

DEWS Management und Therapie

Management und Therapie des Trockenen Auges: *Bericht des „Management and Therapy Subcommittee, des International Dry Eye WorkShop (2007)*

ZUSAMMENFASSUNG Die Mitglieder des Management and Therapy Subcommittee betrachteten die aktuellen Therapien des Trockenen Auges. Jedes Mitglied verfasste eine kurze, evidenzbasierte Übersicht über einen ihm zugeteilten Aspekt dieses Themas. Die Abfassung des endgültigen Berichts folgte der Überprüfung durch alle Subkomiteemitglieder und alle Mitglieder des Dry Eye WorkShop und setzte deren Konsens voraus. Das Subkomitee führte eine Literaturrecherche durch und prüfte darüber hinaus die „Preferred Practice Patterns“ der American Academy of Ophthalmology und die Daten des Delphi Panels der International Task Force (ITF) über das Trockene Auge. Das Subkomitee zog den Ansatz der ITF vor, die Empfehlungen zur Behandlung auf der Basis der Schwere der Krankheit gab. Die Empfehlungen des Subkomitees basieren auf einer Modifikation der ITF-Skala zur Auswertung der Krankheitsschwere. Es wurden Behandlungen aus einer Gruppe von Therapien ausgewählt, für die der Nachweis eines therapeutischen Effekts besteht.

SCHLÜSSELWÖRTER DEWS, Trockenes Auge, Dry Eye WorkShop, Management, Therapie

Zur Veröffentlichung angenommen im Januar 2007.

Mitglieder des Subkomitees für Management und Therapie: **Stephen C. Pflugfelder, MD (Chair)**; Gerd Geerling, MD; Shigero Kinoshita, MD; Michael A. Lemp, MD; James McCulley, MD; Daniel Nelson, MD; Gary N. Novack, PhD; Jun Shimazaki, MD; Clive Wilson, PhD.

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

Kein Nachdruck verfügbar. Die Artikel sind unter www.tearfilm.org abrufbar.

Ansprechpartner in Verbindung mit diesem Kapitel: Stephen C. Pflugfelder MD, Ophthalmology-Ocular Surf Ctr, Cullen Eye Institute, 6565 Fannin Street NC 205, Houston, TX 77030, USA. Tel.: 713-798-4732. Fax: 713-798-1457. E-Mail: stevenp@bcm.tmc.edu

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (Keine Autorenauflistung). Management und Therapie des Trockenen Auges: Bericht des Management and Therapy Subcommittee des International Dry Eye WorkShop (2007). 2007;5(2):163-178.

I. EINLEITUNG

Dieser Bericht fasst die Management- und Therapiemöglichkeiten für die Behandlung des Trockenen Auges zusammen. Der Evidenzgrad für unterstützende Literaturdaten wird gemäß den modifizierten „Preferred Practices Guidelines“ der American Academy of Ophthalmology (Tabelle 1) bestimmt.

II. ZIELE DES MANAGEMENT AND THERAPY SUBCOMITTEE

Die Ziele dieses Komitees waren die Identifikation geeigneter therapeutischer Methoden für das Management des Trockenen Auges und eine auf evidenzbasierter Literaturlauswertung beruhende Empfehlung einer Reihenfolge oder Strategie für deren Applikation.

Die Auswertung der Qualität der Literaturevidenz erfolgte nach einer Modifikation des Schemas, das in der Serie „Preferred Practice Patterns“ der American Academy of Ophthalmology benutzt wurde. Wenn möglich, wurden vollständige, peer-

Tabelle 1. Schema zur Beurteilung des Evidenzgrads

Klinische Studien

Stufe 1. Beweismaterial aus mindestens einer regelrecht durchgeführten, gut konzeptionierten, randomisierten und kontrollierten Studie oder Beweismaterial aus gut konzeptionierten Studien mit rigorosen statistischen Methoden.

Stufe 2. Beweismaterial aus: einer gut konzeptionierten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung, einer gut konzeptionierten, analytischen Kohorten- oder Fall-Kontrollstudie, vorzugsweise aus einem oder mehreren Studienzentren, oder einer gut konzeptionierten Studie, die eine rigorosere statistische Analyse erlaubt.

Stufe 3. Beweismaterial aus: beschreibenden Studien, Fallberichten, Berichten von Expertengremien, Gutachten.

Studien aus der Grundlagenforschung

Stufe 1. Professionell durchgeführte Studien, die mit Hilfe geeigneter Kontrollen eine Hypothese bestätigen und in einflussreichen Zeitschriften publiziert wurden.

Stufe 2. Vorläufige oder teilweise veröffentlichte Studie.

Stufe 3. Zusammenfassungen von Tagungen und unveröffentlichte Präsentationen.

Dieses System zur Beurteilung des Evidenzgrads basiert auf dem von der American Academy of Ophthalmology in der Serie „Preferred Practice Patterns“ verwendeten System.

INHALT

- I. Einleitung
- II. Ziele des Management and Therapy Subcommittee
- III. Beurteilung gegenwärtiger Therapien des Trockenen Auges
 - A. Tränenersatzmittel: Gleitmittel
 - 1. Allgemeine Eigenschaften und Effekte
 - 2. Konservierungsmittel
 - 3. Elektrolytzusammensetzung
 - 4. Osmolarität
 - 5. Viskositätsmittel
 - 6. Zusammenfassung
 - B. Tränenretention
 - 1. Punctum-Verschluss
 - a. Überlegung
 - b. Arten
 - c. Klinische Studien
 - d. Indikationen und Kontraindikationen
 - e. Komplikationen
 - f. Zusammenfassung
 - 2. Feuchtigkeitserhaltende Brillen
 - 3. Kontaktlinsen
 - C. Tränenstimulation: Sekretagoga
 - D. Biologische Tränenersatzmittel
 - 1. Serum
 - 2. Speicheldrüsen-Autotransplantation
 - E. Antiinflammatorische Therapie
 - 1. Cyclosporin
 - 2. Kortikosteroide
 - a. Klinische Studien
 - b. Grundlagenforschung
 - 3. Tetracycline
 - a. Eigenschaften von Tetracyclinen und ihren Derivaten
 - 1) Antibakterielle Eigenschaften
 - 2) Antiinflammatorische Eigenschaften
 - 3) Antiangiogene Eigenschaften
 - b. Klinische Anwendungen von Tetracyclin
 - 1) Acne Rosacea
 - 2) Chronische posteriore Blepharitis: Meibomitis, Meibom-Dysfunktion
 - 3) Dosierung und Sicherheit
 - F. Essentielle Fettsäuren
 - G. Umweltstrategien
- IV. Behandlungsempfehlungen
- V. Unbeantwortete Fragen und Zukunftsrichtungen

reviewed Publikationen, keine Zusammenfassungen, verwendet. Der Bericht wurde von allen Subkomiteemitgliedern und allen Mitgliedern des Dry Eye WorkShop überprüft. Die Subkomiteemitglieder diskutierten die Kommentare und vorgeschlagenen Korrekturen und arbeiteten diese in den Bericht ein, sofern dies mit dem Konsens vereinbar war.

III. BEURTEILUNG GEGENWÄRTIGER THERAPIEN DES TROCKENEN AUGES**A. Tränenersatz: Gleitmittel****1. Allgemeine Eigenschaften und Effekte**

Der Begriff „Künstliche Tränen“ ist eine Fehlbezeichnung für die meisten derart bezeichneten Produkte, da sie die Zusammensetzung der menschlichen Tränenflüssigkeit nicht widerspiegeln. Die meisten sind Gleitmittel, obwohl einige neuere Formulierungen in der Elektrolytzusammensetzung der menschlichen Tränenflüssigkeit ähnlich sind (Thera Tears® [Advanced Vision Research, Woburn, MA]).^{1,2} Die zur Zeit in den Vereinigten Staaten erhältlichen Gleitmittel zur Anwendung am Auge wurden auf der Basis der US Food and Drug Administration (FDA)-Monographie für Over-The-Counter (OTC)-Produkte (frei verkäufliche Produkte) (21 CFR 349) zugelassen. Diese Zulassung beruht nicht auf einer klinischen Wirksamkeit. Die Monographie spezifiziert zulässige aktive Inhaltsstoffe (z. B. Demulcentia, Emulgatoren, oberflächenaktive Stoffe und Viskositätsmittel) und deren Konzentrationen, enthält aber bezüglich inaktiver Zusätze und Verdünnungsparameter nur begrenzte Informationen. Bestimmte inaktive Inhaltsstoffe, die in den USA in Tränenersatzmitteln enthalten sind (z. B. Rizinusöl in Endura™ [Allergan, Inc., Irvine, CA] und Guar in Systane® [Alcon, Ft Worth, TX]), sind in der Monographie nicht aufgeführt.

Der Nachweis, dass ein bestimmter Inhaltsstoff eines Gleitmittels zur Anwendung am Auge einen Wirkstoff darstellt, ist schwierig. Falls ein Wirkstoff enthalten ist, so stellt dieser entweder die Grundlage der Tränenersatzflüssigkeit (Polymer) dar oder das Viskositätsmittel, was sich jedoch als schwer nachweisbar erwiesen hat. Der Grund dafür liegt entweder darin, dass die Effekte oder Unterschiede in klinischen Studien mit den derzeit verfügbaren klinischen Tests nicht erfassbar sind oder dass die gegenwärtig verfügbaren Substanzen über den Gleitmitteleffekt hinaus keine erkennbare klinische Aktivität aufweisen. Obwohl manche Tränenersatzmittel im Bezug auf die Linderung von Reizsymptomen und die Reduzierung der Augenoberflächenfärbung bei Kopf-an-Kopf-Vergleichen erfolgreicher waren als andere, liegen keine groß angelegten verblindeten klinischen Vergleichsstudien vor, in denen die breite Vielfalt von Gleitmitteln zur Anwendung am Auge ausgewertet wird.

Welchen klinischen Effekt haben Gleitmittel zur Verwendung am Auge oder Tränenersatzmittel? Dienen sie als Gleitmittel? Ersetzen sie fehlende Komponenten der Tränenflüssigkeit? Reduzieren sie eine erhöhte Osmolarität des Tränenfilms oder verdünnen bzw. waschen sie inflammatorische oder entzündungsinduzierende Stoffe aus? Ist es möglich, dass sie in bestimmten Situationen sogar essentielle Substanzen aus normalen menschlichen Tränen auswaschen? Diese Fragen müssen in der Zukunft im Rahmen empfindlicherer klinischer Tests zur Erfassung von Veränderungen der Augenoberfläche beantwortet werden.

Die Behandlung von Patienten mit Trockenem Auge (TA) verfolgt zwei Hauptziele: die Verbesserung des Augenkomforts und der Lebensqualität des Patienten sowie die Wiederherstellung des normalen homöostatischen

Gleichgewichts der Augenoberfläche und des Tränenfilms. Obwohl Symptome selten eliminiert werden können, sind oft Verbesserungen möglich, die eine höhere Lebensqualität schaffen. Der Nachweis, dass topische Gleitmittel die Augenoberfläche und die das Trockene Auge begleitenden Tränenfilmabnormalitäten verbessern, ist schwieriger zu erbringen. In den meisten klinischen Studien können zwischen Symptomen und klinischen Ergebnissen keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden.³⁻⁵ So ist es nicht ungewöhnlich, wenn bei einem Trockenen Auge mit nur leichten Symptomen eine signifikante Bengalrosafärbung beobachtet wird. Symptome und Anzeichen des Trockenen Auges werden so lange bestehen, bis Wirkstoffe entwickelt werden, die das normale homöostatische Gleichgewicht der Augenoberfläche und des Tränenfilms erneut herstellen.

Okulare Gleitmittel sind gewöhnlich hypotonische oder isotonische gepufferte Lösungen, die Elektrolyte, oberflächenaktive Stoffe und unterschiedliche Viskositätsmittel enthalten. Das ideale künstliche Gleitmittel sollte frei von Konservierungsmitteln sein, Kalium, Bicarbonat und weitere Elektrolyte sowie ein Polymersystem zur Erhöhung der Retentionszeit enthalten.^{1,6-8} Bei den physikalischen Eigenschaften ist ein neutraler oder schwach alkalischer pH-Wert anzustreben. Die gemessene Osmolarität bei Tränenersatzmitteln lag im Bereich von 181 bis 354 mOsm/L.⁹ Die Hauptvariablen bei der Formulierung von Gleitmitteln zur Anwendung am Auge sind die Konzentration und Wahl von Elektrolyten, die Osmolarität und Art des Viskositäts-/Polymersystems, die Anwesenheit oder Abwesenheit sowie die Art eines eventuell anwesenden Konservierungsmittels.

2. Konservierungsmittel

Der bislang bedeutsamste Vorstoß in der Behandlung des Trockenen Auges war die Eliminierung von Konservierungsstoffen wie Benzalkoniumchlorid (**BAK**) aus OTC-Gleitmitteln. Aufgrund des Kontaminierungsrisikos von Mehrfachdosispräparaten enthalten die meisten entweder ein Konservierungsmittel oder minimieren die Kontamination auf andere Weise. Die FDA macht zur Auflage, dass Mehrfachdosis-Tränenersatzmittel zur Vermeidung einer mikrobiellen Kontamination Konservierungsmittel enthalten.¹⁰ Für Einzeldosisbehälter, die nach einmaligem Gebrauch verworfen werden, sind keine Konservierungsmittel vorgeschrieben. Die weitverbreitete Verfügbarkeit nicht-konservierter Formulierungen erlaubt Patienten die häufigere Applikation von Gleitmitteln, ohne mit den toxischen Effekten von Konservierungsmitteln rechnen zu müssen. Für Patienten mit einem mäßig bis schweren Trockenen Auge ist die Abwesenheit von Konservierungsmitteln wichtiger als das jeweilige in okularen Gleitmitteln verwendete Polymer. Die mit Trockenem Auge assoziierte Augenoberflächenentzündung wird durch konservierte Gleitmittel noch verschlimmert; nicht-konservierte Lösungen können jedoch an sich keine Wirkung auf die bei Trockenem Auge beobachtete Oberflächenentzündung und das pathologisch veränderte Epithel haben.¹¹

Benzalkoniumchlorid ist in topischen Augenpräparaten und Gleitmitteln das am häufigsten verwendete Konservierungsmittel. Seine toxischen Effekte auf das Epithel sind bekannt.¹²⁻¹⁷ Die Toxizität von BAK ist eine

Funktion der Konzentration, der Dosierungshäufigkeit, der Stärke und Menge der Tränensekretion sowie der Schwere der Augenoberflächenerkrankung. Mit BAK konservierte Tropfen werden von Patienten mit leichten Fällen von Trockenem Auge gewöhnlich gut vertragen, wenn sie 4-6 mal täglich oder weniger oft appliziert werden. Bei Patienten mit mäßigen bis schweren Fällen von Trockenem Auge ist das Toxizitätspotenzial aufgrund der verminderten Tränensekretion sowie des geringeren Tränenumsatzes hoch.¹⁷ Einige Patienten benutzen möglicherweise andere topische Präparate, die BAK enthalten (z. B. Glaukommedikationen) und erhöhen dadurch ihre Exposition gegenüber den toxischen Effekten von BAK noch weiter. Weiterhin besteht ein Toxizitätspotenzial immer dann, wenn Patienten übermäßigen Gebrauch von BAK-haltigen frei verkäuflichen (OTC) Produkten wie Vasokonstriktoren machen.

