

Epidemiologia della malattia dell'Occhio Secco: *Rapporto del Sottocomitato Epidemiologia del Workshop Internazionale dell'Occhio Secco (2007)*

ABSTRACT. Il rapporto del Sottocomitato Epidemiologia del Workshop dell'Occhio Secco del 2007 riassume le conoscenze attuali dell'epidemiologia della malattia dell'occhio secco, fornendo i dati di prevalenza e incidenza derivanti da varie popolazioni. Mette in risalto la necessità di allargare gli studi epidemiologici a ulteriori aree geografiche, di incorporare varie razze ed etnie negli studi futuri e di determinare un consenso sui criteri diagnostici dell'occhio secco per gli studi epidemiologici.

Sono formulate delle indicazioni che riguardano molte caratteristiche dei questionari sull'occhio secco che potrebbero essere utilizzati negli studi epidemiologici e nelle sperimentazioni cliniche controllate.

Sono identificati i fattori di rischio per l'occhio secco e la morbilità della malattia e si sottolinea l'impatto della malattia dell'occhio secco sulla qualità della vita e della funzione visiva.

Sono stati dati dei suggerimenti per ulteriori future ricerche che potrebbero portare a un miglioramento sia dell'occhio che, più in generale, della salute pubblica.

PAROLE CHIAVE. DEWS, occhio secco, Workshop dell'occhio secco, epidemiologia, fattori di rischio, questionario.

I. INTRODUZIONE

L'epidemiologia è una branca della ricerca biomedica che riguarda lo studio della distribuzione e dei fattori determinanti la salute e la malattia nelle popolazioni umane. Le frequenze, i tipi di malattia in una popolazione, i fattori che influenzano la distribuzione della malattia nella popolazione e nei suoi sottogruppi, possono essere identificati attraverso lo studio epidemiologico. Nella metà degli anni '90, l'entità del problema dell'occhio secco a livello mondiale era poco compreso. Un workshop co-sponsorizzato dal *National Eye Institute* (NEI) e dall'Industria ha riunito alcuni importanti scienziati esperti nella ricerca della superficie oculare e ha concluso che «C'è una scarsità di dati riguardanti la frequenza dell'occhio secco nella popolazione e di dati relativi alla modalità in cui questa frequenza varia secondo l'età il sesso e la razza»⁽¹⁾. Sono stati fatti notevoli progressi dal 1994 e sono state pubblicate numerose relazioni aventi come obiettivo quello di fornire dati epidemiologici sull'occhio secco, inclusi tra gli altri i dati derivanti dalla *Salisbury Eye Evaluation*, il *Beaver Dam Eye Study*, il *Melbourne Visual Impairment Project*, il *Women's Health Study* e il *Physicians' Health Study*. L'obiettivo di questo report è quello di riassumere le conoscenze sull'epidemiologia della malattia dell'occhio secco e di dare delle indicazioni utili dal punto di vista clinico e di ricerca.

II. OBIETTIVI DEL SOTTOCOMITATO EPIDEMIOLOGIA

Gli obiettivi del Sottocomitato Epidemiologia del Workshop dell'Occhio Secco 2007 (DEWS) erano 1) valutare e riassumere le conoscenze attuali sull'epidemiologia dell'occhio secco, ottenendo dati di prevalenza e incidenza nelle varie popolazioni, 2) descrivere i fattori di rischio per l'occhio secco e 3) rivedere e valutare i questionari dell'occhio secco.

A. Obiettivo 1: valutare e riassumere le conoscenze attuali sull'epidemiologia dell'occhio secco

1. Definizioni dell'occhio secco e accertamenti

Per caratterizzare la prevalenza di una malattia (cioè la percentuale della malattia in una popolazione in un dato

Sottocomitato Epidemiologia del DEWS: Janine A. Smith, MD (Presidente); Julie Albeitz, PhD; Carolyn Begley, OD, PhD; Barbara Caffery, OD, MS; Kelly Nichols, OD, MPH, PhD, Debra Schaumberg, ScD, OD, MPH; Oliver Schein, MD.

Si potrà avere accesso agli articoli originali presso il sito www.tearfilm.org.

La corrispondenza riguardo questo capitolo può essere indirizzata a: Janine A. Smith, MD, NEI, NIH, 10 Center Drive, MSC 1204, Bethesda, MD 20892. Tel 301-496-9058. Fax: 301-496-7295. Email: smithj@nei.nih.gov.

STRUTTURA DEL CAPITOLO

- I. Introduzione
- II. Obiettivi del Sottocomitato Epidemiologia
 - A. Obiettivo 1: valutare e riassumere le conoscenze attuali sull'epidemiologia dell'occhio secco
 - 1. Definizioni dell'occhio secco e accertamenti
 - 2. Sfide nell'epidemiologia dell'occhio secco
 - 3. Ricapitolazione dei dati sull'epidemiologia dell'occhio secco
 - a. Prevalenza dell'occhio secco
 - 1) Dati di prevalenza combinati
 - 2) Discussione/commenti
 - b. Incidenza dell'occhio secco
 - c. Storia naturale
 - d. Effetti dell'importanza della prevalenza della malattia nella popolazione come valore predittivo positivo o negativo
 - 4. Morbilità dell'occhio secco
 - a. Costi dell'occhio secco
 - b. Impatto dell'occhio secco sulla qualità della vita
 - c. Limitazioni dovute all'occhio secco
 - d. Qualità della vita nella sindrome di Sjogren
 - e. Impatto sulla funzione visiva
 - f. Morbilità oculare associata all'occhio secco
 - g. Direzioni della ricerca futura
 - B. Obiettivo 2: descrivere i fattori di rischio per la malattia dell'occhio secco
 - 1. Trapianto di midollo osseo e cancro
 - 2. Terapia ormonale per la menopausa (MHT)
 - 3. Ormoni sessuali
 - 4. Acidi grassi essenziali
 - 5. Ambienti a basso tasso di umidità
 - 6. Uso del computer
 - 7. Uso di lenti a contatto
 - 8. Chirurgia rifrattiva
 - C. Obiettivo 3: revisionare i questionari dell'occhio secco
 - 1. Caratteristiche dei questionari dell'occhio secco
 - a. Questionario McMonnies Dry Eye History
 - b. Canadian Dry Eye Epidemiology Study (CANDEES)
 - c. Ocular Surface Disease Index (OSDI)
 - d. Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL)
 - e. Questionario Salisbury Eye Evaluation
 - f. Questionario Dry Eye Epidemiology Project
 - g. Questionario Women's Health Study
 - h. Questionario del National Eye Institute-Visual Function (NEI-VFQ)
 - i. Dry Eye Questionnaire (DEQ) e Contact Lens DEQ
 - j. Questionario Visual Impairment Project, Melbourne, Australia
 - 2. Riepilogo
 - 3. Ricerche future
- III. Conclusioni

momento) o la sua incidenza (cioè il numero di nuovi casi di malattia che insorgono in una popolazione di individui inizialmente sani in un periodo di tempo definito), è necessario concordare una definizione. L'occhio secco è una malattia multifattoriale che può derivare da una serie di cause e presentarsi in una varietà di modi. Nel 1995, il workshop NEI/Industry ha ampiamente definito l'occhio secco come «un disordine del film lacrimale dovuto al deficit lacrimale o all'eccessiva evaporazione lacrimale che causa un danno alla superficie oculare interpalebrale associato a sintomi di discomfort oculare»⁽¹⁾. In questa definizione, il termine deficit lacrimale implicava una riduzione della componente acquosa secreta dalle ghiandole lacrimali. La necessità di considerare i sintomi nella definizione di occhio secco è degna di nota, visto che in alcune nazioni non erano inclusi nella definizione; p.es. in Giappone non erano inclusi fino a poco tempo fa⁽²⁾.

2. Sfide nell'epidemiologia dell'occhio secco

Nessun test diagnostico può essere effettuato nella pratica clinica o in uno studio clinico per distinguere in maniera affidabile gli individui sani o affetti da occhio secco. Inoltre, malgrado vengano utilizzati una varietà di test diagnostici, non esiste un parere unanime che stabilisca quali test debbano essere utilizzati per definire la malattia, sia a livello clinico che per i protocolli di ricerca. Uno dei principali ostacoli sembra essere la mancanza di correlazione tra i sintomi irritativi oculari dei pazienti e i risultati di test clinici selezionati per l'occhio secco. Questa discrepanza può essere principalmente spiegata dalla non ripetibilità di molti test clinici di uso comune, in aggiunta al fatto che le misure ripetute dello stesso test sugli stessi soggetti in periodi diversi non sono spesso correlati. Quindi, non c'è da meravigliarsi se questi test non riescano ad essere correlati l'uno con l'altro.

Un'altra ragione plausibile per la mancanza di correlazione tra i risultati dei test clinici e i sintomi irritativi può essere riscontrata nella variabilità naturale del processo della malattia, nella natura «soggettiva» dei sintomi, nella variabilità della soglia del dolore e nelle risposte a domande riguardo le sensazioni oculari. Altri fattori possono includere lo sviluppo, l'invecchiamento e il peggioramento della malattia, della relativa anestesia corneale, e la possibilità che i sintomi siano legati a parametri non misurati dai test attualmente utilizzati.

