Index (OSDI), Salisbury Eye Evaluation Fragebogen, IDEEL-Fragebogen (Impact of Dry Eye on Everyday Life) und dem McMonnies-Fragebogen bereit.

Während der Konferenz wurden die Stärken und Schwächen der vorhandenen Befragungen erörtert, und es wurde angemerkt, dass nur wenige Informationen über die einzelnen Befragungen vorlagen. Die Gruppe war sich einig, dass ein Satz mehrerer standardisierter, validierter Fragebögen für die Forschung und verschiedene andere Zwecke wünschenswert wären. Daten aus abgeschlossenen klinischen Prüfungen könnten verwendet werden, um bestehende Instrumente zu validieren, und die Fähigkeit, Instrumente zur Verwendung in klinischen Prüfungen und epidemiologischen Studien zu verbessern, zu maximieren.

### 1. Merkmale von Fragebögen zum Trockenen Auge

Die Instrumente unterschieden sich in Bezug auf Länge, Verwendungszweck, Testpopulation, Durchführungsmodus (selbst, Interview und telefonisch) und Grad der Validierung. Die gemeinsamen Elemente in (zwei oder mehr) Fragebögen waren Fragen zu: klinische oder sonstige DE-Diagnose; Häufigkeit und/oder Intensität der Symptome; Auswirkung der Symptome auf Aktivitäten des täglichen Lebens; Auswirkung von Umweltfaktoren auf Symptome; Vorliegen von Mundtrockenheit; Symptomen auf visuelle Aufgaben (z. B. Computerbenutzung); Auswirkung der Behandlung auf Symptome; Tragen von Kontaktlinsen; Medikamente; Allergien. Weniger häufig enthaltene Elemente waren Fragen zu: Verwendung von Tropfen, Arthritis, Schilddrüsenerkrankung, trockene Nase oder Vagina, emotionale Auslöser sowie die Gesamtbeurteilung durch den Patienten. Der Recallzeitraum war in den meisten Fragebögen nicht angegeben, aber er lag bei denen, wo ein solcher Zeitraum angegeben war, im Bereich von 1-2 Wochen. Es folgt eine Zusammenfassung der allgemeinen Merkmale von zehn Fragebögen:

#### a. McMonnies Dry Eye History Questionnaire

- 12 Elemente - die meisten mit Alternativfragen (Ja/Nein), gewichtete Auswertung
- Screening, in der Klinikpopulation von Patienten mit Trockenem Auge verwendet
- Beinhaltet Alter, Geschlecht, Tragen von Kontaktlinsen
- Frühere Diagnose eines Trockenem Auges, Auslöser (Umwelt, Schwimmen, Alkohol)
- Häufigkeit der Symptome: Trockenheit, Sandkorngefühl, Schmerzhaftigkeit, Rötung, Ermüdung (Antworten: *Nie, manchmal, oft, ständig*)
- Medikamente, Arthritis, Mundtrockenheit, Schilddrüsenstatus

#### b. Canadian Dry Eye Epidemiology Study (CANDEES)

- 13 Fragen: Alter, Geschlecht, Tragen von Kontaktlinsen und Auswirkung auf Symptome, Diagnose eines Trockenem Auges
- Epidemiologische Studie der Prävalenz von Symptomen

- Symptomhäufigkeit und -intensität, kombiniert (Antworten: *Gelegentlich und leicht, gelegentlich und mäßig, ständig und leicht, ständig und mäßig, schwer*)
- Medikamente, Tageszeit, Allergien, Mundtrockenheit, juckende/geschwollene/gerötete Augenlider

#### c. Ocular Surface Disease Index (OSDI)

- 12 Fragen: Sehfunktion (6); Augensymptome (3); Umweltauslöser (3)
- Häufigkeit mit 1-wöchigem Recallzeitraum (Antworten: *Nie, manchmal, die Hälfte der Zeit, die meiste Zeit, die ganze Zeit* [0-4])
- Auswertungsalgorithmus veröffentlicht: 100 = vollständige Behinderung; 0 = keine Behinderung
- Validiert in DE-Population und verwendet als Ergebnismaß in RCT