BAK kann das Epithel von Hornhaut und Bindehaut schädigen. Dabei werden sowohl Zell-Zell-Verbindungen, Zellform und Mikrovilli angegriffen. Dies kann letztendlich zur Zellnekrose unter Ablösung von 1-2 Epithelzellschichten führen.¹⁷ Nicht-konservierte Formulierungen sind unbedingt erforderlich, wenn schwere Fälle von Trockenem Auge mit gleichzeitiger Oberflächenerkrankung und stark verminderter Tränensekretion vorliegen oder wenn Patienten mehrere konservierte topische Medikationen für chronische Augenkrankheiten benutzen. Bei schweren Fällen des Trockenen Auges, stark reduzierter Tränensekretion und Punctum-Verschluss besteht ein besonders hohes Risiko der Konservierungsmitteltoxizität. Bei diesen Patienten kann der eingetragene Wirkstoff nicht ausgewaschen werden; wenn der Arzt dieses Risikos nicht erkennt, werden konservierte Tropfen möglicherweise mit großer Häufigkeit appliziert.

Ein weiterer in OTC-Formulierungen enthaltener Zusatzstoff ist Dinatrium-(**EDTA**). Es steigert den Konservierungseffekt von BAK und anderen Konservierungsmitteln, ist aber allein zur Konservierung nicht ausreichend. Wird es nicht-konservierten Lösungen zugesetzt, kann es in geöffneten Einzeldosisfläschchen möglicherweise eine mikrobielle Kontamination einschränken. Obwohl bei Verwendung von EDTA eine niedrigere Konservierungsstoff-Konzentration möglicherweise ausreichend ist, kann EDTA selbst für das Epithel der Augenoberfläche toxisch sein. In einer Studie zum Vergleich der beiden konservierungsmittelfreien Lösungen, Hypotears PF® (Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ), die EDTA enthält, und Refresh® (Allergan, Inc., Irvine, CA) ohne EDTA, wurden für beide Formulierungen identische Sicherheitsprofile nachgewiesen. Am Hornhautepithel des Kaninchens wurde nicht die geringste Toxizität festgestellt.¹⁸ Andere Studien beschreiben, dass EDTA-haltige Präparate die Permeabilität des Hornhautepithels erhöhen.^{19,20} Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass EDTA-haltige Präparate bei Patienten mit schweren Fällen des Trockenen Auges die Reizung verstärken.

Nicht-konservierte Tränenersatzmittel in Einzeldosis-Behältnissen sind in der Herstellung kostspieliger, für den Patienten in der Anschaffung teurer und im Gebrauch weniger praktisch als in Augentropfenflaschen abgepackte Gleitmittel. Aus diesen Gründen wurden wiederverschließbare Einzeldosis-Behältnisse (z. B. Refresh Free [Allergan Inc.,

Irvine, CA]; Tears Natural Free® [Alcon, Fort Worth, TX] auf den Markt gebracht. Weniger toxische Substanzen wie Polyquad (Polyquaternium-1), Natriumchlorit (Purite®) und Natriumperborat wurden als Konservierungsmittel eingeführt, um die Verwendung von Mehrfachdosis-Flaschen zu ermöglichen und die bekannte Toxizität BAK-haltiger Lösungen zu vermeiden.^{21,22} Die „verschwindenden“ Konservierungsmittel wurden Natriumperborat und Natriumchlorid (TheraTears® [Advanced Vision Research, Woburn, MA], Genteal® [Novartis, East Hanover, NJ], und Refresh Tears® [Allergan Inc., Irvine, CA]).

Natriumchlorit zerfällt in Chloridionen und Wasser, sobald es der Applikation UV-Licht ausgesetzt wird. Natriumperborat zerfällt bei Kontakt mit dem Tränenfilm in Wasser und Sauerstoff. Bei Patienten mit schweren Fällen des Trockenen Auges kann es sein, dass selbst diese zerfallenden Konservierungsmittel sich aufgrund des reduzierten Tränenvolumens nicht vollständig zersetzen und Reizungen verursachen. Patienten bevorzugen in Flaschen abgefüllte Präparate sowohl aus Kostengründen wie auch aus Gründen der Praktikabilität. Das ideale Gleitmittel würde in einer gebrauchsfreundlichen Mehrfachdosis-Flasche geliefert, die ein Konservierungsmittel enthält, das sich vollständig zersetzt, bevor es mit dem Tränenfilm in Kontakt kommt oder das weder toxisch noch reizend ist und dessen Sterilität selbst bei häufigem Gebrauch erhalten bleibt. Bislang wurde ein einziges derartiges Produkt, das frei von Konservierungsmitteln und zum Mehrfachgebrauch bestimmt ist, auf den Markt gebracht (Visine Pure-Tears® [Pf, Inc, NJ]).

Augensalben und -gele werden ebenfalls zur Behandlung des Trockenen Auges eingesetzt. Zur Salbenherstellung wird eine spezifische Mischung aus Mineralöl und Vaseline verwendet. Einige Salben enthalten Lanolin, das die Augen reizen und die korneale Wundheilung verzögern kann.²³ Personen, die auf Wolle empfindlich reagieren, können gegenüber Lanolin ähnlich empfindlich reagieren.²³ Einige Salben enthalten Paraben als Konservierungsstoff. Diese Salben werden jedoch von Patienten mit schweren Fällen des Trockenen Auges nicht gut vertragen. Salben fördern im Allgemeinen das Wachstum von Bakterien nicht und erfordern daher auch keine Konservierungsstoffe. Gele, die hochmolekulare, vernetzte Acrylsäure-Polymere (Carbomere) enthalten, haben längere Retentionszeiten als künstliche Tränenlösungen und der Effekt des Unschärfsehens ist weniger ausgeprägt als bei Salben auf Vaselinebasis.

3. Elektrolytzusammensetzung

Lösungen mit Elektrolyten und/oder Ionen waren bei der Behandlung einer Schädigung der Augenoberfläche infolge eines Trockenen Auges nachweislich von Vorteil.^{1,6,20,24,25} Nach heutigem Kenntnisstand scheinen Kalium und Bicarbonat die wichtigsten zu sein. Kalium spielt eine bedeutende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Hornhautdicke.⁷ Im Kaninchenmodell des Trockenen Auges erhöhte eine hypotonische, den Tränen angepasste Elektrolytlösung (TheraTears® [Advanced Vision Research, Woburn, MA]) die Dichte der Becherzellen der Bindehaut und den Glykogengehalt der Hornhaut. Nach zweiwöchiger Behandlung war die Osmolarität der

Tränenflüssigkeit sowie die Bengalrosafärbung erniedrigt.²⁵ Die Wiederherstellung der konjunktivalen Becherzellen, die im Kaninchenmodell zu sehen war, wurde an post-LASIK-Patienten mit Trockenem Auge bestätigt.²⁶

Bicarbonathaltige Lösungen fördern die Erholung der Barrierefunktion des Epithels in geschädigtem Hornhautepithel und tragen zur Erhaltung der normalen Ultrastruktur des Epithels bei. Möglicherweise sind sie ebenfalls beim Erhalt der Mucinschicht des Tränenfilms wichtig.⁶ Es stehen Gleitmittel zur Anwendung am Auge zur Verfügung, die in der Elektrolytzusammensetzung den menschlichen Tränen ähneln, wie z. B. TheraTears® (Advanced Vision Research, Woburn, MA) und BION Tears® (Alcon, Fort Worth, TX).^{1,2} Diese Formulierungen enthalten ebenfalls Bicarbonat, das im Magen bekanntlich für die Ausbildung und Erhaltung des schützenden Mucingels entscheidend ist.²⁷ Möglicherweise spielt Bicarbonat auf der Augenoberfläche eine ähnliche Rolle für gelbildende Muzine. Da aus Bicarbonat an der Luft Kohlendioxid entsteht, das durch das Kunststoffmaterial der Einzeldosis-Behältnisse diffundieren kann, müssen die Kunststoffbehältnisse zur Erhaltung der Stabilität folienverpackt sein.

4. Osmolarität

Die Tränenfilmosmolarität (kristalloide Osmolarität) bei Patienten mit Trockenem Auge ist höher als bei normalen Patienten.^{28,29} Eine erhöhte Tränenfilmosmolarität führt zu biochemischen und morphologischen Veränderungen des Hornhaut- und Bindehautepithels^{18,30} und fördert Entzündungen.³¹ Auf diesem Wissen basierte die Entwicklung hypoosmotischer künstlicher Tränen wie Hypotears® (230 mOsm/L [Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ]) und später TheraTears® (181 mOsm/L [Advanced Vision Research, Woburn, MA]).³²

Ein anderer Faktor, der in Tränenersatzmitteln variiert, ist die kolloidale Osmolarität. Während der kristalloid-osmotische Druck auf dem Vorhandensein von Ionen beruht, ist die kolloidale Osmolarität weitgehend vom Gehalt an Makromolekülen abhängig. Die kolloidale Osmolarität, auch als *onkotischer Druck* bekannt, spielt bei der Kontrolle des Wassertransports in Geweben eine Rolle. Unterschiede in der kolloidalen Osmolarität beeinflussen den Nettoflüssigkeitsfluss durch Membranen hindurch. Durch Erhöhung des onkotischen Drucks auf der Seite mit niedrigem hydrostatischen Druck kann der transmembranäre Flüssigkeitsfluss unterbunden werden. Die Größenordnung dieses osmotischen Drucks wird durch die Osmolaritätsdifferenzen auf beiden Seiten der Membran bestimmt. Epithelzellen schwellen aufgrund von Schäden der zellulären Membranen oder als Folge einer Dysfunktion des Pumpmechanismus an. Wird eine Flüssigkeit mit hoher kolloidaler Osmolarität auf die geschädigte Zelloberfläche aufgebracht, findet eine Deturgeszenz statt, was die Zellphysiologie wieder normalisiert. Theoretisch könnte ein Tränenersatzmittel mit hoher kolloidaler Osmolarität von Wert sein. Holly und Esquivel werteten zahlreiche unterschiedliche Formulierungen künstlicher Tränen aus und zeigten, dass Hypotears® (Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ) unter allen getesteten Formulierungen die höchste Osmolarität hatte.³³ Seitdem sind jedoch auch Formulierungen mit höherer

Osmolalität eingeführt worden (Dwelle® [Dry Eye Company, Silverdale, WA]).

Ein Schutz gegenüber den unerwünschten Effekten einer erhöhten Osmolalität (Osmoprotektion) führte zur Entwicklung von OTC-Tropfen, die kompatible Lösungsmittel (wie Glycerin, Erythritol und Levocarnitin (Optive® [Allergan Inc., Irvine, CA]) enthalten. Man nimmt an, dass die kompatiblen Lösungsmittel sich zwischen dem Tränenfilm und dem intrazellulären Flüssigkeitskompartiment verteilen und so potenzielle Zellschäden durch hyperosmolare Tränen verhindern.³⁴

5. Viskositätsmittel

Die Stabilität des Tränenfilms ist eine Funktion der chemisch-physikalischen Eigenschaften dieses Films, der mit dem Hornhaut- und Bindehautepithel über die auf der Membran vorhandenen Mucine (z. B. MUC-16 und MUC-4) interagiert. Im klassischen Modell eines dreischichtigen Tränenfilms wird der Schleimschicht die Funktion eines oberflächenaktiven Stoffes oder Benetzungsmittels zugeschrieben, das die Oberflächenspannung der relativ hydrophoben Augenoberfläche verringert und dadurch die Hornhaut- und Bindehautzellen benetzbar macht.³³ Gegenwärtig wird der Tränenfilm wahrscheinlich am besten als hydriertes Mucingel beschrieben, dessen Mucinkonzentration mit der Entfernung von der Oberfläche der Epithelzellen abnimmt. Es besitzt möglicherweise, ähnlich wie im Magen, eine Schutzfunktion.³⁵ Es kann ebenso als „Spülbecken“ oder Speicher-Vehikel für Substanzen dienen, die von den Haupttränendrüsen, den akzessorischen Tränendrüsen und den Zellen auf der Augenoberfläche abgesondert werden. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum die meisten wasserhaltigen Gleitmittel nur einen minimalen Effekt auf die Wiederherstellung der normalen Homöostase der Augenoberfläche haben. Künstliche Gleitmittel waschen nicht nur toxische Substanzen aus dem Tränenfilm heraus und verdünnen diese, sie hydrieren ebenfalls gelbildendes Mucins. Während bei einigen Patienten mit Trockenem Auge die Sekretion der Tränendrüsenflüssigkeit herabgesetzt ist, kann Trockenes Auge auch durch Veränderungen oder Mangelzustände im Zusammenhang mit Mucin verursacht werden.