L'occhio secco è una malattia sintomatica e al momento i questionari che indagano i sintomi sono più ripetibili dei test diagnostici comunemente utilizzati. Essi possono fornire una visione più integrata della condizione clinica nel tempo. I sintomi irritativi sono in gran parte responsabili del del carico di spesa per la salute pubblica, della continua richiesta, da parte dei pazienti, di controlli medici e di terapia. I sintomi dell'occhio secco hanno un impatto anche sulla vita quotidiana, agiscono su attività importanti

Tabella 1
Sommario degli studi epidemiologici dell'occhio secco

Studi	N.	Età (anni)	Valutazione dell'occhio secco	Prevalenza
Studi americani				
Salisbury Eye Study ⁽³⁵⁾	2420	≥65	Almeno 1 dei 6 sintomi (secchezza, granulosità/sabbiosità, bruciore, rossore, croste sulle ciglia. Difficoltà ad aprire gli occhi al mattino) presente spesso	14,6%
Beaver Dam ⁽⁶⁾	3722	≥48	«Ha avuto gli occhi secchi negli ultimi 3 mesi o più?» (Se necessario, descrizione di sensazione di un corpo estraneo con prurito, bruciore, sensazione di sabbiosità, non legata ad allergia)	14,4%
Women's Health Study ⁽⁷⁾	36995	≥49	Importanti sintomi di secchezza e irritazione costanti o frequenti, e/o diagnosi di occhio secco del medico generico	7,8%
Physician's Health Studies I e II ^(8,9,14)	25655	≥50, 55	Importanti sintomi sia di secchezza che di irritazione costanti o frequenti e/o diagnosi di occhio secco del medico generico	
Studi australiani				
Blue Mountains ⁽¹⁰⁾	1075	≥50	Almeno 1 dei 4 sintomi senza considerarne la gravità, o almeno 1 sintomo moderato o grave (secchezza, granulosità, prurito, disagio)	16,6% (almeno 1 sintomo) 15,3% (3 o più sintomi)
Melbourne Visual Impairment Project ⁽¹¹⁾	926	≥40	Almeno 1 dei 6 sintomi «gravi», non attribuiti a febbre da fieno (disagio, corpo estraneo, prurito, lacrimazione, secchezza, fotofobia)	5,5%
Studi asiatici				
Shihpai ⁽¹²⁾	2038	≥65	Almeno 1 dei 6 sintomi, frequenti o costanti (secchezza, granulosità/sabbiosità, bruciore, secrezione appiccicosa, lacrimazione, rossore, secrezione mucosa, difficoltà ad aprire gli occhi al mattino)	33,7%
Sumatra ⁽¹³⁾	1058	≥21	Almeno 1 dei 6 sintomi, frequenti o costanti (secchezza, granulosità/sabbiosità, bruciore, rossore, croste sulle ciglia, difficoltà ad aprire gli occhi al mattino)	27,5%

quali la guida. Si dovrebbe, inoltre, notare che i diversi gruppi di ricerca hanno usato, nei loro studi, diverse definizioni dell'occhio secco appropriate al loro obiettivo. È molto importante considerare queste differenze al momento dell'interpretazione e comparazione di questi studi.

Il Sottocomitato ha esaminato i dati provenienti da lavori scientifici con ampie casistiche e ha prestato particolare attenzione alle definizioni e ai criteri utilizzati, inclusa la necessità di un certo numero, frequenza e intensità di sintomi. Inoltre ha valutato sia se la diagnosi di occhio secco

veniva fatta sulla base di un esame clinico sia se si basava su dati anamnestici di occhio secco diagnosticato da altri medici. In alcuni casi sono state registrate le misurazioni derivanti da test oggettivi quali la produzione lacrimale, la colorazione della superficie oculare e il tempo di rottura del film lacrimale. La prevalenza dell'occhio secco, usando queste diverse definizioni, è stata catalogata per ciascuno studio epidemiologico, come si può vedere elencata nella *Tabella 1*, ed è risultata in linea con quella stimata per ogni tipologia di popolazione.

3. Ricapitolazione dei dati sull'epidemiologia dell'occhio secco

a. Prevalenza dell'occhio secco

1. Dati di prevalenza combinati

Secondo i dati ricavati dai più importanti studi dell'occhio secco compiuti fino a oggi, il Women's Health Study (WHS), il Physicians' Health Study (PHS) e altri studi⁽³⁻¹⁴⁾, circa 3.23 milioni di donne e 1.68 milioni di uomini, per un totale di 4.91 milioni di Americani di 50 e più anni, presentano la malattia dell'occhio secco^(7,14). Altre decine di milioni presentano sintomi meno gravi e probabilmente delle manifestazioni sporadiche della malattia distinguibili solo durante il contatto con alcuni fattori predisponenti, come la scarsa umidità o l'uso di lenti a contatto.

Un confronto dei dati specifici dell'età sulla prevalenza dell'occhio secco con ampi studi epidemiologici ha rivelato una variabilità che va dal 5%⁽¹¹⁾ a più del 35%⁽¹²⁾ nelle varie fasce di età. Tuttavia bisogna notare che sono state utilizzate diverse definizioni di occhio secco in questi studi e, quindi, bisogna essere cauti nell'interpretare i confronti diretti di questi studi. Malgrado esistano pochi dati sul potenziale effetto della razza o etnia sulla prevalenza dell'occhio secco, i dati provenienti dal WHS suggeriscono che la prevalenza di gravi sintomi e/o diagnosi cliniche di occhio secco possono essere maggiori nelle donne ispaniche e asiatiche rispetto a quelle di origine caucasica. I dati combinati provenienti da studi epidemiologici basati sulla vasta popolazione indicano che le donne sembrano soffrire maggiormente di occhio secco rispetto agli uomini.

2. Discussione/Commenti

Ciascuno studio basato sulla popolazione ha utilizzato una diversa definizione di occhio secco. Solo alcuni studi hanno incluso l'esame obiettivo. Tuttavia, considerando la scarsa ripetibilità dei test clinici comunemente usati e l'importanza dei sintomi come indicatori dell'impatto sia clinico che pubblico dell'occhio secco, questi dati derivanti da ampi studi epidemiologici hanno fornito necessarie informazioni sulla prevalenza dell'occhio secco.

Gli studi sono stati svolti su popolazioni differenti in tutto il mondo e, quindi, forniscono importanti informazioni riguardo le potenziali differenze nell'occhio secco secondo la regione geografica. In particolare, i dati derivanti da due studi eseguiti in Asia, suggeriscono la possibilità di una più alta prevalenza di occhio secco in queste popolazioni^(12,13). Le evidenze ricavate da ampi studi epidemiologici indicano che il sesso femminile e l'età avanzata aumentano il rischio di occhio secco. Lo studio Salisbury Eye Evaluation costituisce un'eccezione degna di nota⁽³⁻⁵⁾.

Un riassunto generale dei dati suggerisce che la prevalenza dell'occhio secco varia tra il 5 e il 30% nella popolazione con individui di 50 anni e più. Si pensa che una parte

della variazione nella prevalenza osservata tra gli studi sia relativa alle differenze nella definizione della malattia; si nota che le stime più alte derivano da studi in cui è stata usata una definizione meno restrittiva, e le stime più basse derivano dagli studi in cui è stata usata una definizione più restrittiva. Quindi, si potrebbe dedurre che la reale prevalenza di occhio secco di media o grave entità si avvicina al limite più basso del range stimato, mentre l'inclusione di casi lievi o sporadici la avvicinerebbe al valore più alto.

I dati derivanti dai più importanti studi americani, il WHS⁽⁷⁾ e il PHS^(8,9), mostrano che 3.2 milioni di donne e 1.6 milioni di uomini di età maggiore ai 50 anni, soffrono di occhio secco di media o grave entità.

b. Incidenza dell'occhio secco

I dati epidemiologici sull'occhio secco possono essere ricavati dalle banche dati e dai database federali o pubblici, p.es. i database del Medicare/Medicaid o altre fonti come le organizzazioni per la salute. Ellwein et al. hanno trovato che l'incidenza dei casi di occhio secco per 100 beneficiari di Medicare a pagamento è aumentata del 57,4% da 1,22 nel 1991 a 1,92 nel 1998⁽¹⁵⁾. Per un confronto, l'incidenza dei casi di cataratta è aumentata passando da 23,44 a 27,19 (16,4%), mentre quella della retinopatia diabetica è aumentata passando da 1,36 a 2,55 (87,5%) nello stesso periodo. L'incidenza può essere particolarmente utile per valutare la prevalenza delle condizioni croniche che richiedono visite annuali o più frequenti⁽¹⁵⁾.

c. Storia naturale

Esistono pochi dati sulla storia naturale della casistica di occhio secco trattato e non trattato. Mancano inoltre dati riguardanti il decorso clinico dell'occhio secco di varia gravità e le valutazioni sulla progressione da media a grave entità della malattia. Queste informazioni possono essere ottenute mediante studio clinico di popolazioni attraverso l'uso di test standardizzati, ed è possibile utilizzare i dati derivanti da sperimentazioni cliniche e altri studi clinici. Tuttavia queste informazioni non sono ancora disponibili. I dati derivati dalle sperimentazioni randomizzate controllate (*randomized controlled trials - RCT*) includono un gran numero di informazioni, che potrebbero essere raccolte dai gruppi placebo o trattati, sia all'inizio che alla fine dello studio. Questo fornirebbe dei dati sulla storia naturale, anche se derivanti da una popolazione selezionata. All'incontro DEWS di Miami, in Florida, tenutosi nel maggio del 2006, i rappresentanti di industria del gruppo DEWS e i partecipanti sono stati invitati a collaborare per stabilire i criteri di condivisione di questi importanti dati clinici senza comprometterne la paternità. Devono ancora essere determinati la storia naturale dell'occhio secco così come i fattori prognostici, la probabilità della progressione della malattia, la percentuale di

compliance e interruzione del trattamento e l'effetto a lungo termine dell'uso di lubrificanti.

I dati epidemiologici possono anche essere raccolti attraverso le richieste di trattamento medico. Questo dovrebbe essere interpretato considerando che le stime di prevalenza basate sulle richieste di trattamento sono fatte per la malattia sintomatica per la quale la diagnosi o il trattamento è previsto dal sistema sanitario. Yazdani et al. hanno rivisto il database delle richieste di trattamento del PharMetrics' Integrated Outcomes di 10 milioni di pazienti seguiti in 22 progetti e hanno riportato una prevalenza dell'occhio secco del 0,39% (27.289 casi) nel 1989⁽¹⁶⁾. I codici dell'International Classification of Disease, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9 CM) sono stati usati per identificare i casi basati su una diagnosi di occhio secco (insufficienza del film lacrimale 375.15, cheratocongiuntivite secca 370.33 e sindrome secca 710.2) e i codici di procedura Current Procedural Terminology (CPT-4) per la chiusura del puntino lacrimale attraverso la termocauterizzazione, la sutura, chirurgia laser o plugs sono stati usati per identificare i casi di occhio secco trattati chirurgicamente. In questa popolazione l'occhio secco è stato diagnosticato o trattato nello 0,65% delle donne contro lo 0,26% degli uomini ($p < 0,001$) e i casi di occhio secco sono aumentati con l'età, raggiungendo il tasso più alto tra le donne in età compresa tra i 75 e i 79 anni e gli uomini in età compresa tra gli 80 e gli 84 anni. Questo è uno dei pochi documenti che riporta una variazione regionale nella prevalenza dell'occhio secco, con un alto tasso, pari allo 0,8%, nella zona centro-occidentale degli Stati Uniti, non giustificata da una più alta percentuale di donne o di anziani⁽¹⁶⁾.