#### d. Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL)

- 3 Module (Alltagsaktivitäten, Behandlungszufriedenheit und Belästigung durch Symptome) mit insgesamt 57 Fragen
- 2-Wochen-Recallzeitraum
- 5-Punkte-Wertung zu Häufigkeit, Belästigung oder Einschränkung bei den meisten Fragen
- Tägliche Aktivitäten beinhalten Sehkraft, Umweltauslöser, emotionale Auslöser und Arbeit
- Validiert in DE-Population mit 210 Probanden mit unterschiedlichen DE-Schweregraden
- Fragebogen ist jetzt erhältlich bei MAPI Values, Boston, MA

#### e. Salisbury Eye Evaluation Questionnaire

- 6 Fragen: Häufigkeit der Symptome und 3 Anzeichen (Antworten: *Selten, manchmal, oft, die ganze Zeit*)  
Fühlen sich Ihre Augen jemals trocken an?  
Haben Sie ein Sandkorngefühl oder sandiges Gefühl in den Augen?  
Brennendes Gefühl?  
Gerötete, verkrustete Wimpern, die morgens verklebt sind
- Selbstberichtete populationsbasierte Prävalenzumfrage unter älteren Patienten in Bezug auf Anzeichen und Symptome
- Latente Klassenanalyse von Symptommustern
- Geringe Korrelationen mit Anzeichen eines Trockenem Auges

#### f. Dry Eye Epidemiology Project Questionnaire

- 19 Fragen: Behandlungen, Symptome, sonstiges
- Screening-Fragebogen (Telefoninterview)
- Verwendung von Augenduschen, Kompressen, Tropfen
- Häufigkeit der Symptome
- Juckend, wund, trocken, kratzig, Sandkorngefühl, brennend, gereizt, tränend, Photophobie, gerötet, verklebt, schmerzhaft (*Nie, manchmal, oft, ständig*)
- Mundtrockenheit, Augenallergien, Häufigkeit des Tragens von Kontaktlinsen, ärztliche Diagnose eines Trockenem Auges

**g. Women's Health Study Questionnaire**

- 3 Fragen (Antworten: *Ständig, oft, manchmal, nie*)  
Frühere klinische Diagnose eines Trockenen Auges—ja oder nein  
Wie oft fühlen sich Ihre Augen trocken an (nicht feucht genug)?  
Wie oft fühlen sich Ihre Augen gereizt an?
- Große populationsbasierte Prävalenzumfrage
- Falldefinition: Sowohl Trockenheit und Reizung, ständig oder oft
- Ähnliche Empfindlichkeit und Spezifität wie 14 Elemente, einschließlich: Sandkorngefühl oder sandiges Gefühl, brennende oder stechende Schmerzen, juckend, Lichtempfindlichkeit, Verschwommensehen, Ermüdung, Schmerzhaftigkeit, Kratzigkeit, Rötung, Klebrigkeit; schmerzhaftige, tränende Augen und geschwollene Augenlider
- Validiert gegen standardisierte klinische Untersuchung

**h. National Eye Institute-Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ)**

- 25 Fragen zu Häufigkeit und Schwere der Symptome und Auswirkung auf die Aktivitäten des täglichen Lebens
- Mehrere Bereiche: d. h. Nahsicht, allgemeine Gesundheit, soziale Probleme, Fernsicht...  
Wie oft wirken sich Schmerzen oder Beschwerden auf die Aktivitäten des täglichen Lebens aus (Antworten: *Die ganze Zeit, die meiste Zeit, manchmal, ein wenig, nie* [5-Punkte-Skala])  
—Wie viel Schmerzen (d. h. Brennen, Jucken, Schmerzhaftigkeit)? (Antworten: *Keine, leichte, mäßige, schwere, sehr schwere* [5-Punkte-Skala])
- Nicht entwickelt für Trockenes Auge; jedoch in mehreren Populationen mit Trockenem Auge getestet
- Hilfreich für Vergleiche der sehorientierten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Gruppenebene
- Kann bei mehreren Augenproblemen hilfreich sein