Wenn künstlichen Gleitmitteln makromolekulare Komplexe zugesetzt werden, so fungieren diese als Viskositätsmittel. Der Zusatz eines Viskositätsmittels erhöht die Verweildauer und ermöglicht länger anhaltenden Komfort für den Patienten. Beim Vergleich einer viskosen, anionisch geladenen Lösung von Carboxymethylcellulose (CMC, MW = 100.000) mit einer neutralen Lösung von Hydroxymethylcellulose (HMC) zeigte sich z. B., dass die Clearance aus dem Auge für CMC signifikant langsamer ist.³⁶ Viskosemittel in Formulierungen mit aktiven Arzneistoffen können ebenfalls den Kontakt mit der Augenoberfläche verlängern und dadurch die Wirkungsdauer und Penetration der Substanz erhöhen.

Viskosemittel können möglicherweise auch das Epithel der Augenoberfläche schützen. Bengalrosa färbt bekannterweise abnormale Hornhaut- und Bindehautepithelzellen, die veränderte Mucin-Glykokalyx exprimieren.³⁷ Substanzen wie eine Hydroxymethylcellulose (HMC), die die

Bengalrosafärbung bei Patienten mit Trockenem Auge verringern,³⁸ könnten entweder das Oberflächenepithel benetzen und schützen oder die Wiederherstellung der Schutzfunktion von Mucinen unterstützen.

In den USA ist Carboxymethylcellulose das am häufigsten benutzte polymere Viskositätsmittel (IRI Market Share Data, Chicago, IL) und wird normalerweise in Konzentrationen von 0,25% bis 1% eingesetzt. Dabei tragen unterschiedliche Molekulargewichte ebenfalls zur Viskosität des Endprodukts bei. Carboxymethylcellulose bindet an menschliche Epithelzellen und wird von diesen zurückgehalten.³⁹ Andere in der FDA-Monographie (in unterschiedlichen Konzentrationen) aufgeführten Viskositätsmittel sind Polyvinylalkohol, Polyethylenglykol, Glykcol 400, Propylenglykol, Hydroxymethylcellulose und Hydroxypropylcellulose.

Das Verschwommensehen und die ästhetischen Beeinträchtigungen wie Verkrustung und Austrocknung der Wimpern sind die Nachteile hochviskoser Mittel. Patienten mit mildem oder mäßig Trockenem Auge sind in der Regel nicht bereit, diese in Kauf zu nehmen. Viskositätsmittel mit geringerem Molekulargewicht tragen zur Reduzierung dieser Probleme bei. Die Therapietreue des Patienten, Komfort und einfache Handhabung sind wichtige Aspekte, die eine breite Palette von Tränenersatzmitteln mit unterschiedlichen Viskositäten erforderlich machen.

Hydroxypropyl-Guar (HP-Guar) wurde als Geliermittel in einer Lösung von Glykcol 400 und Polypropylen (Systane®, Alcon, Fort Worth, TX) verwendet. Es wird angenommen, dass HP-Guar vorzugsweise an die mehr hydrophoben, ausgetrockneten oder geschädigten Bereiche der Oberflächen-Epithelzellen bindet und diese zeitweise schützt.^{40,41} Eine Anzahl kommerziell erhältlicher Präparate, die Öle in Form von Rizinusöl (Endura™ [Allergan Inc., Irvine, CA]) oder Mineralöl (Soothe® [Bausch & Lomb, Rochester, NY]) enthalten, sollen angeblich die Lipidschicht des Tränenfilms wieder herstellen bzw. deren Stärke verbessern.^{42,43} Hyaluronsäure ist ein Viskositätsmittel, dessen Funktion als „aktive“ Substanz für Tränenersatzmittel in der Behandlung des Trockenem Auges über Jahre untersucht wurde. Hyaluronsäure (0,2%) hat eine signifikant längere Verweildauer auf der Augenoberfläche als 0,3%-ige HMC oder 1,4%-iger Polyvinylalkohol.⁴⁴ Einige klinischen Studien demonstrierten bei Patienten, die mit natriumhyaluronathaltigen Lösungen behandelt wurden, eine Verbesserung⁴⁴⁻⁴⁸ des Trockenem Auges gegenüber solchen, die mit anderen Gleitmitteln behandelt wurden, andere Studien kamen jedoch nicht zu diesem Ergebnis.⁴⁸ Obwohl Gleitmittelpräparate, die Natriumhyaluronat enthalten, in den USA nicht zugelassen sind, werden sie in manchen Ländern verbreitet eingesetzt.

6. Zusammenfassung

Es steht eine Vielzahl von topischen Gleitmitteln mit unterschiedlichen Viskosemitteln zur Verfügung, die Symptome und objektive Befunde verbessern können. Allerdings konnte die Überlegenheit eines Wirkstoffs gegenüber einem anderen bislang noch nicht nachgewiesen werden. Die meisten klinischen Studien, in denen topische Gleitmittelpräparate untersucht werden, verzeichnen eine

Verbesserung (aber kein Abklingen) der Symptome und eine Verbesserung einiger objektiver Parameter.⁴ Die aufgeführten Verbesserungen sind jedoch nicht unbedingt besser als diejenigen, die mit Vehikeln oder anderen nicht-konservierten Tränenersatzmitteln beobachtet wurden. Aufgrund der Eliminierung von Konservierungsmitteln und der Entwicklung neuer, weniger toxischer Konservierungsmittel werden aktuelle Tränenersatzmittel heute von Patienten mit Trockenem Auge besser toleriert. Es konnte gezeigt werden, dass Tränenersatzmittel das Epithel der Augenoberfläche teilweise schützen, und Patientensymptome sowie objektive Befunde verbessern. In kontrollierten klinischen Studien konnte jedoch bislang kein Nachweis erbracht werden, dass sie die Erkrankung der Augenoberfläche und die Entzündungen, die bei der Mehrzahl der Patienten mit Trockenem Auge auftreten, ausreichend lindern.

B. Tränenretention

1. Punctum-Verschluss

a. Überlegung

Das Konzept der Behandlung des Trockenem Auges durch permanente Okklusion der Tränenpünktchen mittels Verödung liegt mindestens 70 Jahre zurück.⁴⁹ Die ersten auflösbaren Implantate wurden vor 45 Jahren benutzt,⁵⁰ dennoch begann das moderne Zeitalter der Punctum Plugs (Tränenweg-Stöpsel) erst 1975 mit dem von Freeman veröffentlichten Bericht.⁵¹ Freeman beschrieb die Verwendung von hantelförmigen Silikonstöpseln, die auf die Punctumöffnung aufgesetzt werden und in den Tränenkanal hineinreichen. Sein Bericht etablierte das Konzept des Punctum-Verschlusses und bereitete das Feld für die Entwicklung einer Vielzahl entfernbarer, langlebiger Stöpsel zur Verzögerung der Tränen-Clearance, um so die Augenoberfläche von Patienten mit Tränenflüssigkeitsmangel zu behandeln. Dieser Plug nach Freeman gilt noch heute als Prototyp für Punctum Plugs.

b. Arten

Es gibt zwei Haupttypen von Punctum Plugs: absorbierbare und nicht-absorbierbare. Die ersteren bestehen aus Kollagen oder Polymeren und halten unterschiedlich lange (3 Tage bis 6 Monate). Zu letzteren nicht-absorbierbaren „permanenten“ Stöpseln zählt der Freeman-Stöpsel, der aus einem scheibenförmigen Kopf, der das Pünktchen abdeckt, einem Schaft und einer breiteren Basis besteht. Im Gegensatz dazu hat der Herrick-Stöpsel (Lacrimedics [Eastsound, WA]) die Form eines Golf-Tees und ist zum Verbleib im Tränenkanal bestimmt. Zur besseren Visualisierung ist dieser Stöpsel blau, andere Variationen sind röntgendicht. Ein zylindrischer Smartplug™ (Medennium Inc [Irvine, CA]) mit neuem Design expandiert in situ und wächst im Durchmesser, nachdem er in den Tränenkanal eingeführt wurde. Dies ist auf die thermodynamischen Eigenschaften des hydrophilen Acrylmaterials zurückzuführen.

c. Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Punctum Plugs wurde in zahlreichen klinischen Studien bewertet.⁵²⁻⁵⁶ Diese Serien sind im Allgemeinen der Evidenzstufe II zuzuordnen. Sie wurden bei Patienten mit nachstehenden Befunden mit objektiven

und subjektiven Verbesserungen assoziiert: sowohl Sjögren-Syndrom wie auch Trockenes Auge aufgrund von Tränenflüssigkeitsmangel ohne Sjögren-Syndrom, filamentäre Keratitis, Kontaktlinsenintoleranz, Stevens-Johnson-Syndrom, schweres Trachom, neurotrophische Keratopathie, nach perforierender Keratoplastik, diabetische Keratopathie und post-photorefraktive Keratektomie oder Laser-in-situ-Keratomileusis. Die Effekte von Punctum Plugs auf die Wirksamkeit von Glaukommedikamenten bei der Reduzierung des intraokularen Drucks wurden in einer Reihe von Studien ausgewertet, allerdings mit widersprüchlichen Ergebnissen.^{57,58} Bei 74% - 85% der Patienten mit Punctum Plugs wurden vorteilhafte Ergebnisse dokumentiert. Objektive Indizes einer Verbesserung, die beim Gebrauch von Punctum Plugs beobachtet wurden, sind z. B. verbesserte Hornhautfärbung, verlängerte Tränenfilm-Aufrisszeit (**BUT**), Abnahme der Tränenosmolarität und erhöhte Becherzellichte. Insgesamt ist der Nutzen von Punctum Plugs beim Management des Trockenem Auges gut dokumentiert.

d. Indikationen und Kontraindikationen

In einem neueren Bericht über Punctum Plugs wurde angegeben, dass diese in einer großen Augenklinik dann indiziert sind, wenn Patienten mit Symptomatik des Trockenem Auges ein Schirmer-Test-Ergebnis (mit Anästhetikum) von weniger als 5 mm nach 5 Minuten aufweisen und der Nachweis einer Augenoberflächenfärbung erbracht werden kann.⁵⁶

Kontraindikationen für den Gebrauch von Punctum Plugs sind Allergie gegen enthaltene Materialien, Ektropium, und vorbestehende Tränenwegsobstruktionen, die einen Punctum-Verschluss vermutlich überflüssig machen. Es wird auch angenommen, dass Stöpsel bei Patienten mit Trockenem Auge und klinischen Entzündungen der Augenoberfläche kontraindiziert sind, da die Okklusion des Tränenabflusses den Kontakt der abnormalen Tränen, die entzündungsfördernde Zytokine enthalten, mit der Augenoberfläche verlängern kann. Eine Behandlung der entzündeten Augenoberfläche vor dem Einsetzen des Stöpsels wird empfohlen. Eine weitere Kontraindikation für die Verwendung eines Stöpsels ist eine chronische Infektion des Tränenkanals oder Tränensacks.

e. Komplikationen

Die häufigste mit Punctum Plugs verbundene Komplikation ist die spontane Extrusion des Stöpsels, die insbesondere bei Freeman-Plugs auftritt. Im Verlauf der Zeit wurde eine Extrusionsrate von 50% berichtet, viele dieser Extrusionen ereigneten sich allerdings erst nach langen Verweilzeiten. Die meisten Extrusionen haben, abgesehen von Unannehmlichkeiten und Kosten, nur geringe Auswirkungen. Lästigere Komplikationen sind die interne Migration des Stöpsels, die Entstehung eines Biofilms und Infektion⁵⁹ sowie die Entstehung eines pyogenen Granuloms. Die Entfernung migrierter Stöpsel aus dem Tränenkanal kann sich als schwierig erweisen. Möglicherweise ist dafür ein chirurgischer Eingriff der Tränenwege nötig.^{60,61}

f. Zusammenfassung

Der Nutzen von Punctum Plugs beim Management des Trockenem Auges ist in der Literatur ausführlich dokumentiert.

Eine Anzahl neuerer Arbeiten lässt jedoch vermuten, dass die Absorption von Tränen durch die Tränenwege durch die umliegenden Gewebe und Blutgefäße möglicherweise einen Feedback-Mechanismus für die durch die Tränenrüse geregelte Tränenproduktion darstellt.⁶² In einer der Studien verursachte die Einbringung von Punctum Plugs bei Patienten mit normaler Tränenproduktion eine signifikante Abnahme der Tränenproduktion, die bis zu 2 Wochen nach Einsetzen des Stöpsels anhielt.⁶³ Dieser Vorsichtshinweis sollte berücksichtigt werden, wenn ein Punctum-Verschluss im Rahmen des Managements des Trockenen Auges erwogen wird.

2. Feuchtigkeitserhaltende Brillen

Das Tragen einer feuchtigkeitserhaltenden Brille wurde viele Jahre lang zur Linderung von mit Trockenem Auge einhergehenden Beschwerden befürwortet. Die Evidenzstufe, mit der die Wirksamkeit dieser Methode bei Trockenem Auge gestützt wird, ist jedoch relativ niedrig. Tsubota et al. beobachteten bei Patienten, die solche Brillen trugen, einen Anstieg der periokularen Feuchtigkeit, die mit einem empfindlichen Feuchtigkeitssensor gemessen wurde.⁶⁴ Nach Anbringen eines Seitenschutzes an den Brillen stieg die Feuchtigkeit noch weiter an.⁶⁵ Die klinische Wirksamkeit von feuchtigkeitserhaltenden Brillen ist in Fallberichten beschrieben.^{66,67} Kurihashi schlug eine ähnliche Behandlung für Patienten mit Trockenem Auge vor, und zwar in Form einer Augenmaske mit befeuchteter Gaze.⁶⁸ Umgekehrt berichteten Nichols et al vor kurzem in ihrer epidemiologischen Studie, dass das Risiko für Trockenes Auge bei Brillenträgern doppelt so hoch ist wie bei Emmetropen.⁶⁹ Eine Erklärung für diese Beobachtung wurde noch nicht geliefert.