Ci sono molti codici ICD-9 CM che possono essere applicati ai casi di occhio secco, inclusi: 370.33 casi di cheratocongiuntivite secca non Sjogren (SS); 370.34 cheratocongiuntivite da esposizione; 372.52 xerosi congiuntivale; 375.15 di insufficienza del film lacrimale non specificata (sindrome dell'occhio secco) e 710.20 cheratocongiuntivite secca da SS.

d. Effetti dell'importanza della prevalenza della malattia nella popolazione come valore predittivo positivo o negativo

Le ricerche effettuate sulle comunità di persone possono sovrastimare i casi di occhio secco, a causa dei tassi di risposta più alti da parte di individui malati rispetto a individui sani. Assicurazioni mediche o prescrizioni di farmaci forniscono dati riguardanti le diagnosi fatte da medici curanti, procedure attuate e trattamenti effettuati in una specifica popolazione, come quella assistita. Le minoranze e la popolazione a basso reddito potrebbero essere sottostimate a causa di un ridotto accesso alle strutture sanitarie o di una ridotta partecipazione negli studi di ricerca.

Studi epidemiologici riportano una prevalenza variabile di occhio secco a causa di tutti questi fattori, a causa delle diverse popolazioni (cliniche, di comunità o assistite da strutture sanitarie), delle differenze nella definizione della malattia e a causa dalla mancanza di test diagnostici standardizzati o di un algoritmo clinico dei test.

4. Morbilità dell'occhio secco

L'importanza, nella salute pubblica, dell'occhio secco è aumentata grazie alla sua aumentata prevalenza nella popolazione anziana oggetto di molti studi multicentrici sull'invecchiamento della popolazione.

Secondo le stime dell'Ufficio Censimenti americano, tra il 2000 e il 2005, il numero di persone di età compresa tra i 65 e gli 84 anni aumenterà del 100% e il numero di persone con più di 85 anni aumenterà del 333% (Fonte: Ufficio Censimenti degli Uniti, «U.S. Interim Projections by Age, Sex, Race, and Hispanic Origin» 2004, [http://www.census.gov/ipc/www/usinterimproj/Data di rilascio Internet: 18 Marzo, 2004](http://www.census.gov/ipc/www/usinterimproj/Data%20di%20rilascio%20Internet%2018%20Marzo%202004)). Si ipotizza una simile tendenza in molte altre parti del mondo.

a. Costi dell'occhio secco

Esistono pochi dati sui costi diretti e indiretti dell'occhio secco. L'impatto economico dell'occhio secco include i costi dovuti alla fruizione del sistema sanitario, incluse le visite, gli interventi chirurgici, le prescrizioni, i farmaci da banco, complementari e alternativi, l'acquisto di occhiali specifici, di altri materiali di natura non farmacologia, come gli umidificatori. I costi indiretti includono la perdita di tempo sul lavoro e di produttività, l'alterazione nel tipo o nell'ambiente lavorativo, una diminuzione delle giornate di lavoro in presenza dei sintomi dell'occhio secco. In aggiunta al dolore provocato dall'occhio secco, i costi non tangibili includono la diminuzione del tempo libero, un indebolimento delle funzioni fisiche, un peggioramento della qualità della vita, un impatto sulle interazioni sociali e sulla salute mentale e generale⁽¹⁷⁾.

b. Impatto dell'occhio secco sulla qualità della vita

L'impatto dell'occhio secco sulla qualità della vita (*Quality of Life - QoL*) è valutabile attraverso 1) i sintomi di dolore e irritazione, 2) l'effetto sul benessere e sulla salute oculare e generale (QoL generale), 3) l'effetto sulla percezione della funzione visiva (QoL legata alla funzione visiva) e 4) l'impatto sulla performance visiva. Per esempio i sintomi irritativi dell'occhio secco possono essere disabilitanti e procurare degli effetti fisici e psicologici che influiscono sulla QoL⁽¹⁸⁾. L'occhio secco inoltre limita e riduce la performance delle attività giornaliere legate alla vista, come la guida⁽¹⁹⁾. Il bisogno di frequente uso di gocce lubrificanti può avere un impatto sulle interazioni sociali e lavorative. Il costo del trattamento e la mancanza di una cura per l'occhio secco aggravano l'impatto di questo importante problema sanitario.

Sono disponibili vari metodi per valutare l'effetto dell'occhio secco sulla funzione visiva e la QoL. Strumenti «generici» e non specifici della malattia quali il *Medical Outcome Study Short Form-36 (SF-36)* sono stati applicati all'occhio secco. E' stata applicata all'occhio secco anche la valutazione di utilità, uno strumento usato ampiamente in medicina che permette il confronto dell'effetto di diverse malattie sulla QoL basata su strategie standard, numero di anni di vita in salute e anni di vita in malattia e altre tecniche⁽²⁰⁾. E' interessante notare che il punteggio di utilità per l'occhio secco era simile a quello per l'angina a uno stadio moderato⁽²¹⁾. Sono stati usati i questionari relativi alla vista, come il *NEI-Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ)*. Strumenti specifici per la malattia, come i questionari *Ocular Surface Disease Index (OSDI)* e *impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL)* sono stati sviluppati e giudicati validi per la ricerca sull'impatto dell'occhio secco⁽²²⁾. Questi ultimi sono discussi in dettaglio nella Sezione C.

c. Limitazioni dovute all'occhio secco

In uno studio recente tra sottogruppi di 450 partecipanti nel WHS e 240 partecipanti nel PHS^(22a), i ricercatori hanno usato un questionario supplementare per la sindrome dell'occhio secco per capire quanto le attività quotidiane di un paziente fossero limitate dai sintomi dell'occhio secco e quanto questo problema li ostacolasse nelle comuni e quotidiane attività quali la lettura, la guida, il lavoro al computer, l'attività professionale, la visione della TV. Il gruppo consisteva in un terzo di pazienti con diagnosi clinica di DES o sintomi gravi e due terzi di pazienti privi di queste caratteristiche. Nelle analisi controllate per età, diabete, ipertensione e altri fattori, i pazienti con la DES avevano molte più probabilità di riportare problemi durante la lettura, lo svolgimento della loro professione, l'uso del computer, la visione della TV, la guida dell'autovettura sia di giorno che di notte. Complessivamente, i pazienti con DES avevano una probabilità tre volte superiore di riportare problemi nelle attività comuni rispetto a quelli non affetti da DES ($p < 0,001$). Questi dati aggiungono un ulteriore peso alla considerazione del DES visto come un importante problema sanitario che merita attenzione clinica^(22a).

Mertzanis et al. hanno descritto le limitazioni dovute all'occhio secco paragonando i risultati di QoL relativa alla salute generale e le risposte all'SF-36 di persone con e senza l'occhio secco a un gruppo di controllo sano⁽¹⁸⁾. Il questionario IDEEL è stato sottoposto a pazienti con occhio secco con KCS non SS (determinata dai codici ICD-9CM) o con KCS da SS (determinata dai criteri diagnostici di San Diego) e ai pazienti di controllo che non rientravano nei codici diagnostici dell'occhio secco. Il Survey Manual and Interpretation Guide ha fornito i dati normativi degli Stati Uniti. Questi Autori hanno trovato che la KCS non SS limitava in maniera consistente le attività giornaliere, causava dolore o disagio e diminuiva la vitalità o l'energia,

questo impatto diventava clinicamente rilevante quando i sintomi assumevano una gravità moderata.

Con l'aumento della gravità dei sintomi, venivano intaccate altre sfere, come la percezione della salute, le funzioni fisiche e sociali e la limitazione emotiva. La KCS non SS aveva un punteggio più basso per l'attività fisica ([effect size - ES] = -0,07), dolore (ES = -0,08) e vitalità (ES = -0,11) rispetto ai pazienti normali, ma punteggi più alti per salute generale, funzioni fisiche, stato emotivo e mentale e funzioni sociali. Tutte le sfere dell'SF-36 erano più basse (ES variavano da -0,14 a 0,91) per i pazienti con SS rispetto ai pazienti normali tranne per i fattori di salute mentale (ES = 0,12) e stato emotivo (ES = -0,13). Senza considerare la gravità dell'occhio secco, i pazienti hanno riportato più limitazioni nelle attività a causa di problemi fisici e dolori corporei che probabilmente inficiano le attività giornaliere. Con l'incremento della gravità, i pazienti hanno riportato anche dei deficit nella percezione e nella vitalità generale, e i pazienti maggiormente colpiti hanno riportato la peggior QoL. L'IDEEL ha mostrato una maggior validità distintiva per i livelli di gravità di occhio secco rispetto all'SF-36 o l'Euro QoL (EQ)-5D⁽²³⁾.

d. Qualità della vita nella Sindrome di Sjogren

La sindrome di Sjogren è un'esocrinopatia autoimmune che può essere associata alle anomalie immunologiche e a una grave forma di occhio secco. Vitale et al. hanno usato uno strumento specifico della malattia, l'OSDI, e uno strumento generico sviluppato per la malattia oculare, il NEI-VFQ, per valutare l'impatto dell'occhio secco in pazienti con SS sulla QoL riferita alla capacità visiva. Nonostante la minore eterogeneità della popolazione di studio di una singola malattia con grave occhio secco, veniva riportato che le correlazioni dei parametri della superficie oculare con la QoL legata alla salute e alle capacità visive, erano deboli o inesistenti, in accordo con altri studi che dimostrano la scarsa correlazione tra i segni e i sintomi dell'occhio secco. E' interessante notare che, le correlazioni del NEI-VFQ con i parametri oggettivi della superficie oculare erano più alte di quelli dell'OSDI, il che potrebbe essere dovuto al rilevamento, da parte dello strumento generico, oltre che della frequenza anche dell'intensità del sintomo. Inoltre, l'OSDI esamina il modo in cui i sintomi agiscono sullo status corrente attuando un controllo a distanza di una settimana, mentre il NEI-VFQ può essere più adatto a rilevare l'impatto generale della malattia oculare cronica. E' importante includere le valutazioni della qualità della vita riferita alla capacità visiva e alla salute (*Vision-Targeted Health-Related Quality of Life - VT-HRQ*) e della funzione visiva per caratterizzare in maniera esaustiva l'impatto dell'occhio secco sullo stato di salute. Le scarse correlazioni con i segnali misurati convenzionalmente indicano che è stato rilevato una componente ulteriore della malattia non evidenziata negli esami clinici⁽²⁴⁾.