**i. Dry Eye Questionnaire (DEQ) und Contact Lens DEQ**

- 21 Fragen: einschließlich Tragen von Kontaktlinsen, Alter, Geschlecht
- Kategorische Skalen für Prävalenz, Häufigkeit, Schwere am Tag und Lästigkeit der Symptome an einem typischen Tag eines 10-Wochen-Recallzeitraums
- Häufigkeit und Intensität der Symptome: Komfort, Trockenheit, Verschwommensehen, Schmerzhaftigkeit und Reizung, Sandkorngefühl und kratziges Gefühl, Brennen und Stechen, Fremdkörpergefühl, Lichtempfindlichkeit, Jucken  
*Nie, selten, häufig, ständig*  
Tageszeit der Verschlechterung  
Auswirkung auf Aktivitäten des täglichen Lebens
- Medikamente, Allergien, Mund-, Nasen- oder vaginale Trockenheit, Behandlungen, Gesamtbeurteilung durch Patienten, Diagnose eines Trockenen Auges

**j. Melbourne, Australia, Visual Impairment Project Questionnaire**

Symptome von Beschwerden, Trockenheit, Fremdkörperempfindung, Jucken, Tränen und Photophobie wurden auf einer Skala von 0 bis 3 eingestuft (0 = keine Vorgeschichte, 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = schwer). Für jedes Symptom wurde eine Definition für leicht, mäßig und schwer zur Verfügung gestellt.

**2. Zusammenfassung**

Der Unterausschuss einigte sich auf mehrere Kennzeichen eines Fragebogens zum Trockenen Auge, die zu seiner Eignung zum Einsatz in epidemiologischen Studien und RCTs beitragen. Das Instrument muss „responsiv“ sein, d. h. es muss in der Lage sein, eine Veränderung der Symptome durch effektive Behandlung oder Krankheitsprogredienz zu erfassen und zu messen. Es sollte ausreichend empfindlich sein, um ein therapeutisches Ansprechen auf ein Medikament zu erfassen. Es muss reproduzierbar sein. Die erfassten Veränderungen müssen echt und nicht durch unzureichende Reproduzierbarkeit bedingt sein. Der Recallzeitraum sollte angegeben werden, da die Symptome im Zeitverlauf allgemein durch die Patienten integriert werden. Zum Beispiel: „Wie fühlen sich Ihre Augen jetzt an?“ gegenüber „Wie fühlten sich Ihre Augen im Durchschnitt in der letzten Woche an?“ Andere wichtige Punkte beinhalten die Fähigkeit, einen Schwellwert für die Krankheitsschwere als Einschlusskriterium zu setzen (Ceiling-Effekt und Floor-Effekt). Man kann sich dafür entscheiden, ein bestimmtes Instrument als Screening-Tool für eine Studien-Eignungsvisite und einen anderen Fragebogen bei der Baseline-Visite bzw. bei der Studienvisite für das primäre Studienergebnis zu verwenden. Bestimmte Elemente innerhalb des Instruments können geeigneter für das Screening sein, während andere auf die Behandlungseffekte reagieren und für die Wirksamkeitsanalyse relevanter sind. Wegen der Möglichkeit einer Verschlechterung von Symptomen des Trockenen Auges im Verlauf des Tages sollten Untersuchungen zum Trockenen Auge und Befragungen in klinischen Prüfungen zur gleichen Tageszeit durchgeführt werden.

Instrumente, welche auf die sehorientierte gesundheitsbezogene Lebensqualität abzielen, quantifizieren einen Aspekt des Trockenen Auges, der nicht auf andere Arten gemessen wird. Sowohl generische als auch krankheitsspezifische Instrumente stehen zur Verfügung; die Nutzenbewertung ist eine alternative Strategie. Die Gruppe empfahl die Aufnahme eines Elementes zur Sehfunktion in die Definition des Trockenen Auges—z. B. unterschiedliche Sehfähigkeit oder vorübergehendes Verschwommensehen—um den Einfluss der Trockenheit darauf zu erfassen und die Definition einer klinisch relevanten Situation zu unterstützen. Dies ist eine weitere Manifestation des Trockenen Auges, die sich von „irritativen“ Symptomen unterscheidet.