Es liegt eine Anzahl von Berichten mit relativ hohem Evidenzgrad vor, in denen die Beziehung zwischen Umweltfeuchtigkeit und Trockenem Auge beschrieben wird. Korb et al berichteten, dass ein Anstieg der periokularen Feuchtigkeit zu einem signifikanten Anstieg der Lipidschichtdicke des Tränenfilms führt.⁷⁰ Patienten mit Trockenem Auge, die Brillen trugen, wiesen signifikant längere Lidschlagintervalle auf als diejenigen, die keine Brillen trugen; die Dauer des Lidschlags war in letzterer Gruppe ebenfalls signifikant länger.⁷⁰ Das Einträufeln von Tränenersatzflüssigkeit bewirkte einen signifikanten Anstieg des Lidschlagintervalls und eine niedrigere Lidschlagrate.⁷¹ Maruyama et al berichteten, dass Symptome des Trockenen Auges sich bei Trägern weicher Kontaktlinsen verschlechterten, wenn die Umweltfeuchtigkeit abnahm.⁷²

3. Kontaktlinsen

Kontaktlinsen können bei schweren DE-Erscheinungen zum Schutz und zur Hydrierung der Hornhautoberfläche beitragen. Es wurden unterschiedliche für Kontaktlinsen verwendete Materialien und Designs untersucht, einschließlich Silikonkautschuklinsen und harte, sauerstoff-durchlässige Sklerallinsen mit oder ohne Fenestration.⁷³⁻⁷⁷ Dabei wurde über verbesserte Sehschärfe und -komfort, abgeschwächte korneale Epitheliopathie und die Heilung persistierender Defekte des Hornhautepithels berichtet.⁷³⁻⁷⁷ Durch Verwendung stark sauerstoffdurchlässiger Materialien ist unter bestimmten Umständen ein Tragen über Nacht möglich.⁷⁵ Mit dem Tragen

von Kontaktlinsen bei Trockenem Auge ist ein geringes Risiko einer Hornhaut-Vaskularisation und möglicherweise Hornhautinfektion verbunden.

C. Tränenstimulation: Sekretagoga

Eine Reihe möglicher, topischer Wirkstoffe könnte die Sekretion von Tränenflüssigkeit oder Mucin bzw. von beiden stimulieren. Die zur Zeit von Pharmaunternehmen untersuchten Wirkstoffe sind Diquafosol (einer der P2Y2-Rezeptoragonisten), Rebamipid, Gefarnat, Ecabet (Stimulantien der Schleimabsonderung) und 15(S)-HETE (MUC1-Stimulans). Von diesen wurden Diquafosol-Augentropfen in klinischen Studien positiv bewertet. Eine 2%-ige Diquafosol-Lösung (INS365, DE-089 [Santen, Osaka, Japan]; Inspire [Durham, NC]) reduzierte in einer randomisierten, doppelblinden Studie am Menschen die Färbung der Augenoberfläche und erwies sich als wirksames Mittel zur Behandlung des Trockenen Auges.⁷⁸ In einer ähnlichen, doppelblinden, placebokontrollierten und randomisierten Studie wurden Sicherheit und Verträglichkeit von Diquafosol zur Anwendung am Auge demonstriert.⁷⁹ Dieser Wirkstoff kann sowohl die Tränenflüssigkeits- als auch die Mucinsekretion stimulieren.⁸⁰⁻⁸³ Am Rattenmodell zur Untersuchung des Trockenen Auges wurden günstige Auswirkungen auf die Schutzfunktion des Hornhautepithels sowie eine erhöhte Tränensekretion beobachtet.⁸⁴ Diquafosol bewirkte in diesem Rattenmodell außerdem eine Stimulation der Mucinfreisetzung aus den Becherzellen.^{85,86}

Die Wirkung von Rebamipid (OPC-12759 [Otsuka, Rockville, MD]; Novartis [Basel, Switzerland]) wurde in klinischen Studien am Menschen untersucht. In Tierstudien erhöhte Rebamipid die mucinähnlichen Substanzen auf der Augenoberfläche von mit N-Acetylcystein behandelten Ratten.⁸⁷ Es wirkte zudem als Hydroxylradikalfänger auf UVB-induzierte Hornhautschädigungen bei Mäusen.⁸⁸

Ecabet (Senju [Osaka, Japan]; ISTA [Irvine, CA]) wird derzeit weltweit in klinischen Studien untersucht, Ergebnisse wurden bislang jedoch nur begrenzt publiziert. Die einmalige Einträufelung von Ecabet-Augentropfen löste bei Patienten mit Trockenem Auge einen statistisch signifikanten Anstieg des Tränenmucins aus.⁸⁹ Gefarnat (Santen [Osaka, Japan]) wurde in Tierstudien untersucht. Gefarnat förderte nach Bindehautverletzungen bei Affen die Mucinproduktion.⁹⁰ Gefarnat erhöhte die Dichte PAS-positiver Zellen auf der Kaninchenbindehaut und stimulierte die mucinähnliche Glykoprotein-Stimulation aus kultiviertem Hornhautepithel der Ratte.^{91,92} Ein ähnliches Ergebnis ging aus einem in-vivo-Kaninchenexperiment hervor.^{93,94}

Der Wirkstoff 15(S)-HETE ist ein einzigartiges Molekül, das die MUC1-Mucinexpression auf dem Epithel der Augenoberfläche stimulieren kann.⁹⁵ 15(S)-HETE schützte im Kaninchenmodell einer durch Trockenheit induzierten Verletzung die Hornhaut, was auf der Sekretion von Mucin beruhen dürfte.⁹⁶ Es fördert nachweislich die Sekretion mucinähnlicher Glykoproteine durch das Epithel der Kaninchenhornhaut.⁹⁷ Weitere Labortests unterstützten den stimulatorischen Effekt von 15(S)-HETE.⁹⁸⁻¹⁰¹ Einige dieser Wirkstoffe können vielleicht bereits in naher Zukunft als nützliche therapeutische Modalitäten in der Klinik eingesetzt

werden.

Zwei oral verabreichte cholinerge Agonisten, Pilocarpin und Cevilemin, wurden in klinischen Studien zur Behandlung der Keratokonjunctivitis sicca (KCS) beim Sjögren-Syndrom untersucht. Mit Pilocarpin (5 mg q.i.d.) behandelte Patienten berichteten gegenüber placebobehandelten Patienten eine signifikant größere Gesamtverbesserung der „Augenprobleme“ insbesondere der Fokussierungsfähigkeit beim Lesen und des Unschärfsehens.¹⁰² Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war bei dieser Medikation übermäßiges Schwitzen, das in mehr als 40% der Fälle auftrat. Zwei Prozent der Patienten, die Pilocarpin erhielten, brachen die Studie aufgrund von mit dem Arzneimittel verbundenen Nebenwirkungen ab. In anderen Studien wurde über die Wirksamkeit von Pilocarpin bei okularen Anzeichen und Symptomen der Sjögren-Syndrom-KCS berichtet,¹⁰³⁻¹⁰⁵ was sich auch im Anstieg der Becherzell-dichte auf der Bindehaut nach 1 und 2 Monaten Therapie zeigte.¹⁰⁶

Cevilemin ist ein weiterer oraler cholinerg Agonist, der im Vergleich zu Placebo bei einer Dosierung von 15 mg oder 30 mg 3x tgl. Symptome von Trockenheit, Tränenflüssigkeitsproduktion und Erkrankungen der Augenoberfläche signifikant verbesserte.^{107,108} Dieser Wirkstoff hat möglicherweise weniger unerwartete systemische Nebenwirkungen als orales Pilocarpin.

D. Biologische Tränenersatzmittel

Natürlich produzierte, biologische, d. h. nicht-pharmazeutische Flüssigkeiten können als Tränenersatzmittel dienen. Die Verwendung von Serum oder Speichel am Menschen zu diesem Zweck ist beschrieben. Beide sind gewöhnlich nicht konserviert. Flüssigkeiten autologen Ursprungs fehlt die Antigenizität. Sie enthalten zahlreiche epitheliotrophe Faktoren, wie z. B. Wachstumsfaktoren, Neurotrophine, Vitamine, Immunglobuline und extrazelluläre Matrixproteine, die an der Erhaltung der Augenoberfläche beteiligt sind. Biologische Tränenersatzmittel erhalten die Morphologie und fördern die Proliferation primärer menschlicher Hornhautepithelzellen besser als pharmazeutische Tränenersatzmittel.¹⁰⁹ Dennoch existieren trotz biomechanischer und biochemischer Ähnlichkeiten im Vergleich zu normalen Tränen relevante Unterschiede in der Zusammensetzung, die klinisch bedeutsam sind.¹¹⁰ Dazu kommen praktische Probleme wie Sterilität und Stabilität, ein arbeitsintensiver Produktionsprozess oder die Notwendigkeit eines chirurgischen Verfahrens (Speichel) zum Aufbringen des natürlichen Tränenersatzes auf die Augenoberfläche.

1. Serum

Serum ist die flüssige Komponente des Vollbluts, die nach der Gerinnung verbleibt. Der topische Gebrauch von Serum bei Erkrankungen der Augenoberfläche wurde durch Tsubotas überaus produktive Arbeit in den späten 1990-er Jahren angeregt.¹¹¹ Vor kurzem wurden die praktischen Aspekte und die veröffentlichten Daten zur Anwendung von autologem Serum gesichtet.¹¹² Die Verwendung von Blut und dessen Komponenten als pharmazeutisches Präparat ist in vielen Ländern spezifischen Regelungen der nationalen Gesetzgebung unterworfen. Zur Produktion von

Serumaugentropfen und deren Gebrauch bei ambulanten Patienten kann in manchen Ländern eine Lizenz durch eine zuständige nationale Institution erforderlich sein. Das für die Produktion von Augentropfen aus Serum verwendete Protokoll bestimmt deren Zusammensetzung und Wirkung. Vor kurzem wurde ein optimiertes Herstellungsprotokoll veröffentlicht.¹¹³ Darin wurden Konzentrationen zwischen 20% und 100% Serum und eine dosisabhängige Wirkung beschrieben.

Aufgrund der bedeutenden Unterschiede in den Patientenpopulationen, des Herstellungs- und Lagerungsregimes und der Behandlungsprotokolle variierte die Wirksamkeit von Serumaugentropfen bei trockenen Augen von Studie zu Studie erheblich.¹¹³ Es stehen drei veröffentlichte Studien mit ähnlichen Patientenpopulationen (überwiegend Immunkrankheiten, die mit Trockenem Auge einhergehen wie z. B. Sjögren-Syndrom) zur Verfügung. Beim Vergleich einer 6-mal täglichen Applikation von 20% Serum mit 0,9% Natriumchlorid beobachteten Tananuvat et al nur eine Tendenz zur Verbesserung der Symptome und Anzeichen trockener Augen,¹¹⁴ wohingegen Kojima et al eine signifikante Verbesserung der Fluoreszein-Aufrisszeit (BUT) sowie der Fluoreszein- und Bengalrosafärbung berichteten.¹¹⁵

Eine prospektive klinische Crossover-Studie verglich Augentropfen mit 50% Serum mit dem kommerziellen Gleitmittel, das der jeweilige Patient zuvor benutzt hatte. Die Symptome verbesserten sich bei 10 von 16 Patienten, impressionszytologische Befunde verbesserten sich bei 12 von 25 Augen.¹¹⁶ Noda-Tsuruya und Kollegen stellten fest, dass 20% autologes Serum die BUT signifikant verbesserte und 1-3 Monate postoperativ die Bengalrosafärbung der Bindehaut sowie die Fluoreszeinfärbung der Hornhaut verringerte. Demgegenüber veränderte die Therapie mit Tränenersatzmitteln diese Parameter nicht.¹¹⁷ Darüberhinaus vorliegende Berichte über die erfolgreiche Behandlung persistierender Epitheldefekte—wo Erfolg eindeutiger als „Heilung des Defekts“ definiert ist—mit autologem Serum bekräftigen den Eindruck, dass dies eine wertvolle Therapieoption für Erkrankungen der Augenoberfläche ist.¹¹⁸

2. Speicheldrüsen-Autotransplantation

Durch Transplantation der Glandula submandibularis (Unterkieferspeicheldrüse) können ein Mucin-Defizit beseitigt und die wässrige Tränenfilmphase ersetzt werden. Dieses Verfahren erfordert die Zusammenarbeit eines Ophthalmologen und eines Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen. Bei korrekt durchgeführter Gefäß-Anastomose überleben 80% der Implantate. Bei Patienten mit absolutem Tränenflüssigkeitsmangel können vitale Transplantate der Glandula submandibularis langfristig eine signifikante Verbesserung des Schirmer-Tests der BUT und der Bengalrosafärbung sowie eine Reduktion der Beschwerden und der Notwendigkeit pharmazeutischer Tränenersatzmittel bewirken. Aufgrund des im Vergleich zu Tränen hypoosmolaren Speichels kann eine übermäßig starke Absonderung von Speicheltränen ein mikrozystisches Hornhautödem erzeugen, das zwar vorübergehend ist, aber Epitheldefekte zur Folge haben kann.¹¹⁰ Daher ist dieser Eingriff nur im Endstadium des Trockenem Auges bei absolutem

Tränenflüssigkeitsmangel (Schirmer-Test-Benetzungsstrecke 1 mm oder weniger), bei konjunktivalisiertem Oberflächenepithel und anhaltend starken Schmerzen trotz Punctum-Verschluss und mindestens stündlicher Applikation von nicht-konservierten Tränenersatzmitteln indiziert. Für diese Patientengruppe kann ein derartiger Eingriff die Beschwerden zwar beträchtlich lindern, eine Besserung des Sehvermögens wird jedoch oft nicht erzielt.^{119,120}

E. Antiinflammatorische Therapie

Erkrankungen oder Funktionsstörungen der Tränendrüsen verändern die Tränenzusammensetzung. Hyperosmolarität stimuliert z. B. die Produktion von Entzündungsmediatoren auf der Augenoberfläche.^{31,121} Entzündungen können wiederum Funktionsstörungen oder den Verlust der für die Tränensekretion und -retention verantwortlichen Zellen hervorrufen.¹²² Darüber hinaus können Entzündungen durch chronische Reizbelastung (z. B. Kontaktlinsen) und systemische inflammatorische/autoimmune Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis) ausgelöst werden. Ungeachtet der auslösenden Ursache kann beim entzündeten Trockenen Auge auf der Augenoberfläche ein Circulus vitiosus entstehen, der zu Oberflächenerkrankungen des Auges führen kann. Auf der Basis des Konzepts, dass die Entzündung bei der Pathogenese des Trockenen Auges eine Schlüsselkomponente ist, wurde die Wirksamkeit einer Reihe von antiinflammatorischen Wirkstoffen zur Behandlung des Trockenen Auges in klinischen Studien und an Tiermodellen getestet.