La sindrome di Sjogren può colpire molti organi e i pazienti che ne sono affetti riportano una riduzione della qualità della vita. Molti studi hanno misurato vari aspetti di questa riduzione della QoL. La fatica, l'ansia e la depressione sono gli aspetti principali della SS. Thomas et al. hanno studiato l'impatto della SS in termini di invalidità e la QoL in un campione basato su una comunità. La maggior parte delle donne affette da SS hanno riportato un'interferenza nelle attività di svago e nello stile di vita⁽²⁶⁾. Maggiori livelli di depressione/ansia e fatica erano evidenti nei pazienti affetti da SS rispetto ai pazienti con non SS. I pazienti con SS registravano punteggi significativamente più bassi sull'SF-36, il che indica un maggior impatto sullo stato di salute. L'SF-36 è stato usato da Sutcliffe et al.⁽²⁷⁾, Strombeck et al.⁽²⁸⁾ e altri⁽²⁹⁾ per dimostrare che la fatica invalidante è un importante sintomo per molti di questi pazienti.

Godaert et al. hanno usato l'inventario della fatica multidimensionale per confermare che i pazienti con SS registravano livelli sostanzialmente più alti di fatica giornaliera e che la loro fatica aumentava durante le ore serali⁽³⁰⁾. Anche Giles e Isenberg hanno notato un incremento della fatica nei pazienti con SS, persino in rapporto a pazienti affetti da lupus⁽³¹⁾. Anche la depressione è un'importante caratteristica della sindrome di Sjogren. Stevenson et al. hanno usato la HADS per valutare 40 pazienti con SS e 40 pazienti come gruppo di controllo. I pazienti con SS mostravano punteggi significativamente più alti⁽³²⁾. Anche Valtysdottir et al. hanno osservato un numero maggiore di sintomi psichiatrici e un peggioramento nello stato di salute generale dei pazienti con SS primaria⁽³³⁾.

e. Impatto sulla funzione visiva

Si stanno ampliando le conoscenze riguardo al modo in cui l'occhio secco limita e diminuisce la performance visiva e lo svolgimento delle normali attività giornaliere legate alla vista. I nuovi metodi di misurazione dell'acuità funzionale visiva hanno dimostrato l'effetto dell'occhio secco sulla performance visiva. Diversa dall'acuità visiva ad alto contrasto, misurata in maniera standard presso lo studio del professionista, la funzione visiva è una misura dell'abilità di un individuo ad adempiere compiti richiedenti un'intensa concentrazione visiva, come la lettura, l'uso del computer, il lavoro professionale, la guida notturna o la visione della televisione. Problemi visivi sono altamente prevalenti tra i pazienti affetti da occhio secco^(22,34,35). Questi problemi sono in genere descritti come visione disturbata o offuscata, annebbiamento temporaneo che scompare con l'ammiccamento⁽³⁴⁾. Questi cambiamenti transitori possono essere profondi e possono causare una notevole perdita di sensibilità al contrasto e di acuità visiva⁽³⁶⁾, inficiando quindi la produttività lavorativa e la QoL legata all'attività visiva^(19,37). L'irregolarità della superficie corneale dovuta al danno epiteliale, all'instabilità del film lacrimale e all'evaporazione

può essere visualizzata e quantificata con l'uso di strumenti che vanno dalla topografia corneale (indice di regolarità della superficie) a strumenti complessi come l'analisi del *wavefront* che quantifica le anomalie che possono peggiorare la qualità della vista e colpire la funzione visiva e non l'acuità. Durante i cambiamenti visivi temporanei si può verificare un deterioramento del film lacrimale nel centro della cornea in pazienti affetti da occhio secco^(37,38). Le anomalie create dalla rottura del film lacrimale tra un ammiccamento e l'altro contribuiscono a peggiorare la qualità dell'immagine retinica che può essere misurata attraverso metodi oggettivi e soggettivi. L'aberrometro Shack-Hartmann valuta in tempo reale i cambiamenti in tutto l'occhio, le aberrazioni maggiori che possono essere attribuite al film lacrimale^(38,39) mentre la topografia corneale rileva solo le aberrazioni relative alla superficie dell'occhio⁽⁴⁰⁾. I metodi soggettivi possono anche essere usati per rilevare i cambiamenti nella sensibilità al contrasto e nell'acuità visiva dovuta alla rottura del film lacrimale⁽⁴¹⁾. È stato dimostrato che sia l'applicazione topica delle lacrime artificiali che l'occlusione dei puntini lacrimali nei pazienti affetti da occhio secco migliorano l'acuità visiva, la sensibilità al contrasto e la regolarità dell'epitelio corneale^(36,42,43).

f. Morbilità oculare associata all'occhio secco

L'occhio secco è associato all'intolleranza alle lenti a contatto e alla rinuncia del loro utilizzo^(44,45), può inficiare gli esiti della chirurgia refrattiva^(46,47), può portare a un aumento del rischio di infezioni e complicazioni postoperatorie. L'intervento di cataratta in pazienti affetti da occhio secco può essere associato alla morbilità oculare, specialmente in pazienti con problemi al tessuto connettivo⁽⁴⁸⁾. L'incisione necessaria per l'estrazione della cataratta extracapsulare è stata associata a una diminuzione della sensibilità corneale, che può rallentare la cicatrizzazione della ferita, interagire con i normali fattori trofici e rendere la cornea più vulnerabile alla rottura dell'epitelio in casi di soggetti predisposti⁽⁴⁹⁾. Invece, la minor incisione effettuata per intervento di cataratta con facoemulsificazione in pazienti con occhio secco, non è stata associata a un maggior rischio di complicazioni in pazienti con l'occhio secco; Ram et al. hanno riportato l'epiteliopatia puntata postoperatoria in 8/25 occhi, il difetto epiteliale in 8/25 occhi di 23 pazienti, e nessun caso di infezione o cheratolisi⁽⁵⁰⁾.

g. Direzioni della ricerca futura

La ricerca futura dovrebbe rispondere a un certo numero di domande riguardo l'epidemiologia dell'occhio secco. Qual è la storia naturale della sindrome dell'occhio secco? Il danno della superficie oculare è progressivo? I sintomi irritativi aumentano, o potrebbero diminuire con il tempo attraverso lo sviluppo di un'anestesia corneale? Possiamo quantificare il rischio di infezione della superficie oculare tra i pazienti con l'occhio secco? La quantità

della colorazione corneale è in correlazione con la funzione visiva/acuità visiva?

Qual è l'incidenza della sindrome dell'occhio secco sulla popolazione e ci sono dei termini di correlazione demografici identificabili? (p.es. età, sesso, razza/etnia)?

I fattori di rischio per l'occhio secco devono essere verificati e quantificati (diabete mellito, HIV/HTLV1, medicine, menopausa, alcool, fumo, inquinamento, scarsa umidità, varie condizioni mediche, chirurgia refrattiva, insufficienza androgenica ecc.). Bisogna determinare se esistono fattori genetici che predispongono all'insorgenza di occhio secco.

Gli effetti dell'occhio secco dovrebbero essere definiti ulteriormente in termini di QoL, impatto sulla visione, impatto sulla guida, effetti psicologici, costi della cura, impatto sul sistema sanitario e impatto economico generale. Bisognerebbe sviluppare nuovi test e biomarcatori di malattia per facilitare la ricerca epidemiologica e clinica.

B. Obiettivo 2: descrivere i fattori di rischio per la malattia dell'occhio secco

Nel 1995, il Workshop NEI/Industry non trovò «*virtualmente alcun dato in riferimento ai fattori di rischio per lo sviluppo dell'occhio secco*»⁽¹⁾. Da allora gli studi epidemiologici hanno iniziato a rivolgere l'attenzione verso lo stile di vita, l'alimentazione, il comportamento e altri fattori di rischio per l'occhio secco; chiaramente saranno necessari ulteriori studi. Il Sottocomitato Epidemiologico ha notato che i fattori di rischio potrebbero differire tra alcuni sottotipi di occhio secco, il che potrebbe indebolire le associazioni negli studi basati sulla popolazione, in cui tutte le forme di occhio secco sono considerate in maniera univoca. Le scoperte derivanti dagli studi in cui è stato adottato un approccio puramente statistico e non dettato da ipotesi per lo studio dei fattori di rischio, deve essere considerato con prudenza, visto che è probabile che risultati isolati e, allo stesso tempo, importanti associazioni, possano essere stati trascurati.

Il Sottocomitato suggerisce che gli studi futuri riguardanti i fattori di rischio per l'occhio secco debbano concentrarsi sull'esame di ipotesi biologicamente convincenti strutturate in modo dettagliato, prestando la giusta attenzione a tutti gli aspetti di un buon progetto di studio epidemiologico (inclusa la rilevanza dello studio), dell'analisi e della presentazione dei dati.