**3. Zukünftige Forschung**

Klinisch aussagekräftige Veränderungen bei Fragebogen-Scores müssen definiert werden. Wenn eine Verbesserung bei einem bestimmten Symptom eintritt, stellt sich dann auch eine Verbesserung der Fähigkeit zur Ausführung von allgemeinen

Alltagsaktivitäten oder der Sehfunktion ein?

Das Konzept des „schlimmsten“ Symptoms, das als das intensivste, häufigste oder lästigste Symptom definiert werden könnte, rechtfertigt weitere Untersuchungen.

Die Beziehung zwischen Häufigkeit und Schwere der Symptome eines Trockenen Auges muss besser verstanden werden, um eine klinisch aussagekräftige Veränderung der Symptome des Trockenen Auges zu identifizieren. In welchem Verhältnis stehen ein ständiges, jedoch schwaches irritatives Symptom und ein regelmäßig auftretender, schwerer, starker, jedoch seltener Schmerz? Obwohl Häufigkeit und Intensität der Symptome stark korrelieren, ist die Häufigkeit relevant für RCTs, weil es schwieriger sein würde, eine Veränderung bei einem seltenen jedoch schweren Symptom aufzuzeigen.

Die psychometrische Analyse bestehender Fragebogendaten aus interventionellen klinischen Prüfungen oder epidemiologischen Studien kann sich bei der Identifikation von bestimmten Parametern, Fragen oder Unterskalen, die möglicherweise empfindlicher oder geeigneter sind, als nützlich erweisen, um die therapeutischen Effekte verschiedener Behandlungsmodalitätstypen oder ein Trockenes Auge einer bestimmten Art bzw. Schwere aufzuzeigen. Die Zufriedenheit der Patienten mit Augengesundheit, Therapie und dem Eindruck der Verbesserung oder Verschlechterung im Zuge einer Behandlung könnte zur Verwendung in der klinischen Forschung untersucht werden.

Obwohl seit dem Dry Eye Workshop 1994/1995 bereits wichtige Fortschritte in Bezug auf die verfügbare Evidenz zur Epidemiologie des Trockenen Auges verzeichnet wurden, besteht weiterhin ein Bedarf an allgemein anerkannten diagnostischen Kriterien des Trockenen Auges für epidemiologische Studien, und eine Notwendigkeit der Durchführung dieser Studien in verschiedenen geografischen Populationen und mit verschiedenen Rassen und Ethnizitäten. Die Rolle der einzelnen DE-Fragebögen und der sehorientierten und allgemeinen Lebensqualitäts-Beurteilungstools muss immer noch geklärt werden. Während bestimmte Risikofaktoren, wie z. B. Alter, Geschlecht, Ernährungsfaktoren, refraktive Eingriffe etc., mit okulärer Morbidität beim Trockenen Auge assoziiert wurden, sind die Auswirkungen anderer Faktoren wie z. B. Zigarettenkonsum, Alkohol, Menopause, orale Kontrazeptiva und Schwangerschaft noch immer nicht klar, und in diesem Bereich sind weitere prospektive Untersuchungen erforderlich.

### III. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Es ist erforderlich, einen Konsensus über angemessene diagnostische Kriterien für das Trockene Auge für epidemiologische Studien zu schaffen. Die Rolle der subjektiven Beurteilung bzw. einer sehorientierten und allgemeinen Lebensqualitätsbeurteilung kann geklärt werden. Mehr Inzidenzstudien sind erforderlich, und epidemiologische Studien sollten erweitert werden, um weitere geografische Regionen und mehr Rassen und Ethnizitäten zu berücksichtigen. Einige modifizierbare Risikofaktoren wurden für das Trockene Auge identifiziert, und die im Hinblick darauf resultierende öffentliche Aufklärung sollte zur Verbesserung der Augen- und auch allgemeinen Gesundheit führen, während weitere prospektive Untersuchungen erforderlich sind, um

andere Risikofaktoren herauszuarbeiten.

Detaillierte Vorlagen von Fragebögen sind abrufbar unter: [www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org).