1. Cyclosporin

Die Möglichkeit des Einsatzes von Cyclosporin-A (CsA) zur Behandlung des Trockenen Auges wurde zuerst an Hunden erkannt, die eine spontane KCS (quantitativ Trockenes Auge) entwickelten.¹²³ Der therapeutische Effekt von CsA bei der KCS des Menschen wurde dann in mehreren kleinen, randomisierten, doppelblinden, klinischen Single-Center-Studien dokumentiert.^{124,125} Anschließend wurde eine CsA-Emulsion zur Behandlung der KCS in einer Anzahl von großen, multizentrischen, randomisierten klinischen Doppelblindstudien ausgewertet.

In einer Phase-2-Studie wurden über 12 Wochen zweimal täglich vier CsA-Konzentrationen (0,05%, 0,1%, 0,2%, oder 0,4%) in beide Augen von 129 Patienten appliziert. Diese Behandlung wurde mit einer Vehikelbehandlung von 33 Patienten verglichen.¹²⁶ Es zeigte sich, dass CsA in einer Untergruppe von 90 Patienten mit mäßiger bis schwerer KCS die Bengalrosafärbung der Bindehaut, die Keratitis superficialis punctata (Hornhautstippung) und okuläre Reizsymptome (Gefühl von Sand oder Fremdkörpern, Trockenheit und Juckreiz) signifikant verminderte. Es zeigte sich keine eindeutige Dosisabhängigkeit; mit 0,1% CsA war die Verbesserung der objektiven Endpunkte besonders konsistent, während 0,05% CsA zu einer besonders konsistenten Verbesserung der Patientensymptome führte (Stufe I).

Zwei unabhängige Phase-3-Studien verglichen eine zweimal tägliche Behandlung mit 0,05% oder 0,1% CsA oder Vehikel an 877 Patienten mit mäßig bis schwerem Trockenen Auge.¹²⁷ Die Ergebnisse der beiden Phase-3-Studien wurden für die statistische Analyse kombiniert. Es zeigte sich, dass

mit 0,05% oder 0,1% CsA behandelte Patienten gegenüber den mit Vehikel behandelten signifikant ($P < 0,05$) größere Verbesserungen zweier objektiver Anzeichen des Trockenen Auges (Fluoreszeinfärbung der Hornhaut und Schirmer-Test-Werte mit Anästhetikum) aufwiesen. Ein erhöhter Schirmer-Score wurde bei 59% der mit CsA behandelten Patienten erzielt, bei 15% der Patienten stieg der Wert um mindestens 10 mm an. Im Gegensatz dazu erfolgte bei nur 4% der vehikelbehandelten Patienten eine Änderung der Schirmer-Scores in einer solchen Größenordnung ($P < 0,0001$).

Die Behandlung mit 0,05% CsA führte ebenfalls zu signifikant deutlicheren Verbesserungen ($P < 0,05$) von drei subjektiven Kriterien des Trockenen Auges (Verschwommensehen, Notwendigkeit der gleichzeitigen Anwendung von Tränenersatzmitteln und Gesamtansprechen auf die Behandlung). Es wurde kein Dosisseffekt verzeichnet. Beide CsA-Dosierungen zeigten ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil. Außer einem vorübergehenden Brennen nach Applikation bei 17% der Patienten traten keine systemischen oder okulären Nebenwirkungen auf. Unter den vehikelbehandelten Patienten wurde dieses brennende Gefühl von 7% der Patienten beschrieben. Im Blut der mit topischem CsA behandelten Patienten war 12 Monate lang kein CsA nachweisbar. In diesen Studien beobachtete klinische Verbesserungen durch CsA gingen auch mit Verbesserungen anderer Krankheitsparameter einher. Bei behandelten Augen stieg die Becherzeldichte der Bindehaut um ungefähr 200% an.¹²⁸ Darüber hinaus war die Expression von Immunaktivierungsmarkern (HLA-DR), Apoptosemarkern (Fas) und inflammatorischen Zytokinen IL-6 durch die Epithelzellen der Bindehaut verringert.^{129,130} Die Anzahl von CD8-positiven T-Lymphozyten in der Bindehaut nahm bei cyclosporinbehandelten Augen ab. Demgegenüber war bei vehikelbehandelten Augen die Anzahl der Zellen, die diese Marker exprimieren, erhöht.¹³¹ Nach Behandlung mit 0,05% Cyclosporin verringerte sich die Anzahl der Zellen, die die Lymphozytenaktivierungsmarker CD11a und HLA-DR exprimieren, signifikant, was gegenüber vehikelbehandelten Augen auf eine verminderte Aktivierung von Lymphozyten deutete.

In klinischen Untersuchungen der KCS wurden zwei weitere Immunophiline, Pimecrolimus and Tacrolimus, untersucht.

2. Kortikosteroide

a. Klinische Studien

Kortikosteroide stellen beim Trockenen Auge eine effektive antiinflammatorische Therapie dar. Für eine Anzahl von Kortikosteroidformulierungen wurden Nachweise der Evidenzstufe 1 publiziert. In einer 4-wöchigen, doppelblinden, randomisierten Studie an 64 Patienten mit KCS und verzögerter Tränen-Clearance erwies sich eine 0,5%-ige ophthalmische Suspension von Loteprednolatabonat (Lotemax [Bausch and Lomb, Rochester, NY]), q.i.d. im Bezug auf die Verbesserung von Anzeichen und Symptomen gegenüber ihrem Vehikel als wirksamer.¹³²

In einer 4-wöchigen, offenen, randomisierten Studie an 32 Patienten mit KCS war die Symptomschwere bei Patienten, die Fluorometholon plus künstliche Tränenersatzmittel

(ATS) erhielten, im Vergleich zu Patienten, die entweder ATS allein oder ATS plus Flurbiprofen erhielten, verringert. Ihre Fluoreszein- und Bengalrosafärbung war ebenfalls reduziert.¹³³

Eine prospektive, randomisierte klinische Studie verglich die Schwere von Reizsymptomen am Auge und Hornhautfärbungen mit Fluoreszein in zwei Patientengruppen. Eine Gruppe wurde 2 Wochen lang mit topischem, nicht-konserviertem Methylprednisolon behandelt, worauf ein Punctum-Verschluss folgte (Gruppe 1). Die zweite Gruppe erhielt nur einen Punctum-Verschluss (Gruppe 2).¹³⁴ Nach 2 Monaten waren die Reizsymptome am Auge bei 80% der Patienten in Gruppe 1 und 33% der Patienten in Gruppe 2 vollständig abgeklungen. Die Fluoreszeinfärbung der Hornhaut war bei 80% der Augen in Gruppe 1 und bei 60% der Augen in Gruppe 2 negativ. Auf Steroide zurückzuführende Komplikationen wurden in dieser Studie nicht beobachtet.

Für die Wirkung von Kortikosteroiden liegt auch Beweismaterial der Evidenzstufe III vor. In einer offenen, unkontrollierten Studie war eine speziell für diesen Zweck formulierte 1%-ige Methylprednisolon-Suspension zur Anwendung am Auge bei 21 Patienten mit Sjögren-Syndrom-KCS klinisch wirksam.¹³⁵ In einem Übersichtsartikel wurde angemerkt, dass „...nach Therapie mit antiinflammatorischen Wirkstoffen, einschließlich Kortikosteroiden, klinische Verbesserungen der KCS beobachtet wurden.“¹³⁶

In den amerikanischen Bundesverordnungen sind Kortikosteroide zur Anwendung am Auge, für die ein „Class Labeling“ abgegeben wurde, zur Behandlung folgender Erkrankungen angezeigt: „...auf Steroide ansprechende Entzündungszustände der palpebralen und bulbären Bindehaut, der Hornhaut und des anterioren Augapfelssegmentes wie z. B. allergische Bindehautentzündung, Acne rosacea, Keratitis superficialis punctata (oberflächliche puntförmige Hornhautdefekte), Herpes-Zoster-Keratitis, Iritis, Zyklitis und bestimmte infektiöse Bindehautentzündungen, wenn das inhärente Risiko einer Steroidbehandlung mit dem Ziel akzeptiert wird, eine angemessene Verkleinerung des Ödems und einen Rückgang der Entzündung zu erzielen.“ Unserer Interpretation nach umfasst diese Liste der auf Steroide ansprechenden Entzündungszustände auch das Trockene Auge.¹³⁷⁻¹⁴⁰

b. Grundlagenforschung

Ein Kortikosteroid ist der antiinflammatorische Standardwirkstoff in zahlreichen Grundlagenforschungsstudien von Entzündungszuständen, einschließlich der Arten, die an einer KCS beteiligt sind. Das Kortikosteroid Methylprednisolon wurde in einem experimentellen Mausmodell des Trockenen Auges als Wirkstoff zur Erhaltung der Glattheit und der Barrierefunktion des Hornhautepithels aufgeführt.¹⁴¹ Dies wurde seiner Fähigkeit zugeschrieben, die Intaktheit der tight junctions des Hornhautepithels zu erhalten und die Desquamation der apikalen Hornhautepithelzellen zu verringern.¹⁴² Eine parallel durchgeführte Studie zeigte, dass Methylprednisolon einen Anstieg des MMP-9-Proteins im Hornhautepithel sowie der Gelatinaseaktivität im Hornhautepithel und in den Tränen, die durch experimentell induziertes Trockenes Auge ausgelöst

wurden, verhinderte.¹⁴¹

Derzeit werden Zubereitungen topisch applizierter Androgene und Östrogene (Steroidhormone) in randomisierten klinischen Studien untersucht. In einer Studie wurde berichtet, dass die topische Applikation von 0,03% Testosteron nach 6 Monaten Behandlung im Vergleich zum Vehikel den Prozentsatz von Patienten mit normaler Viskosität der Meibom-Drüsen-Sekretion erhöhte und deren Beschwerden linderte.¹⁴³ BUT und die Lipidschichtdicke nahm bei einem Patienten mit KCS, der 3 Monate lang topisches Androgen erhalten hatte, zu.¹⁴⁴ In einer anderen Studie nahmen Tränenproduktion und Reizsymptome am Auge nach 4-monatiger Behandlung mit topischer 17-Beta-Estradiollösung zu.¹⁴⁵

3. Tetracycline

a. Eigenschaften von Tetracyclinen und ihren Derivaten

1) Antibakterielle Eigenschaften

Die antimikrobielle Wirkung oraler Tetracyclinanaloga (z. B. Minocyclin, Doxycyclin) wurde zuvor von Shine et al,¹⁴⁶ Dougherty et al,¹⁴⁷ und Ta et al.¹⁴⁸ diskutiert. Es wird angenommen, dass eine Reduzierung der von der bakteriellen Flora produzierten lipolytischen Exoenzyme^{146,148} und die Hemmung der Lipaseproduktion¹⁴⁷ mit der resultierenden Abnahme der Meibom Lipidabbauprodukte¹⁴⁶ zur Verbesserung der klinischen Parameter bei Krankheiten beitragen, die mit Trockenem Auge einhergehen.

2) Antiinflammatorische Eigenschaften

Tetracycline besitzen sowohl antiinflammatorische wie auch antibakterielle Eigenschaften, aufgrund derer sie beim Management chronisch entzündlicher Erkrankungen von Nutzen sein können. Diese Wirkstoffe setzen die Aktivität der Kollagenase, Phospholipase A2 und einiger Matrix-Metalloproteinasen herab und verringern ebenfalls die Produktion des Interleukins (IL)-1 und des Tumornekrosefaktors (TNF)-alpha in den unterschiedlichsten Geweben, einschließlich des Hornhautepithels.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ In hohen Konzentrationen hemmen Tetracycline exotoxininduzierte Zytokine und Chemokine aus Staphylokokken.^{152,153}

3) Antiangiogene Eigenschaften

Eine Angiogenese, die Bildung neuer Blutgefäße, tritt bei zahlreichen Krankheiten auf. Diese umfassen gutartige Erkrankungen (z. B. Rosacea) und maligne Prozesse (z. B. Karzinom). Minocyclin und Doxycyclin hemmen die durch implantierte Tumore induzierte Angiogenese in der Kaninchenhornhaut.¹⁵⁴ Der antiangiogene Effekt von Tetracyclin hat möglicherweise therapeutische Auswirkungen auf entzündliche Prozesse, die mit der Bildung neuer Blutgefäße einhergehen. Um dieses Potenzial zu überprüfen, müssen gut kontrollierte Studien sowohl im Labor wie auch in klinischen Einrichtungen durchgeführt werden.¹⁵⁵

b. Klinische Anwendungen von Tetracyclin

1) Acne Rosacea

Rosacea, einschließlich ihrer Manifestationen am Auge, ist ein entzündlicher Prozess, der vornehmlich bei Erwachsenen im dritten und vierten Lebensjahrzehnt auftritt. Zur Zeit wird für die Behandlung von Rosacea eine Langzeittherapie mit

Tabelle 2. Abstufungssystem des Trockenen Auges nach Schweregrad

Schweregrad des Trockenen Auges	1	2	3	4*
Beschwerden, Schwere und Häufigkeit	Leicht und/oder episodisch; tritt unter Umweltbelastung auf	Mäßig episodisch oder chronisch, mit/ohne Umweltbelastung	Schwer häufig oder ständig ohne Belastung	Schwer und/oder behindernd und ständig
Visuelle Symptome	Keine oder gelegentlich leichte Ermüdung	Lästig und/oder episodisch mit Aktivitätseinschränkung	Lästig, chronisch und/oder ständig, Aktivitätseinschränkung	Ständig und/oder möglicherweise behindernd
Bindehautinjektion	Keine bis leicht	Keine bis leicht	+/-	+ / ++
Bindehaut-Färbung	Keine bis leicht	Variabel	Mäßig bis ausgeprägt	Ausgeprägt
Hornhautfärbung (Schwere/Ort)	Keine bis leicht	Variabel	Ausgeprägt zentral	Schwere punktförmige Erosionen
Hornhaut-/Tränenanzeichen	Keine bis leicht	Leichte Partikel, ↓ Meniskus	Fädchenkeratitis, Schleimverklumpung, ↑ Tränenpartikel	Fädchenkeratitis, Schleimverklumpung, ↑ Tränenpartikel, Ulzeration
Lid/Meibom-Drüsen	MGD variabel präsent	MGD variabel präsent	Häufig	Trichiasis, Keratinisierung, Symblepharon
BUT (Sek.)	Variabel	≤ 10	≤ 5	Sofort
Schirmer-Score (mm/5 Min.)	Variabel	≤ 10	≤ 5	≤ 2