I fattori di rischio per l'occhio secco che sono stati dimostrati includono il sesso femminile, l'età avanzata, la terapia estrogenica in postmenopausa⁽⁵¹⁾, una dieta povera di acidi grassi essenziali omega-3 o con un alto rapporto tra gli acidi grassi omega-6 - omega-3⁽⁵²⁾, la chirurgia refrattiva⁽⁵³⁾, il deficit di vitamina A, la radioterapia, il trapianto di midollo osseo, e alcune classi di farmaci sistemici e oculari, inclusi gli antistaminici (Tab. 2). Il deficit di vitamina A è un fattore riconosciuto per l'occhio secco⁽⁵⁵⁾ e

l'eziologia del deficit nutrizionale oggi comprende sia un'adeguata assunzione dovuta alla mancanza di disponibilità del cibo specifico che il deficit nutrizionale secondario ad alcolismo, chirurgia bariatrica⁽⁵⁶⁾, cattivo assorbimento, disordini alimentari⁽⁵⁷⁾ e dieta vegetariana⁽⁵⁸⁾.

Altri fattori di rischio possono includere il diabete mellito⁽⁵⁹⁾, il virus da immunodeficienza umana, HIV⁽⁶⁰⁾, l'infezione da virus-1 linfotropico delle cellule-T umane⁽⁶¹⁾, le malattie del tessuto connettivo, la chemioterapia sistemica e altri farmaci come l'isotretinoina⁽⁶²⁾, gli antidepressivi, gli ansiolitici, i β -bloccanti e i diuretici. Tuttavia, manca uno studio sistematico ed esauriente su molti di questi fattori. Sono stati riportati risultati contrastanti riguardo le associazioni tra l'occhio secco e alcuni fattori, inclusi alcool, fumo di sigarette, caffeina, acne⁽⁶³⁾ e menopausa. Esistono pochissimi rapporti sul rischio di occhio secco associato all'uso di contraccettivi orali e gravidanza e sul ruolo dell'etnia nell'occhio secco⁽⁶⁴⁾.

1. Trapianto del midollo osseo e cancro

Il trapianto allogenico del midollo osseo è oggi comunemente praticato, le indicazioni per la procedura sono sempre maggiori e il tasso di sopravvivenza si è alzato notevolmente. Sono cambiati inoltre i regimi di condizionamento, l'uso e la quantità di terapia radioattiva, il che ha modificato lo spettro clinico del GVHD (*Graft vs Host Disease*) oculare. Nei pazienti sopravvissuti al cancro^(66,67) si può notare l'occhio secco dovuto a radioterapia⁽⁶⁵⁾, chemioterapia sistemica o crisi di rigetto oculare come complicanza del GVHD oculare. Un'importante popolazione pediatrica si è sottoposta a trapianto di midollo osseo registrando successivamente una malattia cronica di GVHD oculare e l'occhio secco⁽⁶⁸⁾.

2. Terapia ormonale per la menopausa (MHT)

In uno studio condotto su più di 25.000 donne, è stato dimostrato che la terapia con estrogeni postmenopausa è associata ad un aumento della prevalenza dell'occhio secco: con una prevalenza dell'occhio secco del 5.93% nelle donne non sottoposte a terapia, del 6.67% in quelle che assumevano estrogeni associati a progesterone e del 9.05% in quelle che assumevano esclusivamente estrogeni⁽⁵¹⁾. Nelle donne in postmenopausa, per ogni 3 anni aggiuntivi di MHT, il rapporto di probabilità (OR) per il rischio di sviluppare occhio secco era di 1.16 (1.09-1.24), aggiustando per l'età ed eliminando altri possibili fattori confondenti. Un'analisi prospettica dei dati derivanti da questo studio ha mostrato che l'inizio della terapia con estrogeni precedeva la diagnosi della sindrome dell'occhio secco.

Altre prove sono state trovate successivamente nello studio di Shihpai⁽¹²⁾, in cui la terapia ormonale per la menopausa è stata associata ad un aumento del rischio di occhio secco, OR=1.28 e, nello studio Blue Mountain, OR=1.7⁽¹⁰⁾.

Tabella 2
Fattori di rischio per l'occhio secco

Consistente*	LIVELLO DI EVIDENZA Indicativa**	Incerta***
Età avanzata	Razza Asiatica	Fumo di sigarette
Sesso femminile	Farmaci	Etnia ispanica
Terapia estrogena postmenopausa	Antidepressivi triciclici	
Acidi grassi omega-3 e omega-6	Inibitori selettivi del reuptake della serotonina	Anticolinergici
Farmaci	Diuretici	Ansiolitici
Antistaminici	β-bloccanti	Antipsicotici
Malattia del tessuto connettivo	Diabete mellito	Alcool
LASIK e chirurgia laser refrattiva con laser ad eccimeri	HIV/HTLV1	Menopausa
Radioterapia	Chemioterapia sistemica	Iniezione botulino
Trapianto delle cellule staminali ematopoietiche	Larga incisione del CCE e cheratoplastica perforante	
	Isotretinoine	Acne
Deficit vitamina A	Ambienti con scarsa umidità	Gotta
Epatite C	Sarcoidosi	Contraccettivi orali
Deficienza androgeni	Disfunzione ovarica	Gravidanza

* Evidenza piuttosto consistente implica l'esistenza di almeno uno studio adeguatamente condotto e documentato, pubblicato in una rivista peer-reviewed, accompagnato da un razionale biologico plausibile e da ricerche o dati clinici che ne avvalorano la tesi.
 ** Evidenza indicativa implica l'esistenza di o: 1) informazioni non conclusive ricavate dalle pubblicazioni peer-reviewed o 2) informazioni non conclusive o limitate a sostegno delle associazioni, ma pubblicate o non pubblicate in testi diversi da riviste peer-reviewed.
 *** Evidenza incerta implica o un'informazione direttamente contraddittoria presente nelle pubblicazioni peer-reviewed, o informazioni non conclusive ma con razionale biologico.

3. Ormoni sessuali

Il ruolo degli ormoni sessuali nell'omeostasi della superficie oculare è stato dimostrato e sono stati investigati i meccanismi patologici che possono portare all'occhio secco. I livelli di androgeni diminuiscono con l'età sia negli uomini che nelle donne⁽⁶⁹⁾. L'insufficienza di steroidi sessuali, e specificamente degli androgeni, è stata associata all'occhio secco in molte entità cliniche distinte, come la sindrome congenita da insufficienza androgenica^(70,71), la sindrome di Sjogren⁽⁷²⁾, l'insufficienza ovarica precoce⁽⁷³⁾ e il trattamento farmacologico anti-androgenico⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾. Ulteriori studi saranno necessari per chiarire il complesso ruolo degli ormoni sessuali nella fisiopatologia della superficie oculare. I dati sul rischio dell'occhio secco associato all'uso di contraccettivi orali sono divergenti, e derivano da studi su bassi campioni. Anche riguardo l'effetto di gravidanza, isterectomia, ovariectomia e disfunzioni ovariche sulla superficie oculare sono disponibili pochissimi dati⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾.

4. Acidi grassi essenziali

Il ruolo degli acidi grassi essenziali nell'occhio secco è supportato da prove consistenti. In uno studio condotto su più

di 32.000 donne, Miljanovic et al. hanno dimostrato una riduzione di circa il 30% del rischio di sviluppare l'occhio secco per ogni grammo addizionale di acidi grassi omega-3 assunto giornalmente⁽⁵²⁾. I pazienti che consumavano porzioni da 5 o più onces (28.3 gr. per oncia n.d.t.) di tonno alla settimana registravano una riduzione >60% di rischio di occhio secco. Inoltre, un alto rapporto di assunzione di acidi grassi omega-6 rispetto agli omega-3 nella dieta è stato associato ad un importante aumento del rischio di DES (OR: 2.51; 95% intervallo di confidenza [CI]: 1.13, 5.58) per >15:1 contro <4:1 (P per tendenza = 0.01). Quindi, più è alto il livello di assunzione di acidi grassi omega-3 rispetto agli acidi grassi omega-6, solitamente più consumati, e più è basso il rischio di sviluppare l'occhio secco. A sostegno dell'importanza degli acidi grassi essenziali, un altro studio ha dimostrato che le donne con SS riportavano un'assunzione significativamente più bassa di acidi grassi omega-3 (con o senza aggiustamenti per l'assunzione energetica), rapportate al gruppo di controllo della stessa età⁽⁸⁰⁾. Inoltre, in pazienti affette da SS, l'assunzione di acidi grassi omega-3 è stata messa in correlazione con il pattern lipidico delle secrezioni delle ghiandole di Meibomio⁽⁸¹⁾.

5. Ambienti a basso tasso di umidità

I disturbi irritanti oculari, come bruciore, secchezza, sensazione puntoria e di corpo estraneo, sono riportati spesso negli studi epidemiologici riguardanti gli ambienti chiusi, in particolare uffici in cui si effettuano attività che richiedono grossa concentrazione visiva e cognitiva⁽⁸²⁾. Sebbene le cause di questi sintomi siano poco chiare, la secchezza oculare dovuta ad un aumento dell'evaporazione lacrimale può essere causata dalla scarsa umidità, dalle temperature eccessivamente alte della stanza, dalla velocità dell'aria, dalla diminuzione della frequenza dell'ammiccamento, dall'inquinamento interno o dalla scarsa qualità dell'aria^(83,84).

Anche altri ambienti a bassissimo tasso di umidità, come le cabine degli aerei, sono stati associati ai sintomi dell'occhio secco^(85,86).

6. Uso del computer

I soggetti che fanno largo uso del computer spesso lamentano tensione oculare, fatica oculare, bruciore, irritazione, rossore, visione offuscata e secchezza, associati ad altri sintomi da affaticamento⁽⁸⁷⁾. Questa varietà di disturbi oculari derivanti dal lavoro su videoterminali e da una costante attenzione visiva rivolta al monitor del computer, associata alla diminuzione della frequenza dell'ammiccamento, può essere considerata un disordine da affaticamento, la sindrome da visione al computer (CVS). Astenopia, abbagliamento e difficoltà accomodativa sono tutti aspetti di CVS, e l'occhio secco sembra essere uno dei componenti principali dello sviluppo dei sintomi riportati⁽⁸⁸⁾.