### LITERATUR

- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995;21:221-32
- Miyawaki S, Nishiyama S. [Classification criteria for Sjogren's syndrome-sensitivity and specificity of criteria of the Japanese Ministry of Health and Welfare (1977) and criteria of European community (1993)]. *Nippon Rinsho* 1995;53:2371-5
- Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med* 1999;159:1359-63
- Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-8
- Munoz B, West SK, Rubin GS, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol* 2000;118:819-25
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8
- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
- Christen WG, Manson JE, Glynn RJ, et al. Low-dose aspirin and risk of cataract and subtypes in a randomized trial of US physicians. *Ophthalmic Epidemiol* 1998;5:133-42
- Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II—a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000;10:125-34
- Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:229-32
- McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9
- Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:1096-101
- Lee AJ, Lee J, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1347-51
- Miljanovic B, Dana MR, Sullivan DA, Schaumberg DA. Prevalence and risk factors for dry eye syndrome among older men in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 (ARVO abstract)
- Ellwein LB, Urato CJ. Use of eye care and associated charges among the Medicare population:1991-1998. *Arch Ophthalmol* 2002;120:804-11
- Yazdani C, McLaughlin T, Smeeding JE, Walt J. Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population. *Clin Ther* 2001;23:1672-82
- Reddy P, Grad O, et al. The economic burden of dry eye: a conceptual framework and preliminary assessment. *Cornea* 2004;23:751-61
- Mertzani P, Abetz L, Rajagopalan K, et al. The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a US normative sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:46-50
- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
- Brown MM, Brown GC. Utility assessment and dry eye disease. *Ophthalmology* 2004;111:852-3; author reply, 853
- Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, et al. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2003;110:1412-9
- Gulati A, Sullivan R, Buring JE, et al. Validation and repeatability of a short questionnaire for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;142:125-31
- Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2007;143:409-15. Epub 107 Jan 2.
- Rajagopalan K, Abetz L, Mertzani P, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health* 2005;8:168-74
- Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjogren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:44
- Thomas E, Hay EM, et al. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998;37:1069-76
- Sullivan BD, Cermak JM, Sullivan RM, et al. Correlations between nutrient intake and the polar lipid profiles of meibomian gland secretions in women with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:441-8