*Muss Anzeichen UND Symptome haben. TFBUT: Fluoreszein-Tränenaufrisszeit. MGD: Dysfunktion der Meibomschen Drüsen

Nachdruck mit Erlaubnis von Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:90-7

Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin oder Erythromycin empfohlen.¹⁵⁶ Diese Empfehlungen könnten aufgrund kürzlich erschienener Berichte, denen zufolge Brustkrebsrisiko und Brustkrebsmorbidity bei Frauen kumulativ mit der Dauer der Antibiotikumtherapie zunimmt, fraglich erscheinen. Dies gilt auch für Tetracycline.^{157,158} Eine andere große Studie konnte diese Ergebnisse nicht bekräftigen.¹⁵⁹

Tetracycline und ihre Analoga sind effektive Mittel zur Behandlung der Rosacea am Auge.^{160,161} Dabei kann bereits eine einfache tägliche Dosierung von Doxycyclin wirksam sein.¹⁶² Zusätzlich zu antiinflammatorischen Effekten der Tetracycline kann auch deren Hemmung der Angiogenese zu ihrer Wirksamkeit bei Erkrankungen im Zusammenhang mit Rosacea beitragen. Faktoren, die eine Angiogenese fördern, umfassen die durch Proteasen ausgelöste Freisetzung angiogener Faktoren aus der extrazellulären Matrix, die Inaktivierung von endothelialen Wachstumsfaktorinhibitoren und die Freisetzung angiogener Faktoren aus aktivierten Makrophagen.^{155,163}

Tetracycline hemmen bekanntlich ebenfalls die Expression der Matrix-Metalloproteinasen, was ihren Einsatz zur Behandlung der Rosacea am Auge rechtfertigt.¹⁶⁴ Obwohl Tetracycline zur Behandlung dieser Krankheit verwendet wurden, liegen keine randomisierten, placebokontrollierten Studien zur Auswertung ihrer Wirksamkeit vor.¹⁵³

2) Chronische posteriore Blepharitis: Meibomitis, Meibom-Dysfunktion

Die chronische Blepharitis ist typischerweise durch die Entzündung der Augenlider charakterisiert. Es gibt

unterschiedliche Formen der chronischen Blepharitis, z. B. staphylokokkenbedingt, seborrhoisch (allein, gemischt seborrhoisch/staphylokokkenbedingt, seborrhoisch mit Meibom-Seborrhoe, seborrhoisch mit sekundärer Meibomitis), primäre Meibomitis und andere wie atopische, psoriatische und Pilzinfektionen.¹⁶⁵ Die Meibom-Drüsen-Dysfunktion (MGD) wurde mit Trockenem Auge assoziiert, das offensichtlich auf Tränenflüssigkeitsmangel beruht. Es wurde nachgewiesen, dass die Gabe von Tetracyclin an Patienten mit Meibomitis die Lipaseproduktion durch tetracyclinempfindliche und -resistente Staphylokokkenstämme herabsetzt. Diese herabgesetzte Lipaseproduktion führte zur klinischen Verbesserung.¹⁴⁷ In ähnlicher Weise wurde gezeigt, dass Minocyclin die Produktion von Triglyceriden und freien Fettsäuren im den Sekreten der Meibom-Drüse herabsetzt. Grund dafür könnte eine Lipasehemmung durch das Antibiotikum oder ein direkter Effekt auf die Augenflora sein.¹⁴⁶ Eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie von Tetracyclin zur Behandlung der Rosacea am Auge verglich die Symptombesserung bei 24 Patienten, die entweder mit Tetracyclin oder mit Doxycyclin behandelten wurden.¹⁶⁶ Mit Ausnahme eines Patienten verzeichneten nach 6-wöchiger Therapie alle Patienten eine Verbesserung der Symptome. In diese Studie war keine Placebogruppe eingeschlossen.

Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie (teilweise Crossover) verglich die Wirkung von Oxytetracyclin auf die Linderung von Symptomen der Blepharitis mit und ohne Rosacea miteinander. Nur 25% der Patienten mit Blepharitis ohne Rosacea sprachen auf das Antibiotikum an, bei Vorhandensein beider Krankheiten

Tabelle 3. Liste der Behandlungen des Trockenen Auges

Artificial Tear Substitutes (Künstliche Tränenersatzmittel)
Gele/Salben
Feuchtigkeitserhaltende Brillen
Antiinflammatorische Wirkstoffe (topische CsA und Kortikosteroide, Omega-3-Fettsäuren)
Tetracycline
Stöpsel
Sekretagoga
Serum
Kontaktlinsen
Systemische Immunsuppressiva
Chirurgischer Eingriff (Lidoperation, Tarsorrhaphie, SH- & SD-Transplantat)

AMT = amniotic membrane transplantation (Transplantation der amniotischen Membran); MM = Mucous Membrane (Schleimhaut); SG = Salivary Gland (Speicheldrüse)

waren es 50%.¹⁶⁷ In einer anderen Studie, an der 10 Patienten mit Acne Rosacea und gleichzeitiger Meibomitis, mit Acne Rosacea ohne Beteiligung der Augen oder mit seborrhoischer Blepharitis teilnahmen, reduzierte eine tägliche Gabe von 50 mg Minocyclin über 2 Wochen, gefolgt von 100 mg täglich über insgesamt 3 Monate die bakterielle Flora signifikant ($P = 0,0013$). Bei allen Patienten mit Meibomitis wurden klinische Verbesserungen beobachtet.¹⁴⁸

Aufgrund der in kleinen klinischen Studien mit Meibomitis-Patienten beobachteten Erfolge empfiehlt die American Academy of Ophthalmology die Langzeittherapie mit Doxycyclin oder Tetracyclin für die Therapie der Meibomitis.¹⁶⁵ Zur Klärung der Rolle dieses Antibiotikums in der Blepharitisbehandlung sind größere randomisierte, placebokontrollierte Studien notwendig, in denen die Symptomverbesserungen, und nicht Surrogatmarker, ausgewertet werden.¹⁵³ Tetracyclinderivate (z. B. Minocyclin, Doxycyclin) wurden aufgrund ihrer hohen Gewebekonzentration, niedrigen renalen Clearance, langen Halbwertszeit, starken Bindung an Serumprotein und des verringerten Risikos der Photosensibilisierung empfohlen.¹⁶⁸

Zahlreiche Studien haben die positiven Effekte von Minocyclin und anderen Tetracyclinderivaten (z. B. Doxycyclin) in der Behandlung der chronischen Blepharitis beschrieben.^{146,147,168,169} In den Studien wurden im Anschluss an eine Behandlung mit Tetracyclinderivaten (z. B. Minocyclin) signifikante Änderungen der Tränenflüssigkeitsparameter, wie zum Beispiel Tränenvolumen und Tränenfluss, nachgewiesen. Eine Studie wies darüber hinaus eine Abnahme der Produktion von Tränenflüssigkeit nach, die gleichzeitig mit den klinischen Verbesserungen auftrat.¹⁷⁰

Eine vor kurzem von Yoo Se et al veröffentlichte randomisierte, prospektive Studie verglich unterschiedliche Doxycyclindosierungen an 150 Patienten (300 Augen) mit chronischer Meibom-Dysfunktion, die über mehr als zwei Monate nicht auf Lidhygiene und topische Therapie ansprachen.¹⁷¹ Vor Beginn der Studie wurde jegliche topische Therapie für mindestens 2 Wochen abgebrochen. Im Anschluss an die Bestimmung der BUT- und Schirmer-Testwerte wurden

Tabelle 4. Behandlungsempfehlungen nach Schwerestufe**Stufe 1:**

Aufklärung und Umwelt-/Diätmodifikationen
Eliminierung schädlicher systemischer Medikamente
Tränenersatzmittel, Gele/Salben
Augenlidbehandlung

Stufe 2:

Wenn Behandlungen der Stufe 1 nicht erfolgreich sind:

Antiinflammatorische Wirkstoffe
Tetracycline (bei Meibomianitis, Rosacea)
Punctum Plugs
Sekretagoga
Feuchtigkeitserhaltende Brillen

Stufe 3:

Wenn Behandlungen der Stufe 2 nicht erfolgreich sind:

Serum
Kontaktlinsen
Permanenter Punctum-Verschluss

Stufe 4:

Wenn Behandlungen der Stufe 3 nicht erfolgreich sind:

Systemische antiinflammatorische Wirkstoffe
Chirurgischer Eingriff (Lidoperation, Tarsorrhaphie, Transplantation von Schleimhaut, Speicheldrüse, Amnionmembrantransplantation)

Modifiziert nach: International Task Force Guidelines for Dry Eye¹⁸⁵

die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: eine hochdosierte Gruppe (200 mg Doxycyclin, zweimal täglich), eine niedrigdosierte Gruppe (20 mg Doxycyclin, zweimal täglich) und eine Kontrollgruppe (Placebo). Nach einem Monat hatten sich BUT, Schirmer-Scores und Symptome verbessert. Nach der Behandlung zeigten sowohl die hochdosierte wie auch die niedrig-dosierte Gruppe signifikante Verbesserungen. Dies lässt vermuten, dass eine niedrig-dosierte Doxycyclintherapie (zweimal täglich 20 mg) bei Patienten mit chronischer Meibom-Dysfunktion Wirksamkeit zeigt.

3) Dosierung und Sicherheit

Es ist bekannt, dass der Einsatz systemischer Tetracycline zur Behandlung der Meibomitis Entzündungen unterdrückt und Symptome lindert.^{172,173} Bezüglich der Dosierung wurde eine Reihe von Vorschlägen gemacht, z. B. einmal täglich 50 oder 100 mg Doxycyclin¹⁷⁴ oder eine Anfangsdosis von 50 mg pro Tag in den ersten 2 Wochen, gefolgt von einer intermittierenden Gabe von 100 mg pro Tag für 2,5 Monate.^{146-148,170} Niedrige Dosierungen von Doxycyclin (20 mg) wurden auch für eine Langzeitbehandlung der chronischen Blepharitis vorgeschlagen.¹⁷¹ Die mit einer oralen Langzeit-Tetracyclintherapie verbundenen Sicherheitsrisiken, wobei Minocyclin einbegriffen ist, sind gut bekannt. Für die Verwendung von Tetracyclinen und deren Derivaten wurden zahlreiche Managementansätze vorgeschlagen. In Anbetracht der neuen Informationen über die möglicherweise gesundheitsgefährdenden Effekte einer längerfristigen oralen Antibiotika-Therapie muss jedoch eine sichere und dennoch wirksame Option für die Therapie ausgewählt werden. Eine vor kurzem durchgeführte Studie schlug vor, dass die Therapie mit 100 mg Minocyclin über 3 Monate ausreicht, um eine ausgeprägte Meibomitis unter Kontrolle zu bringen, da die

Erkrankung nach Absetzen des Medikaments noch mindestens 3 Monate kontrolliert verlief.¹⁷⁰

In einem experimentellen Mausmodell des Trockenen Auges konnte topisch appliziertes Doxycyclin die Glattheit und Barrierefunktion des Hornhautepithels erhalten.¹⁴¹ Es bewahrte ebenfalls die Intaktheit der tight junctions des Hornhautepithels beim Trockenen Auge, was zu einer markanten Abnahme der Desquamation der apikalen Hornhautepithelzellen führte.¹⁴² Dies geht mit einer Abnahme des MMP-9-Proteins im Hornhautepithel und der Gelatinaseaktivität im Hornhautepithel und in den Tränen einher.¹⁴¹

F. Essentielle Fettsäuren

Essentielle Fettsäuren sind für eine umfassende Gesundheit erforderlich. Sie können von Wirbeltieren nicht synthetisiert werden und müssen mit der Nahrung zugeführt werden. Unter den essentiellen Fettsäuren sind 18 Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren. Mit der typischen westlichen Ernährung werden 20-25 mal mehr Omega-6- als Omega-3-Fettsäuren aufgenommen. Omega-6-Fettsäuren sind Vorläufer der Arachidonsäure und bestimmter pro-inflammatorischer Lipidmediatoren (PGE2 und LTB). Im Gegensatz dazu hemmen Omega-3-Fettsäuren (z. B. EPA aus Fischöl) die Synthese dieser Lipidmediatoren und blockieren die Produktion von IL-1 und TNF-alpha.^{175,176}

In einer Anzahl doppelblinder, placebokontrollierter klinischer Studien wurde ein vorteilhafter Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf die rheumatoide Arthritis beobachtet.^{177,178} In einer prospektiven, placebokontrollierten klinischen Untersuchung von essentiellen Fettsäuren trat nach zweimal täglicher oraler Verabreichung von Linolsäure und Gamma-Linolensäure eine signifikante Verbesserung der Reizsymptome am Auge und der Lissamingrünfärbung der Augenoberfläche ein.¹⁷⁹ Darüber hinaus wurde eine verminderte HLA-DR-Färbung der Bindehaut beobachtet.

G. Umweltstrategien

Faktoren, die die Tränenproduktion herabsetzen und die Verdunstung der Tränenflüssigkeit erhöhen, wie z. B. systemische anticholinerge Medikamente (z. B. Antihistaminika und Antidepressiva) und am Auge austrocknend wirkende Umweltbeanspruchungen (z. B. niedrige Luftfeuchtigkeit und klimatisierte Räume) sollten möglichst gering gehalten oder eliminiert werden.¹⁸⁰⁻¹⁸² Bildschirme und Monitore sollten so angepasst werden, dass sie sich unterhalb der Augenhöhe befinden, um die interpalpebrale Öffnung zu verringern; den Patienten ist anzuraten, beim Lesen oder Arbeiten mit dem Computer regelmäßig Pausen einzulegen und die Augen zu schließen.¹⁸³ Um die Verdunstung der Tränenflüssigkeit zu reduzieren, wird eine luftfeuchte Umgebung empfohlen. Dies ist insbesondere unter trockenen klimatischen Bedingungen und in Höhenlagen von Vorteil. Bei bestehendem Lagophthalmus (unvollständiger Lidschluss) sind folgende Maßnahmen indiziert: Tragen einer Schwimmbrille, Zukleben der Augenlider mit Klebeband und Tarsorrhaphie (Vernähen der Augenlider).