7. Uso di lenti a contatto

L'uso di lenti a contatto è stato associato all'occhio secco in numerosi studi⁽⁸⁹⁾ e un importante numero di pazienti che utilizzano le lenti a contatto riporta secchezza oculare. I sintomi dell'occhio secco sono comuni nei portatori di lenti a contatto: dal 50 al 75% dichiara sintomi di irritazione oculare^(44,90-93). Facendo una stima prudente (50%), circa 17 milioni di americani hanno problemi di occhio secco derivante dall'uso di lenti a contatto. Uno studio di vasta portata condotto su 415 portatori di lenti a contatto ha rivelato che molti fattori sono associati alla condizione di occhio secco nelle analisi di regressione, inclusi il genere femminile ($p=0.007$), l'uso di lenti con un elevato contenuto nominale di acqua ($p=0.02$), il rapido tempo di assottigliamento del film lacrimale pre-lente ($p=0.008$), l'uso frequente di antidolorifici da banco ($p=0.02$), la presenza di iniezione limbare ($p=0.03$) e l'aumento dell'osmolarità del film lacrimale ($p=0.05$)⁽⁴⁵⁾.

Sintomi quali secchezza e disagio sono frequentemente riportati come fattori che contribuiscono all'interruzione dell'uso delle lenti a contatto. In uno studio condotto da Princhar et al. il 12% dei pazienti ha interrotto l'uso di lenti a contatto entro 5 anni dal primo utilizzo a causa di questi sintomi⁽⁹⁴⁾. Altri studi sono giunti a simili conclusio-

ni. In uno studio eseguito presso una clinica oculistica universitaria, 109 (24%) su 453 pazienti hanno interrotto l'uso di lenti a contatto in maniera permanente e 119 pazienti portatori di lenti a contatto si sono dichiarati insoddisfatti dell'uso delle lenti; entrambi i gruppi hanno segnalato la secchezza come sintomo oculare più comune⁽⁹⁵⁾.

8. Chirurgia refrattiva

E' ormai riconosciuto che interventi di chirurgia refrattiva possono provocare lo sviluppo di una condizione di occhio secco e si stanno facendo progressi per quanto riguarda la comprensione della sua eziologia e del suo significato clinico. E' stato ipotizzato che la riduzione della sensibilità corneale sia alla base della riduzione dell'ammiccamento⁽⁹⁶⁾ e della secrezione lacrimale⁽⁹⁶⁾ dopo un intervento di LASIK; entrambi questi fattori possono contribuire alla riduzione della componente acquosa lacrimale. In alternativa è stato proposto che questa condizione sintomatica fosse dovuta ad un'interruzione del trofismo neurosensoriale nella regione denervata. Questa condizione è stata definita LINE (*LASIK-Induced NeuroEpitheliopathy*)⁽⁹⁷⁾. Una condizione analoga anche se di minore portata può verificarsi a seguito di interventi di PRK. Pochi dati epidemiologici sono disponibili circa l'occhio secco indotto da chirurgia refrattiva e l'importanza, la gravità e la durata della malattia richiedono ulteriori studi prospettici controllati. I rapporti circa la prevalenza dell'occhio secco nei pazienti LASIK senza una storia precedente di occhio secco variano a seconda della definizione dell'occhio secco, ma oscillano dallo 0.25% fino al 48%⁽⁵³⁾.

La frequenza di secchezza oculare sembra essere più alta nel periodo immediatamente successivo all'intervento; alcuni Autori, ma non tutti, riportano un ritorno del test di Schirmer I al livello iniziale ad un anno di distanza dall'intervento^(53,96,99). De Pavia et al., utilizzando una classificazione della colorazione corneale di 3 o più, in un esiguo studio effettuato su 35 pazienti, hanno riscontrato un'incidenza dell'occhio secco del 33.36% a 6 mesi dall'intervento LASIK e il rischio di occhio secco è stato associato in maniera significativa al grado di miopia precedente l'intervento (0.88/D, $p=0.04$) e al grado di profondità dell'ablazione (RR 1.01/micron, $p=0.01$)⁽¹⁰⁰⁾.

E' interessante notare che la superficie dell'ablazione sembra essere associata a una diminuzione del rischio di occhio secco postLASIK⁽¹⁰¹⁾. L'occhio secco può compromettere la cicatrizzazione della ferita ed è stato associato a un aumento del rischio di regressione. Alcuni Autori hanno riportato un maggior rischio di occhio secco e di regressione nelle donne rispetto agli uomini e una più alta prevalenza in individui di origine asiatica (28%) rispetto a quelli di origine caucasica (5%)^(46,47). La presenza di occhio secco e l'uso di lenti a contatto precedenti all'intervento di LASIK possono essere associati a un aumento della prevalenza dell'occhio secco dopo LASIK⁽¹⁰²⁾.

Sono necessarie ulteriori ricerche per identificare i fattori di rischio per lo sviluppo dell'occhio secco dopo intervento di chirurgia refrattiva, per esaminare l'effetto delle condizioni preesistenti (uso di lenti a contatto, instabilità lacrimale e disturbi della superficie oculare) e per distinguere l'effettivo occhio secco da LASIK dal LINE⁽⁹⁷⁾. E' necessario anche identificare il valore delle strategie pretrattamento per ridurre l'incidenza e la durata dei disturbi della superficie oculare indotti da LASIK.

Sono necessarie ulteriori informazioni anche riguardo ad altri fattori di rischio, come dati comparativi per stabilire possibili differenze di razza e/o etniche, o altri possibili fattori nutrizionali o ambientali, il ruolo degli ormoni sessuali, e il possibile contributo di una predisposizione genetica all'occhio secco.

C. Obiettivo 3: revisionare i questionari dell'occhio secco

I questionari sono impiegati nella ricerca clinica come screening per la diagnosi dell'occhio secco, nella pratica clinica per valutare gli effetti dei trattamenti o per stabilire la severità della malattia. Nella ricerca epidemiologica, i questionari possono essere utilizzati per gli studi basati su popolazioni o per studiare la naturale evoluzione della malattia. Lo scopo di un questionario condiziona il contenuto e la natura dello strumento stesso.

Al meeting DEWS tenutosi a Porto Rico nel 2004, il Sottocomitato Epidemiologia ha valutato i questionari pubblicati sui sintomi dell'occhio secco. Ciascun membro del comitato ha ricevuto i file in formato elettronico delle pubblicazioni precedenti al meeting. I questionari e le pubblicazioni sono stati rivisti prima del meeting e sono stati presentati e revisionati al meeting di Porto Rico (Tab. 3). I termini «occhio secco» e «questionario» sono stati ricercati in PubMed e sono stati applicati i limiti: «English language» e «humans».

Sono stati utilizzati i seguenti criteri generali per la selezione dei questionari.

1. Il questionario è stato utilizzato in sperimentazioni cliniche randomizzate controllate (RCT).
2. Il questionario è stato testato o usato negli studi epidemiologici.
3. Il questionario è stato sottoposto a test psicometrici.
4. Il questionario è disponibile e specifico per popolazioni generiche con malattia dell'occhio secco e non per specifiche patologie associate all'occhio secco.
5. Il questionario deve incontrare i punti 1 o 2, 3 e 4.

Sono stati identificati quattordici questionari che incontrano questi criteri:

1. McMonnies Dry Eye History Questionnaire (Nichols, McMonnies)^(103,104).
2. Canada Dry Eye Epidemiology Study (CANDEES) [Doughty]⁽⁹¹⁾.
3. Ocular Surface Disease Index (OSDI [Schiffman])⁽¹⁰⁵⁾.

4. Salisbury Eye Evaluation (Schein, Bandeen-Roche)^(106,107).
5. Dry Eye Epidemiology Projects (DEEP) (Oden)⁽¹⁰⁸⁾.
6. Women's Health Study (Schaumberg)⁽⁷⁾.
7. National Eye Institute - Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ [Mangione])⁽¹⁰⁹⁾.
8. Dry Eye Questionnaire (DEQ [Begley et al.])^(34,110).
9. Contact Lens DEQ (Begley et al.)⁽⁹³⁾.
10. Melbourne Visual Impairment Project (McCarty)⁽¹¹⁾.
11. NEI-Refractive Error questionnaire⁽¹¹¹⁾.
12. Sicca Symptoms Inventory (Bowman)⁽¹¹²⁾.
13. Questionario di Bjerrum^(35,113,114).
14. Japanese dry eye awareness questionnaire (Shimmura)⁽¹¹⁵⁾.

Il questionario *Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL)* - impatto dell'occhio secco sulla vita quotidiana - è stato aggiunto alla lista non appena è stato pubblicato.

Sono stati selezionati una serie di questionari per una revisione dettagliata, riassunti di seguito. L'Appendice 1, disponibile sul sito www.tearfilm.org fornisce ulteriori dettagli sul questionario dei sintomi McCarty, sull'OSDI, sul questionario Salisbury Eye Evaluation, sul questionario IDEEL e sul questionario McMonnies.

Durante il meeting sono stati discussi i punti di forza e i punti deboli degli studi esistenti, ed è stato notato che per ciascun questionario le informazioni sono limitate. Il gruppo ha concordato che sarebbe bene avere a disposizione una serie di questionari standardizzati e validati, adatti per un certo numero di obiettivi e disponibili ad ogni ricercatore. I dati derivanti dalle sperimentazioni cliniche potrebbero essere usati per validare gli strumenti esistenti e migliorare gli strumenti disponibili per l'uso nelle sperimentazioni cliniche e negli studi epidemiologici.