27. Sutcliffe N, Stoll T, Pyke S, Isenberg DA. Functional disability and end organ damage in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and Sjogren's syndrome (SS), and primary SS. *J Rheumatol* 1998;25:63-8
28. Strombeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, et al. Health-related quality of life in primary Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scand J Rheumatol* 2000;29:20-8
29. Bjerrum K, Prause JU. Primary Sjogren's syndrome: a subjective description of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:283-8
30. Godaert GL, Hartkamp A, Geenen R, et al. Fatigue in daily life in patients with primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:320-6
31. Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjogren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome? *Ann Rheum Dis* 2000;59: 875-8
32. Stevenson HA, Jones ME, Rostrom JL, et al. UK patients with primary Sjogren's syndrome are at increased risk from clinical depression. *Gerodontology* 2004;21:141-5
33. Valtysdottir ST, Gudbjornsson B, Lindtqvist U, et al. Anxiety and depression in patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:165-9
34. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-61
35. Bjerrum KB. Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74 436-41
36. Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133:181-6
37. Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4117-23
38. Montes-Mico R, Caliz A, Alio JL. Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients. *J Refract Surg* 2004;20:243-7
39. Thibos LN, Hong X. Clinical applications of the Shack-Hartmann aberrometer. *Optom Vis Sci* 1999;76:817-25
40. Lin YY, Carrel H, Wang IJ, et al. Effect of tear film break-up on higher order aberrations of the anterior cornea in normal, dry, and post-LASIK eyes. *J Refract Surg* 2005;21:S525-S529
41. Ishida R, Kojima T, Dogru M, et al. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 2005;139:253-8
42. Nilforoushan MR, Laskany RA, Speaker MG. Effect of artificial tears on visual acuity. *Am J Ophthalmol* 2005;140: 830-5
43. Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106:939-43
44. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4
45. Nichols J J, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1319-28
46. Albiez JM, Lenton LN, McLennan SB. Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:675-84
47. Albiez JM, Lenton LM, McLennan SG. Dry eye after LASIK: comparison of outcomes for Asian and Caucasian eyes. *Clin Exp Optom* 2005;88:89-96
48. Jones RR, Maguire LJ. Corneal complications after cataract surgery in patients with rheumatoid arthritis. *Cornea* 1992;11:148-50
49. Ram J, Sharma A, Pandav SS, et al. Cataract surgery in patients with dry eyes. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:1119-24
50. Ram J, Gupta A, Brar G, et al. Outcomes of phacoemulsification in patients with dry eye. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:1386-9
51. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114-9
52. Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, et al. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82: 887-93
53. Hovanesian JA, Shah SS, et al. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:577-84
54. Zegans ME, Anninger W, Chapman C, Gordon SR. Ocular manifestations of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13: 423-7
55. Sommer A. Vitamin A deficiency and the global response. *Forum Nutr* 2003;56:33-5
56. Lee WB, Hamilton SM, et al. Ocular complications of hypovitaminosis A after bariatric surgery. *Ophthalmology* 2005;112:1031-4
57. Jaworowski S, Drabkin E, Rozenman Y. Xerophthalmia and undiagnosed eating disorder. *Psychosomatics* 2002;43(6): 506-7.
58. Colev MH, Engel H, Mayers M, et al. Vegan diet and vitamin A deficiency. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:107-9
59. Kaiserman IN, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139: 498-503
60. Chronister CL. Review of external ocular disease associated with aids and HIV infection. *Optom Vis Sci* 1996;73:225-30
61. Merle HD, Smaadja D, Le Hoang P, et al. Ocular manifestations in patients with HTLV-I associated infection—a clinical study of 93 cases. *Jpn J Ophthalmol* 1996;40:260-70
62. Aragona P, Cannavo SP, Boragia F, Guarneri F. Utility of studying the ocular surface in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152:576-8
63. Ozdemir M, Ozdemir G, Sasmaz S, Arican O. Ocular surface disorders and tear function changes in nodulo-cystic acne. *J Dermatol* 2005;32:174-8
64. Hom M, De Land P. Prevalence and severity of symptomatic dry eyes in Hispanics. *Optom Vis Sci* 2005;82:206-8
65. Thomas O, Mahe M, Campion L, et al. Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:125-31
66. Bray LC, Carey PJ, Proctor SJ, et al. Ocular complications of bone marrow transplantation. *Br J Ophthalmol* 1991;75:611-4
67. Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2003;22(7 Suppl):S19-S27
68. Suh DW, Ruttum MS, Stuckenschneider BJ, et al. Ocular findings after bone marrow transplantation in a pediatric population. *Ophthalmology* 1999;106:1564-70
69. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 1286-92
70. Sullivan BD, Evans JE, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1689-99
71. Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003;22:516-21
72. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen-deficient? *J Rheumatol* 2003;30:2413-9
73. Smith JA, Vitale S, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004;122:151-6
74. Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, et al. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:4866-73
75. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4874-82
76. Sullivan DA. Androgen deficiency and dry eye syndromes. *Arch Soc Exp Ophthalmol* 2004;79:49-50
77. Connor CG, Flockencier LL, Hall CW. The influence of gender on the ocular surface. *J Am Optom Assoc* 1999;70:182-6
78. Brennan MT, Sankar V, Leakan RA, et al. Sex steroid hormones in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2003 Jun;30:1267-71
79. Schechter JE, Pidgeon M, Chang D, et al. Potential role of disrupted lacrimal acinar cells in dry eye during pregnancy. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):153-7.
80. Cermak JM, Papas AS, Sullivan RM, et al. Nutrient intake in women with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:328-34
81. Sullivan RM, Cermak JM, Papas AS, et al. Economic and quality of life impact of dry eye symptoms in women with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1183-8
82. Skyberg K, Skulberg KR, et al. Symptoms prevalence among office employees and associations to building characteristics. *Indoor Air* 2003;13:246-52
83. Wolkoff P, Nojgaard JK, Troiano P, Piccoli B. Eye complaints in the office environment: precorneal tear film integrity influenced by eye blinking efficiency. *Occup Environ Med* 2005;62:4-12
84. McCulley J P, Aronowicz JD, et al. Correlations in a change in aqueous tear evaporation with a change in relative humidity and the impact. *Am J Ophthalmol* 2006;141:758-60
85. Lindgren T, Andersson K, Dammstrom BG, Norback D. Ocular, nasal, dermal and general symptoms among commercial airline crews. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75:475-83
86. Sato M, Fukayo S, Yano E. Adverse environmental health effects of ultra-low relative humidity indoor air. *J Occup Health* 2003;45:133-6
87. Nakaishi H, Yamada Y. Abnormal tear dynamics and symptoms of eyestrain in operators of visual display terminals. *Occup Environ Med* 1999;56:6-9
88. Blehm CS, Vishnu S, Khattak A, et al. Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol* 2005;50:253-62
89. Farris RL. The dry eye: its mechanisms and therapy, with evidence that contact lens is a cause. *CLAO J* 1986;12:234-46