IV. BEHANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

Die Mitglieder des Subkomitees verwendeten zusätzlich zum oben präsentierten Material auch die für das Trockene Auge entwickelten „Preferred Practice Patterns“ der American Academy of Ophthalmology und Daten des Delphi-Panels der International Task Force (ITF) zum Thema Trockenes Auge.^{184,185} Die Gruppe bevorzugte den Ansatz der ITF, der Therapieempfehlungen anhand der Schwere der Krankheit bestimmt. Es wurde eine Modifikation des ITF-Schemas zur Beurteilung der Krankheit nach dem Schweregrad erstellt, das 4 auf Anzeichen und Symptomen basierende Schwerestufen enthält (Tabelle 2). Die Mitglieder des Subkomitees wählten aus einer Liste verschiedener Therapien, die nachweislich therapeutisch wirksam waren, Behandlungen für jede Schwerstufe aus (Tabelle 3). Die Empfehlungen zur Behandlung sind für die einzelnen Schwerestufen in Tabelle 4 aufgelistet. Es ist zu beachten, dass diese Empfehlungen von Praktikern unter Berücksichtigung der individuellen Patientenprofile sowie der klinischen Erfahrungen modifiziert werden können. Die Therapieempfehlungen für Erkrankungen der Schwerstufe 4 umfassen chirurgische Methoden zur Behandlung oder Verhinderung von Hornhautkomplikationen, bei denen die Sehfähigkeit bedroht ist. Die Diskussion dieser Behandlungsoptionen ist nicht Gegenstand dieses Berichts.

V. UNBEANTWORTETE FRAGEN UND ZUKÜNFTIGE ZIELE

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurden im Hinblick auf das Trockene Auge und Augenoberflächenerkrankungen entscheidende Behandlungsschritte erzielt. Ein Beispiel ist die FDA-Zulassung der Cyclosporinemulsion, dem ersten therapeutischen Wirkstoff zur Behandlung von KCS in den USA. Zudem konnten umfassende Erkenntnisse auf dem Gebiet der Pathophysiologie des Trockenen Auges gewonnen werden. Dies führte zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung des Trockenen Auges von der einfachen Lubrikation und Hydratation der Augenoberfläche mithilfe von Tränenersatzflüssigkeiten hin zu Strategien, welche die natürliche Produktion der Tränenkomponenten stimulieren, die Intaktheit des Augenoberflächenepithels und dessen Barrierefunktion erhalten sowie Entzündungsfaktoren hemmen, die sich auf die Tränenproduktion der Augenoberfläche und des Tränenrüseneithels ungünstig auswirken. Vorläufige Erfahrungen mit diesem neuen therapeutischen Ansatz deuten darauf hin, dass die Lebensqualität zahlreicher Patienten mit Trockenem Auge verbessert werden kann, und die Anwendung dieser Strategien zu einem frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf mögliche Komplikationen des Trockenen Auges, die möglicherweise zur Erblindung führen, verhindern kann. Es ist zu erwarten, dass zukünftige Therapien ihr Augenmerk auf den Ersatz spezifischer Tränenfaktoren, die für die Erhaltung der Oberflächen-Homöostase eine essentielle Rolle spielen, oder auf die Hemmung der Haupt-Entzündungsmediatoren richten, die zum Tod oder zur Dysfunktion Tränen sezernierender Zellen führen können. Weitere Forschung wird notwendig sein, um diese Schlüsselfaktoren zu identifizieren und bessere diagnostische Tests zu entwickeln, mit denen ihre Konzentrationen in winzig kleinen Proben von Tränenflüssigkeit präzise gemessen werden

können. Darüber hinaus werden möglicherweise bestimmte Krankheitsparameter identifiziert, die Rückschlüsse darauf zulassen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient auf eine bestimmte Therapie anspricht. In Anbetracht der bislang erzielten Fortschritte und der Anzahl weiterer Therapien in der Produktpipeline erscheint die Zukunft der Therapie des Trockenen Auges vielversprechend.

LITERATUR

(Die den Referenzen folgenden Codes in Klammern geben die Evidenzstufe an [siehe Tabelle 1]. CS = Clinical Study [Klinische Studie]; BS = Basic Science [Grundlagenforschung])

- Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. *Am J Ophthalmol* 1989;107:348-55 (BS1)
- Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34:27-36 (CS2)
- Schein O, Tielsch J, Munoz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. *Ophthalmology* 1997;104:1395-1400 (CS2)
- Nelson JD, Gordon JF. Topical fibronectin in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. Chiron Keratoconjunctivitis Sicca Study Group. *Am J Ophthalmol* 1992;114:441-7 (CS2)
- Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;7:71-81 (BS1)
- Ubels J, McCartney M, Lantz W, et al. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. *Arch Ophthalmol* 1995;113:371-8 (BS1)
- Green K, MacKeen DL, Slagle T, Cheeks L. Tear potassium contributes to maintenance of corneal thickness. *Ophthalmic Res* 1992;24:99-102 (BS1)
- Holly F, Lemp M. Surface chemistry of the tear film: Implications for dry eye syndromes, contact lenses, and ophthalmic polymers. *Contact Lens Soc Am J* 1971;5:12-9 (BS2)
- Perrigan DM, Morgan A, Quintero S, et al. Comparison of osmolarity values of selected ocular lubricants. ARVO 2004 poster session 449
- Kaufman B, Novack GD. Compliance issues in manufacturing of drugs. *Ocul Surf* 2003;1:80-5
- Albietz J, Bruce A. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: Effect of preserved and nonpreserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001;22:8-18 (CS2)
- Gasset AR, Ishii Y, Kaufman H, Miller T. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives. *Am J Ophthalmol* 1974;78:98-105 (BS1)
- Wilson F. Adverse external effects of topical ophthalmic medications. *Surv Ophthalmol* 1979;24:57-88 (CS3)
- Burstein N. Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives. *Surv Ophthalmol* 1980;25:15-30 (CS3)
- Burstein N. The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1985;104:402-9 (CS3)
- Brubaker R, McLaren J. Uses of the fluorophotometer in glaucoma research. *Ophthalmology* 1985;92:884-90 (BS1)
- Smith L, George M, Berdy G, Abelson M. Comparative effects of preservative free tear substitutes on the rabbit cornea: a scanning electron microscopic evaluation (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32 (Suppl):733 (BS1)
- Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J 2nd. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677-81 (BS2)
- Lopez Bernal D, Ubels JL. Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: effect of artificial tears and preservatives. *Curr Eye Res* 1991;10:645-56 (BS1)
- Bernal DL, Ubels JL. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 1993;12:115-20 (BS1)
- Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001;18:205-15 (CS1)
- Tripathi BJ, Tripathi RC, Kolli SP. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens Eye Toxicity Res* 1992;9:361-75 (BS1)
- Herrema J, Friedenwald J. Retardation of wound healing in the corneal epithelium by lanolin. *Am J Ophthalmol* 1950;33:1421 (CS3)
- Nelson J, Drake M, Brewer J, Tuley M. Evaluation of physiologic tear substitute in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:453-7 (CS2)
- Gilbard JP, Rossi SR. An electrolyte-based solution that increases corneal glycogen and conjunctival goblet-cell density in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1992;99:600-4 (BS1)
- Lenton LM, Albietz JM. Effect of carmellose-based artificial tears on the ocular surface in eyes after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1999;15(2 Suppl):S227-S231 (CS2)
- Slomiany BL, Slomiany A. Role of mucus in gastric mucosal protection. *J Physiol Pharmacol* 1991; 42:147-61 (BS1)
- Gilbard JP. Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca. *CLAO J* 1985;11:243-50 (CS1)
- Gilbard J. Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca. Lubbock TX, Dry Eye Institute, 1986 (CS3)
- Gilbard J, Carter J, Sang D, et al. Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology* 1984;91:1205-12 (BS1)
- Luo L, Li D, Corrales R, Pflugfelder S. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 2005;31:186-93 (BS1)
- Gilbard JP, Kenyon KR. Tear diluents in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1985;92:646-50 (CS2)
- Holly F, Esquivel E. Colloid osmotic pressure of artificial tears. *J Ocul Pharmacol* 1985;1:327-36 (BS1)
- Yancey PH. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cryoprotectants in high osmolarity and other stresses. *J Exp Biol* 2005;208:2819-30 (BS2)
- Holly F, Lemp M. Wettability and wetting of corneal epithelium. *Exp Eye Res* 1971;11:239-50 (BS1)
- Hawi A, Smith T, Digenis G. A quantitative comparison of artificial tear clearance rates in humans using gamma scintigraphy (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31 (Suppl):517 (BS1)
- Argueso P, Tisdale A, Spurr-Michaud S, et al. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:113-9 (BS1)
- Versura P, Maltarello M, Stecher F, et al. Dry eye before and after therapy with hydroxypropylmethylcellulose. *Ophthalmologica* 1989;198:152-62 (CS3)
- Simmons PA, Garrett Q, Xu S, et al. Interaction of carboxymethylcellulose with human corneal cells. ARVO 2006, E-Abstract 2759 (BS1)
- Christiansen M, Cohen S, Rinehart J, et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res* 2004;28:55-62 (CS2)
- Di Pasquale MA, Goto E, Tseng SC. Sequential changes of lipid tear film after the instillation of a single drop of a new emulsion eye drop in dry eye patients. *Ophthalmology* 2004;111:783-91 (CS2)
- Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2005;82:594-601 (CS2)
- Snibson GR, Greaves JL, Soper ND, et al. Precorneal residence times of sodium hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy. *Eye* 1990;4:594-602 (CS3)
- Polack F, McNiece M. The treatment of dry eyes with NA hyaluronate (Healon). *Cornea* 1982;1:1333 (CS3)
- Stuart JC, Linn JG. Dilute sodium hyaluronate (Healon) in the treatment of ocular surface disorders. *Ann Ophthalmol* 1985;17:190-2 (CS3)
- DeLuise V, Peterson W. The use of topical Healon tears in the management of refractory dry-eye syndrome. *Ann Ophthalmol* 1984;16:823-4 (CS3)
- Sand B, Marner K, Norm M. Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 1989; 67:181-3 (CS3)
- Nelson JD, Farris RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations a comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1988;106:484-7 (CS2)
- Beetham WP. Filamentary keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1936;33:413-35 (CS1)
- Foulds WS. Intracanalicular gelatin implants in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 1961;45:625-7 (CS2)
- Freeman JM. The punctum plug: evaluation of a new treatment for the dry eye. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975;79:OP874-9 (CS2)
- Tuberville AW, Frederick WR, Wood TO. Punctal occlusion in tear deficiency syndromes. *Ophthalmology* 1982;89:1170-2 (CS2)
- Willis RM, Folberg R, Krachmer JH, et al. The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression-cytological study. *Ophthalmology* 1987;94:514-8 (CS2)
- Gilbard JP, Rossi SR, Azar DT, Gray KL. Effect of punctal occlusion by Freeman silicone plug insertion on tear osmolarity in dry eye disorders. *CLAO J* 1989;15:216-8 (CS2)
- Balaram M, Schaumberg DA, Dana MR. Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001;131:30-6 (CS1)