1. Caratteristiche dei questionari dell'occhio secco

Gli strumenti variavano per estensione, popolazione testata, obiettivo, modalità di somministrazione (compilati autonomamente, somministrati da un intervistatore, o via telefono) e grado di validità. Gli elementi comuni nei questionari (due o più strumenti) includevano domande riguardo: la diagnosi di occhio secco identificato clinicamente o attraverso altre diagnosi; frequenza e/o intensità dei sintomi; effetto dei sintomi sulle funzioni visive (p.es. uso del computer); effetto del trattamento sui sintomi; uso di lenti a contatto; terapie mediche; allergie. Le voci meno citate riguardavano l'uso di gocce, la presenza di artrite, disturbi tiroidei, secchezza nasale o vaginale, i fattori scatenanti emotivi e la valutazione globale del paziente. Il periodo di verifica non è stato specificato nella maggior parte dei questionari, ma, laddove indicato, variava da 1 a 2 settimane. Di seguito presentiamo un sunto delle caratteristiche generali di dieci questionari:

Tabella 3
Sintomi e strumenti della qualità della vita

Titolo strumento / Descrizione / Bibliografia	Autori / Rapporto	Riassunto Questionario	Descrizione Uso
McMonnies Domande chiave nell'anamnesi dell'occhio secco (McMonnies) ⁽¹⁰³⁾	McMonnies. <i>J Am Optometric Assoc</i> 1986; 57(7):512-7	15 domande	Questionario di screening
McMonnies Affidabilità e validità dell'Indice McMonnies dell'occhio secco (Nichols et al.) ⁽¹⁰⁴⁾	Nichols, Nichols, Mitchell. <i>Cornea</i> 204;23(4):365-71	Descritto precedentemente	Questionario di screening in popolazione con occhio secco
*CANDEES Un approccio per valutare la prevalenza dei sintomi dell'occhio secco in pazienti che si presentano per pratiche optometriche in Canada (CANDEES) ⁽⁹¹⁾	Doughty, Fonn, Richter, et al. <i>Optom Vis Sci</i> 1997; 74(8):624-31	13 domande	Epidemiologia dei sintomi dell'occhio secco in un vasto campione random
OSDI The Ocular Surface Disease Index ⁽¹⁰⁵⁾	Schiffman, Christianson, Jacobsen, et al. <i>Arch Ophthalmol</i> 2000;118: 615-21	Questionari con 12 voci	Misura la gravità della malattia dell'occhio secco; end-point nelle sperimentazioni cliniche, sintomi, problemi funzionali e fattori scatenanti ambientali nella settimana precedente
Confronto tra OSDI e NEI-VFQ⁽²⁴⁾	Vitale, Goodman, Reed, Smith. <i>Health Quality Life Outcomes</i> 2004;2:44	Confronto tra i questionari esistenti	Testato sulla popolazione con sindrome di Sjogren
IDEEL Confronta la validità discriminante di due misure della qualità della vita generiche e una specifica per la malattia in un campione di pazienti con occhio secco ⁽²³⁾	Rajagopalan, Abetz, Mertzanis, et al. <i>Value Health</i> 2005 Mar-Apr; 8(2):168-74	3 moduli (57 domande) 1. Attività giornaliera 2. Grado di soddisfazione del trattamento 3. Fastidio procurato dal sintomo	Studi clinici ed epidemiologici
Salisbury Eye Evaluation Relazione tra i segni e i sintomi dell'occhio secco negli anziani ⁽¹⁰⁶⁾	Schein, Tielsch, Munoz B. et al. <i>Ophthalmology</i> 1997;104:1395-1401	Questionario standard con 6 domande*	Indagine della prevalenza sulla popolazione per l'evidenza clinica e soggettiva dell'occhio secco
Salisbury Eye Evaluation Autovalutazione dell'occhio secco riportata spontaneamente in uno studio di popolazione ⁽¹⁰⁷⁾	Bandeem-Roche, Munoz, Tielsch, et al. <i>Ophthalmol Vis Sci</i> 1997;38(12): 2469-75	Questionario standard con 6 domande*	Indagine della prevalenza sulla popolazione per l'evidenza clinica e soggettiva dell'occhio secco
Drye Eye Epidemiology Projects (DEEP) Sensibilità e specificità di un questionario di controllo per l'occhio secco ⁽¹⁰⁸⁾	Oden, Lilienfeld, Lemp, et al. <i>Adv Exp Med Biol</i> 1998; 438; 807-20	19 domande	Screening

segue

segue Tabella 3
Sintomi e strumenti della qualità della vita

Titolo strumento / Descrizione / Bibliografia	Autori / Rapporto	Riassunto Questionario	Descrizione Uso
Women's Health Study Prevalenza della sindrome dell'occhio secco nelle donne degli Stati Uniti ⁽⁷⁾	Schaumberg, Sullivan, Buring, Sullivan. <i>Am J Ophthalmol</i> 2003 Aug; 136 (2):318-26	3 voci da un questionario originario con 14 voci	Women's Health Study / Studi epidemiologici
Questionario National Eye Institute Visual Function (NEI-VFQ)⁽¹⁰⁹⁾	Mangione, Lee, Pitts, et al. <i>Arch Ophthalmol</i> 1998; 116: 1496-1504	Questionario con 25 voci: 2 domande con sottoscale per il dolore oculare	Utile strumento per confronti tra gruppi sulla QoL legata alla vista e alla salute nella ricerca clinica; non influenzato dalla gravità della patologia oculare dell'occhio, utile nelle varie forme di occhio secco
Dry Eye Questionnaire (DEQ) Abituali sintomi riportati dai pazienti e segni clinici tra i pazienti con l'occhio secco di varia gravità ⁽⁶⁴⁾	Begley, Chalmers, Abets, et al. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> 2003 Nov;44(11):14753-6	21 voci sulla prevalenza, frequenza, gravità quotidiana e intrusione	Studi clinici ed epidemiologici
Dry Eye Questionnaire (DEQ) Uso del questionario dell'occhio secco per misurare i sintomi dell'irritazione oculare in pazienti con occhio secco da ridotta produzione lacrimale ⁽¹¹⁰⁾	Begley, Caffery Chalmers, et al. <i>Cornea</i> 2002; 21(7): 664-70	Come sopra	Come sopra
Contact Lens DEQ Risposte dei portatori di lenti a contatto ad uno studio sull'occhio secco ⁽⁹³⁾	Begley, Caffery, Nichols, Chalmers. <i>Optom Vis Sci</i> 2000;77(1);40-6	13 domande	Questionario di screening per i sintomi dell'occhio secco nei portatori di lenti a contatto
Melbourne Visual Impairment Project L'epidemiologia dell'occhio secco a Melbourne, Australia ⁽¹¹⁾	McCarty, Bansal, Livingstone, et al. <i>Ophthalmology</i> 1998; 105:1114-9	Sintomi riportati spontaneamente dedotti dai questionari gestiti dall'intervistatore	Studi epidemiologici
National Eye Institute 42-item Refractive Error Questionnaire⁽¹¹¹⁾	Hays, Mangione, Ellweing, et al. <i>Ophthalmology</i> 2003; 110 (12):2292-301	Questionario a 42 voci; 4 domande relative a dolore o disagio oculare, secchezza, lacrimazione, irritazione o stanchezza	QoL dovuto ad errore rifrattivo
Questionario Sicca/SS Ratifica della lista dei sintomi Sicca per studi clinici della sindrome di Sjogren ⁽¹¹²⁾	Bowman, Boorth, Platts, et al. Sjogren's Interest Group, <i>J Rheumatol</i> 2003; 30(6):1259-66	Inventario dei sintomi e dei segni della sindrome di Sjogren	Studi epidemiologici per la Sindrome di Sjogren
Questionario Bjerrum Studio di popolazione ⁽¹¹³⁾	Bjerrum. <i>Acta Ophthalmologica (Scand)</i> 2000:10-3	Questionario in 3 parti che include una parte oculare con 14 domande	QoL dovuta all'occhio secco da SS, diagnosi dell'occhio secco, epidemiologia del SS
Questionario Bjerrum Sintomi di occhio secco in pazienti e in individui normali ⁽¹¹⁴⁾	Bjerrum. <i>Acta Ophthalmologica (Scand)</i> 2000;14-5	Come sopra	Questionario di screening

segue

segue Tabella 3
Sintomi e strumenti della qualità della vita

Titolo strumento / Descrizione / Bibliografia	Autori / Rapporto	Riassunto Questionario	Descrizione Uso
Questionario Bjerrum Test e sintomi nella cheratocongiuntivite sicca e loro correlazione ⁽³⁵⁾	Bjerrum. <i>Acta Ophthalmologica (Scand)</i> 1996;74:436-41	Test dell'occhio secco Questionario dei sintomi oculari (14 domande)	Esame della correlazione tra il test dell'occhio secco e le risposte del questionario
Questionario di valutazione utilità Valutazione di utilità tra i pazienti affetti da occhio secco ⁽²¹⁾	Schiffman, Walt, Jacobsen, et al. <i>Ophthalmology</i> 2003; 110(7):1412-9	Valutazione utilità	Valutazione utilità
Japanese dry eye awareness study Risultati del questionario basato sulla popolazione riguardo i sintomi e gli stili di vita associati all'occhio secco ⁽¹¹⁵⁾	Shimmura, Shimazaki, Tsubota. <i>Cornea</i> 1999; 18(4):408-11	30 domande relative ai sintomi e alla conoscenza dell'occhio secco	Studio di popolazione e di autodiagnosi per valutare la conoscenza pubblica e i sintomi dell'occhio secco
Questionario Sicca/SLE Sintomi di secchezza orale e oculare prevalenti nel lupus erythematosus ⁽¹¹⁶⁾	Jensen, Bergem, Gilboe, et al. <i>Oral Pathol Med</i> 1999; 28:317-22	Questionario di 6 domande sul sintomo	Controllo per i sintomi dell'occhio secco in pazienti SLE
American-European Consensus Group Criteri di classificazione per la sindrome di Sjogren: una versione rivista dei criteri europei proposti dal gruppo di consenso America-Europa ⁽¹¹⁷⁾	Vitali C, Bombardieri S, Jonnson R, et al. <i>Ann Rheum Dis</i> 2002;1:554-8	6 aree di domande: sintomi oculari, sintomi orali, segni oculari; istopatologia; segni orali; autoanticorpi	Chiarimenti della classificazione della sindrome di Sjogren primaria e secondaria, e dei criteri di esclusione
The Eye Care Thechnology Forum Impacting Eye Care ⁽¹¹⁸⁾	Ellwein. <i>Ophthalmology</i> 1994;101:199-201	Temi: standardizzazione della valutazione clinica	Grado di modificazione

a. Questionario McMonnies Dry Eye History

- 12 voci principalmente dicotomiche Sì/No, con punteggio pesato.
- Usato per lo screening in popolazioni con occhio secco.
- Considera i fattori: età, sesso, uso di lenti a contatto.
- Diagnosi di occhio secco precedente, fattori scatenanti (ambiente, nuoto, alcool).
- Frequenza dei sintomi: secchezza, sensazione di corpo estraneo, dolore, rossore, stanchezza (Risposte: mai, qualche volta, spesso, continuamente).
- Terapie mediche, artrite, bocca secca, stato della tiroide.

b. Canadian Dry Eye Epidemiology Study (CANDEES)

- 13 domande: età, sesso, uso di lenti a contatto ed effetti sui sintomi, diagnosi di occhio secco.
- Studio epidemiologico sulla prevalenza dei sintomi.
- Frequenza e intensità dei sintomi combinati (Risposte: occasionale e lieve, occasionale e moderato, costante e lieve, costante e moderato, acuto).