## DEWS EPIDEMIOLOGIE

90. Brennan NA, Efron N. Symptomatology of HEMA contact lens wear. *Optom Vis Sci* 1989;66:834-8
91. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74:624-31
92. Vajdic C, Holden BA, et al. The frequency of ocular symptoms during spectacle and daily soft and rigid contact lens wear. *Optom Vis Sci* 1999;76:705-11
93. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, Chalmers R. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci* 2000;77:40-6
94. Pritchard N, Fonn D, Brazeau D. Discontinuation of contact lens wear: a survey. *Int Contact Lens Clin* 1999;26:157-62
95. Richdale K, Sinnott LT, Skadahl E, Nichols JJ. Frequency of and factors associated with contact lens dissatisfaction and discontinuation. *Cornea* 2007;26:168-74108. Oden NL, Lilienfeld DE, Lemp MA, et al. Sensitivity and specificity of a screening questionnaire for dry eye. *Adv Exp*
96. Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y, Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2001;132:1-7
97. Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1082-7
98. Hammond MD, Madigan WP Jr, Bower KS. Refractive surgery in the United States Army, 2000-2003. *Ophthalmology* 2005;112:184-90
99. Battat L, Macri A, Dursum D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108:1230-5
100. De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. *Am J Ophthalmol* 2006;141:438-45
101. Rajan MS, Jaycock P, et al. A long-term study of photorefractive keratectomy; 12-year follow-up. *Ophthalmology* 2004;111:1813-24
102. Benitez-del-Castillo J M, del Rio T, Iradier T, et al. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2001;20:30-2
103. McMonnies CW. Key questions in a dry eye history. *J Am Optometric Assn* 1986;57:512-7
104. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The reliability and validity of McMonnies Dry Eye Index. *Cornea* 2004;23:365-71
105. Schiffman R, Christianson D, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
106. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relationship between signs and symptoms of dry eye in the elderly: a population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104:1395-1401
107. Bandeen-Roche K, Munoz B, Tielsch JM, et al. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2469-77
108. Oden NL, Lilienfeld DE, Lemp MA, et al. Sensitivity and specificity of a screening questionnaire for dry eye. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:807-20 *Med Biol* 1998;438:807-20
109. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, et al. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). *Arch Ophthalmol* 1998;116:1496-1504
110. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL; Dry Eye Investigation (DREI) Study Group. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21:664-70
111. Hays RD, Mangione CM, Ellwein L, et al. Psychometric properties of the NEI-Refractive Error Quality of Life instrument. *Ophthalmology* 2003;110:2292-301
112. Bowman SJ, Booth DA, Platts RG, et al, UK Sjogren's Interest Group. Validation of the Sicca Symptoms Inventory for clinical studies of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2003;30:1259-66
113. Bjerrum K. Dry eye symptoms in patients and normals. *Acta Ophthalmol (Scand)* 2000;14-15
114. Bjerrum K. Study design and study populations. *Acta Ophthalmol (Scand)* 2000:10-13
115. Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea* 1999;18:408-11
116. Jensen JL, Bergem HO, Gilboe IM, et al. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *J Oral Pathol Med* 1999;28:317-22
117. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;1:554-8
118. Ellwein L. The Eye Care Technology Forum Impacting Eye Care. *Ophthalmology* 1994;101:199-201