56. Baxter SA, Laibson PR. Punctal plugs in the management of dry eyes *Ocul Surf* 2004;2:255-65 (CS3)
57. Bartlett JD, Boan K, Corliss D, Gaddie IB. Efficacy of silicone punctal plugs as adjuncts to topical pharmacotherapy of glaucoma--a pilot study. Punctal Plugs in Glaucoma Study Group. *J Am Optom Assoc* 1996;67:664-8 (CS2)
58. Huang TC, Lee DA. Punctal occlusion and topical medications for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:151-5 (CS2)
59. Sugita J, Yokoi N, Fullwood NJ, et al. The detection of bacteria and bacterial biofilms in punctal plug holes. *Cornea* 2001;20: 362-5 (CS3)
60. Gerding H, Kupperts J, Busse H. Symptomatic cicatricial occlusion of canaliculi after insertion of Herrick lacrimal plugs. *Am J Ophthalmol* 2003;136:926-8 (CS3)
61. Lee J, Flanagan JC. Complications associated with silicone intracanalicular plugs. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2001;17:465-9 (CS3)
62. Paulsen F. The human lacrimal glands. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2003;170: III-XI, 1-106 (BS1)
63. Yen MT, Pflugfelder SC, Feuer WJ. The effect of punctal occlusion on tear production, tear clearance, and ocular surface sensation in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 2001;131:314-23 (CS2)
64. Tsubota K. The effect of wearing spectacles on the humidity of the eye. *Am J Ophthalmol* 1989;15:108:92-3 (BS2)
65. Tsubota K, Yamada M, Urayama K. Spectacle side panels and moist inserts for the treatment of dry-eye patients. *Cornea* 1994;13:197-201 (BS1)
66. Gresset J, Simonet P, Gordon D. Combination of a side shield with an ocular moisture chamber. *Am J Optom Physiol Opt* 1984;61:610-2 (CS3)
67. Savar DE. A new approach to ocular moisture chambers. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978;15:51-3 (CS3)
68. Kurihashi K. Moisture aid during sleep for the treatment of dry eye: wet gauze eye mask. *Ophthalmologica* 1994;208:216-9 (CS3)
69. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4 (CS2)
70. Korb DR, Greiner JV, Glonek T, et al. Effect of periocular humidity on the tear film lipid layer. *Cornea* 1996;15:129-34 (BS2)
71. Tsubota K, Hata S, Okusawa Y, et al. Quantitative videographic analysis of blinking in normal subjects and patients with dry eye. *Arch Ophthalmol* 1996;114:715-20 (BS1)
72. Maruyama K, Yokoi N, Takamata A, Kinoshita S. Effect of environmental conditions on tear dynamics in soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2563-8 (BS1)
73. Bacon AS, Astin C, Dart JK. Silicone rubber contact lenses for the compromised cornea. *Cornea* 1994;13:422-8 (CS3)
74. Pullum KW, Whiting MA, Buckley RJ. Scleral contact lenses: the expanding role. *Cornea* 2005;24:269-77 (CS3)
75. Tappin MJ, Pullum KW, Buckley RJ. Scleral contact lenses for overnight wear in the management of ocular surface disorders. *Eye* 2001;15(Pt 2):168-72 (CS3)
76. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J, et al. Gas-permeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2000;130:25-32 (CS3)
77. Rosenthal P, Cotter JM, Baum J. Treatment of persistent corneal epithelial defect with extended wear of a fluid-ventilated gas-permeable scleral contact lens. *Am J Ophthalmol* 2000;130:33-41 (CS3)
78. Tauber J, Davitt WF, Bokosky JE, et al. Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea* 2004;23:784-92 (CS1)
79. Mundasad MV, Novack GD, Allgood VE, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution: a P2Y₂ agonist in healthy subjects. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17:173-9 (CS1)
80. Murakami T, Fujihara T, Horibe Y, Nakamura M. Diquafosol elicits increases in net Cl⁻ transport through P2Y₂ receptor stimulation in rabbit conjunctiva. *Ophthalmic Res* 2004;36:89-93 (BS1)
81. Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A, et al. Regulation of MMP-9 in human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2001;73:449-59 (BS1)
82. Murakami T, Fujita H, Fujihara T, et al. Novel noninvasive sensitive determination of tear volume changes in normal cats. *Ophthalmic Res* 2002;34:371-4 (BS1)
83. Yerxa BR, Mundasad M, Sylvester RN, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution, a P2Y₂ agonist, in patients with mild to moderate dry eye disease. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1251-7 (BS2)
84. Fujihara T, Murakami T, Fujita H, et al. Improvement of corneal barrier function by the P2Y₂ agonist INS365 in a rat dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:96-100 (BS1)
85. Fujihara T, Murakami T, Nagano T, et al. INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:363-70 (BS1)
86. Yerxa BR, Douglass JG, Elena PP, et al. Potency and duration of action of synthetic P2Y₂ receptor agonists on Schirmer scores in rabbits. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):261-5 (BS2)
87. Urashima H, Okamoto T, Takeji Y, et al. Rebamipide increases the amount of mucin-like substances on the conjunctiva and cornea in the N-acetylcysteine-treated in vivo model. *Cornea* 2004;23:613-9 (BS1)
88. Tanito M, Takanashi T, Kaidzu S, et al. Cytoprotective effects of rebamipide and carteolol hydrochloride against ultraviolet B-induced corneal damage in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:2980-5 (BS3)
89. Masuda K, Tokushige H, Ogawa T, et al. Effect of topical ecabet sodium on mucin levels in the tear fluid of patients with dry eye. SERI-ARVO2003.
90. Tshida H, Nakata K, Hamano T, et al. Effect of gefarnate on the ocular surface in squirrel monkeys. *Cornea* 2002;21:292-9 (BS3)
91. Nakamura M, Endo K, Nakata K, Hamano T. Gefarnate increases PAS positive cell density in rabbit conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1320-3 (BS3)
92. Nakamura M, Endo K, Nakata K, Hamano T. Gefarnate stimulates secretion of mucin-like glycoproteins by corneal epithelium in vitro and protects corneal epithelium from desiccation in vivo. *Exp Eye Res* 1997;65:569-74 (BS3)
93. Tshida H, Nakata K, Hamano T, et al. Gefarnate stimulates goblet cell repopulation following an experimental wound to the tarsal conjunctiva in the dry eye rabbit. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):353-7 (BS 3)
94. Hamano T. Dry eye treatment with eye drops that stimulate mucin production. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:965-8 (CS3)
95. Jumblatt JE, Cunningham L, Jumblatt MM. Effects of 15(S)-HETE on human conjunctival mucin secretion. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):323-7 (BS1)
96. Gamache DA, Wei ZY, Weimer LK, et al. Corneal protection by the ocular mucin secretagogue 15(S)-HETE in a rabbit model of desiccation-induced corneal defect. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:349-61 (BS2)
97. Jackson RS 2nd, Van Dyken SJ, McCartney MD, Ubels JL. The eicosanoid, 15-(S)-HETE, stimulates secretion of mucin-like glycoprotein by the corneal epithelium. *Cornea* 2001;20:516-21 (BS2)
98. Azar RG, Edelhauser HF. Evaluation of the effects of 15(S)-HETE on corneal epithelial cells: an electrophysiological and cytochemical study. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506(Pt A):329-33 (BS3)
99. Ubels JL, Aupperlee MD, Jackson RS 2nd, et al. Topically applied 15-(S)-HETE stimulates mucin production by corneal epithelium. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):317-21 (BS2)
100. Gamache DA, Wei ZY, Weimer LK, et al. Preservation of corneal integrity by the mucin secretagogue 15(S)-HETE in a rabbit model of desiccation-induced dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):335-40 (BS2)
101. Jumblatt JE, Cunningham LT, Li Y, Jumblatt MM. Characterization of human ocular mucin secretion mediated by 15(S)-HETE. *Cornea* 2002;21:818-24 (BS3)
102. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan K, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren's syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:174-81 (CS1)
103. Takaya M, Ichikawa Y, Yamada C, et al. Treatment with pilocarpine hydrochloride for sicca symptoms in Sjogren's syndrome. *Ryumachi* 1997;37:453-7 (CS2)
104. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12-week controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1204-7 (CS2)
105. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, et al. Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjogren's syndrome patients with oral pilocarpine: A randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study. *J Clin Rheumatol* 2004;4:169-77 (CS1)
106. Aragona P, Di Pietro R, Spinella R, Mobicri M. Conjunctival epithelium improvement after systemic pilocarpine in patients with Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2006;90:166-70 (CS2)
107. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, et al. Double-blind randomized placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46:748-54 (CS1)
108. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 2004;138:6-17 (CS1)
109. Geerling G, Daniels JT, Dart JK, et al. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:948-56 (BS1)
110. Geerling G, Honnicke K, Schroder C, et al. Quality of salivary tears following autologous submandibular gland transplantation for severe dry eye. *Graefes*

- Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:45-52 (BS1)
111. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5 (CS2)
 112. Geerling G, Hartwig D. Autologous serum eyedrops for ocular surface disorders, in Reinhard T, Larkin F (eds). *Cornea and external eye disease*. Berlin, Heidelberg, Springer, 2005, pp 2-19
 113. Liu L, Hartwig D, Harloff S, et al. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:706-14 (BS1)
 114. Tananuvat, N, Daniell M, Sullivan LJ, et al. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea* 2001;20:802-6 (CS1)
 115. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139:242-6 (CS1)
 116. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88:647-52 (CS1)
 117. Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Autologous serum eye drops for dry eye after LASIK. *J Refract Surg* 2006;22:61-6 (CS1)
 118. Schulze SD, Sekundo W, Kroll P. Autologous serum for the treatment of corneal epithelial abrasions in diabetic patients undergoing vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:207-11 (BS1)
 119. Geerling G, Sieg P, Bastian G, Laqua H. Transplantation of the autologous submandibular gland for most severe cases of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1998;105:327-35 (CS2)
 120. Schroder, Sieg P, Framme C, et al. [Transplantation of the submandibular gland in absolute dry eyes. Effect on the ocular surface]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:494-501 (CS2)
 121. Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4293-301 (BS1)
 122. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Desiccating stress induces T cell-mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 2006;176:3950-7 (BS1)
 123. Kaswan RL, Salisbury MA, Ward DA. Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca. A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1210-16 (BS2)
 124. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol* 1994;72:38-42 (CS2)
 125. Laibovitz RA, Solch S, Andriano J. Pilot trial of cyclosporin 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993;12:315-23 (CS1)
 126. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease. A dose-ranging, randomized trial. *Ophthalmology* 2000;107:967-74 (CS1)
 127. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:631-9 (CS1)
 128. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7 (BS1)
 129. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-5 (BS1)
 130. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, et al. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000;19:492-6 (BS1)
 131. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-96 (BS1)
 132. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004;138:444-57 (CS1)
 133. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory drops on dry eye patients: A clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136:593-602 (CS1)
 134. Sainz de la Maza Serra SM, Simon Castellvi C, Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75:751-56 (CS1)
 135. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:811-6 (CS3)
 136. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137:337-42 (CS3)
 137. Anonymous. Certain ophthalmic antibiotic combination drugs for human use; Drug efficacy study implementation. *Fed Reg* 1982;47:21296
 138. Anonymous. Certain steroid preparations for ophthalmic and/or otic use. *Fed Reg* 1980a;45:57776-80
 139. Anonymous. Certain ophthalmic antibiotic combination drugs for human use; Drug efficacy study implementation. *Fed Reg* 1980b;45:57780-3
 140. Anonymous. Certain steroid preparations for ophthalmic and otic use. *Fed Reg* 1976;41:34340-2
 141. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2847-56 (RS1)
 142. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83:526-35 (RS1)
 143. Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, et al. A multicenter, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. ARVO 2006, E-Abstract 5608 (CS3)
 144. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37:209-12 (CS3)
 145. Sator MO, Joura EA, Golaszewski T, et al. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:100-2 (CS2)
 146. Shine WE, McCulley JP, Pandya AG. Minocycline effect on meibomian gland lipids in Meibomitis patients. *Exp Eye Res* 2003;76:417-20 (CS2)
 147. Dougherty JM, McCulley JP, Silvano RE, et al. The role of tetracycline in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2970-5 (CS2)
 148. Ta CN, Shine WE, McCulley JP, et al. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. *Cornea* 2003;22:545-8 (CS2)
 149. Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2544-57 (CS2)
 150. Li Y, Kuang K, Yerxa B, et al. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y2(2) receptor agonists stimulate Cl(-) and fluid secretion. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C595-602 (BS1)
 151. Li DQ, Luo L, Chen Z, et al. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82:588-96. Epub 2005 Oct 3 (BS1)
 152. Krakauer T, Buckley M. Doxycycline is anti-inflammatory and inhibits staphylococcal exotoxin-induced cytokines and chemokines. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3630-3 (BS1)
 153. Voils SA, Evans ME, Lane MT, et al. Use of macrolides and tetracyclines for chronic inflammatory diseases. *Ann Pharmacother* 2005;39:86-94 (CS3)
 154. Tamargo RJ, Bok RA, Brem H. Angiogenesis inhibition by minocycline. *Cancer Res* 1991;51:672-5 (BS1)
 155. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:258-65 (CS3)
 156. Habif TP. *Clinical dermatology*, 4th ed. St Louis: Mosby-Year Book, 2004, pp 162-89 (CS3)
 157. Velicer CM, Heckbert SR, Lampe JW, et al. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. *JAMA* 2004;291:827-35
 158. Velicer CM, Heckbert SR, Rutter C, et al. Association between antibiotic use prior to breast cancer diagnosis and breast tumour characteristics (United States). *Cancer Causes Control (Netherlands)* 2006;17:307-13
 159. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A. Use of antibiotics and risk of breast cancer. *Am J Epidemiology* 2005;161:616-9
 160. Macdonald A, Feiwel M. Perioral dermatitis: aetiology and treatment with tetracycline. *Br J Dermatol* 1972;87:315-9 (CS3)
 161. Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med* 1997;90:144-50 (CS3)
 162. Frucht-Pery J, Chayet AS, Feldman ST, et al. The effect of doxycycline on ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1989;107:434-5 (CS2)
 163. Wilkin JK. Rosacea. pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol* 1994;130:359-62 (BS1)
 164. Stone DU, Chodosh J. Oral tetracyclines for ocular rosacea: an evidence-based review of the literature. *Cornea* 2004;23:106-9 (CS1)
 165. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepha-

DEWS MANAGEMENT UND THERAPIE

- ritis. *Ophthalmology* 1982;89:1173-80 **(CS2)**
166. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1993;116:88-92 **(CS1)**
167. Seal DV, Wright P, Picker L, et al. Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995;79:42-5 **(CS1)**
168. Hoepfich PD, Warshauer DM. Entry of four tetracyclines into saliva and tears. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;3:330-6 **(BS1)**
169. Gulbenkian A, Myers J, Freis D. Hamster flank organ hydrolase and lipase activity. *J Invest Dermatol* 1980;75:289-92 **(BS1)**
170. Aronowicz JD, Shine WE, Oral D, et al. Short term oral minocycline treatment of Meibomitis. *Br J Ophthalmol* 2006;90:856-60 **(CS2)**
171. Yoo SE, Lee DC, Chang MH. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:258-63 **(CS2)**
172. Browning DJ, Proia AD. Ocular rosacea. *Surv Ophthalmol* 1986;31:145-58 **(CS3)**
173. Esterly NB, Koransky JS, Furey NL, et al. Neutrophil chemotaxis in patients with acne receiving oral tetracycline therapy. *Arch Dermatol* 1984;120:1308-13 **(BS1)**
174. Gilbard JP. The scientific context and basis of the pharmacologic management of dry eyes. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:475-84,v **(CS3)**
175. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):343S-8S **(BS2)**
176. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989;320:265-71 **(BS1)**
177. James MJ, Cleland LG. Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:85-97 **(CS3)**
178. Kremer JM. n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):349S-51S **(CS1)**
179. Barabino S, Rolando M, Camicione P, et al. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea* 2003;22:97-101 **(CS2)**
180. Seedor JA, Lamberts D, Bergmann RB, Perry HD. Filamentary keratitis associated with diphenhydramine hydrochloride (Benadryl). *Am J Ophthalmol* 1986;101:376-7 **(CS3)**
181. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-68
182. Mader TH, Stulting RD. Keratoconjunctivitis sicca caused by diphenoxylate hydrochloride with atropine sulfate (Lomotil). *Am J Ophthalmol* 1991;111:377-8 **(CS2)**
183. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med* 1993;25:328:584 **(CS2)**
184. Matoba AY, Harris DJ, Mark DB, et al. Dry eye syndrome, American Academy of Ophthalmology, 2003
185. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7