- Terapie mediche, momento della giornata, allergie, bocca secca, prurito/gonfiore/rossore palpebrale.

c. Ocular Surface Disease Index (OSDI)

- 12 voci: funzione visiva (6); sintomi oculari (3); fattori ambientali (3).
- Periodo di verifica di 1 settimana (Risposte: in nessun momento, in qualche momento, nella metà del tempo, La maggior parte del tempo, tutto il tempo [0-4]).
- Algoritmo di punteggio pubblicato: 100 = completa invalidità; 0 = nessuna invalidità.
- Convalidato da una popolazione con occhio secco e usato come strumento di valutazione negli RCT.

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

- 3 moduli (attività quotidiane, soddisfazione della terapia e fastidi procurati dai sintomi) con un totale di 57 domande.
- Periodo di verifica di 2 settimane.

- Scale a 5 punti su frequenza, fastidio, o limitazione per la maggior parte delle domande.
- La parte riguardante «attività quotidiane» tiene in considerazione: vista, fattori ambientali, fattori emotivi e lavoro.
- Convalidato in una popolazione con occhio secco di 210 soggetti con vari livelli di severità della malattia.
- Il questionario è oggi disponibile presso MAPI Values, Boston, MA.

e. Questionario Salisbury Eye Evaluation

- 6 voci: Frequenza dei sintomi e 3 segni (Risposte: di rado, qualche volta, spesso, continuamente).
Ha mai la sensazione di avere gli occhi secchi?
Ha mai sensazione di granuli o sabbia negli occhi?
Sensazione di bruciore?
Rossore, croste sulle ciglia, occhi chiusi al mattino.
- Studi sulla prevalenza di segni e sintomi nella popolazione anziana, compilati autonomamente
- Scarse correlazioni con i segni dell'occhio secco.

f. Questionario Dry Eye Epidemiology Project

- 19 voci: trattamenti, sintomi, altro.
- Questionario di screening (via telefono, intervista).
- Uso di prodotti per il lavaggio, compresse, gocce.
- Frequenza dei sintomi.
- Prurito, dolore, secchezza sensazione di occhio graffiato, di corpo estraneo, bruciore, irritazione, secrezione, fotofobia, rossore, sensazione di vischiosità, sofferenza (risposte: mai, qualche volta, spesso, continuamente).
- Bocca secca, allergie oculari, frequenza dell'uso delle lenti a contatto, diagnosi clinica di occhio secco.

g. Questionario Women's Health Study

- 3 voci (Risposte: costantemente, spesso, qualche volta, mai).
Precedente diagnosi clinica di occhio secco: sì o no.
Con che frequenza ha la sensazione di occhio secco (o non sufficientemente umido)?
Con che frequenza avverte un'irritazione agli occhi?
- Studio della prevalenza su ampia popolazione.
- Definizione del caso: costante o frequente secchezza e irritazione.
- Sensibilità e specificità simile in 14 voci: sensazione di sabbia o granulosità, bruciore o dolore pungente, prurito, sensibilità alla luce, visione offuscata, stanchezza, dolore, sensazione di occhio graffiato, rossore, viscosità, secrezione, e palpebre gonfie.
- Convalidato con esami clinici standard.

h. Questionario del National Eye Institute-Visual Function (NEI-VFQ)

- 25 voci di frequenza e gravità del sintomo e degli effetti sulle attività giornaliere.

- Molteplici campi: vista da vicino, salute generale, problemi sociali, vista da lontano.

Con che frequenza il dolore o il disagio influenza le attività quotidiane? (Risposte: sempre, quasi sempre, qualche volta, rare volte, mai [scala a 5 punti]).

Quanto dolore (bruciore, prurito, fastidio) avverte? (Risposte: nessuno, lieve, moderato, acuto, molto acuto [scala a 5 punti]).

- Test non sviluppato per occhio secco; comunque testato in molte popolazioni di occhio secco.
- Utile per confrontare i vari gruppi su studi riguardanti la QoL relativa alla vista e alla salute in generale.
- Può essere utile per molte condizioni dell'occhio secco.

i. Dry Eye Questionnaire (DEQ) e Contact Lens DEQ

- 21 voci: inclusi età, sesso e uso di lenti a contatto.
- Scale di categoria di prevalenza, frequenza, gravità diurna e incidenza dei sintomi in una giornata tipo con un periodo di verifica di una settimana.
- Frequenza e intensità dei sintomi: discomfort, secchezza, visione offuscata, dolore, irritazione, sensazione di granulosità e di occhio graffiato, bruciore, sensazione pungente, sensazione di corpo estraneo, sensibilità alla luce e prurito.
Mai, non frequentemente, frequentemente, continuamente.
Momento della giornata in cui si verifica il peggioramento.
Effetto sulle attività giornaliere.
- Terapie mediche, allergie, bocca secca, secchezza nasale o vaginale, trattamenti, valutazione globale del paziente, diagnosi di occhio secco.

j. Questionario Visual Impairment Project, Melbourne, Australia

Sintomi di disagio, secchezza, sensazione di corpo estraneo, prurito, lacrimazione e fotofobia sono stati classificati su una scala da 0 a 3 (0=assente, 1=lieve, 2=moderato, 3=acuto). Per ciascun sintomo, è stata fornita una definizione per lo stato: lieve, moderato e acuto.

2. Riepilogo

Il Sottocomitato si è trovato d'accordo su molte delle caratteristiche che rendono un questionario per l'occhio secco adeguato all'uso negli studi epidemiologici e RCT. Lo strumento deve essere sensibile, cioè capace di distinguere e misurare un cambiamento nei sintomi a seguito di un trattamento efficace o di un peggioramento della malattia. Dovrebbe essere sufficientemente sensibile da rilevare la risposta ad un farmaco, deve essere riproducibile; i cambiamenti trovati devono essere reali e non dovuti alla scarsa ripetibilità. Il periodo di verifica dovrebbe essere specificato, visto che i sintomi con il tempo sono in genere in-

tegrati dai pazienti. Per esempio «*Come sente i suoi occhi adesso?*» invece di: «*In media, nella scorsa settimana, come ha sentito i suoi occhi?*». Altri importanti punti comprendono la capacità di considerare la soglia di gravità della malattia come un criterio di inclusione (effetti *floor* e *ceiling*). Si potrebbe decidere di usare un particolare strumento per lo screening per la visita di inclusione nello studio e un questionario diverso da usare all'inizio e durante le visite programmate dello studio. Alcune domande specifiche nei test possono essere più appropriate nella fase di screening, mentre altre possono essere più sensibili agli effetti del trattamento e quindi più importanti per l'analisi dell'efficacia. Data la possibilità di peggioramento dei sintomi dell'occhio secco durante il corso della giornata, nelle sperimentazioni cliniche gli esami dell'occhio secco e il questionario dovrebbero essere praticati nello stesso momento della giornata.

Gli strumenti per la qualità della vita e riguardanti la vista quantificano un aspetto della malattia dell'occhio secco che non è misurato in altri modi. Sono disponibili sia strumenti generici che specifici della malattia; la valutazione dell'utilità è una strategia alternativa. Il gruppo ha raccomandato l'inclusione di una voce riguardo la funzione visiva nella definizione dell'occhio secco, p.es. la visione fluttuante o l'offuscamento momentaneo della vista, per catturare l'effetto visivo dato dalla secchezza e aiutare nella definizione di una situazione clinicamente significativa. Si tratta di un'altra manifestazione di occhio secco diversa da i sintomi «irritanti».

3. Ricerche future

E' necessario definire cambiamenti clinicamente significativi nei punteggi del questionario. Se un particolare sintomo migliora, migliora anche la capacità di svolgere le normali attività della vita quotidiana o migliora la funzione visiva? Il concetto del sintomo «peggiore», che potrebbe essere definito come il sintomo più intenso, frequente e fastidioso, necessita anche di ulteriori studi.

La relazione tra la frequenza e la gravità dei sintomi dell'occhio secco deve essere compresa in modo più approfondito per identificare un cambiamento clinicamente significativo nei sintomi dell'occhio secco. Come si paragona un sintomo irritante costante ma di scarsa intensità con un dolore periodico, grave, molto intenso ma poco frequente? Nonostante frequenza e intensità dei sintomi siano altamente correlati, la frequenza è rilevante negli RCT

perché sarebbe difficile dimostrare un cambiamento in un sintomo poco frequente ma severo.

L'analisi psicometrica dei dati dei questionari esistenti presi da sperimentazioni cliniche di intervento o da studi epidemiologici può essere utile per identificare specifici parametri, domande o sottoscale che potrebbero essere più sensibili o più appropriati per dimostrare gli effetti terapeutici dovuti a diversi tipi di modalità di trattamento o per un occhio secco di un particolare tipo o gravità. La soddisfazione del paziente riguardo la sua salute oculare, la terapia e l'impressione di miglioramento o peggioramento grazie al trattamento dovrebbero essere considerate nella ricerca clinica.

Malgrado siano stati fatti importanti progressi riguardo le evidenze disponibili sull'epidemiologia dell'occhio secco sin dal Workshop dell'Occhio Secco del 1994/1995, si sente ancora il bisogno di criteri diagnostici dell'occhio secco ampiamente accettati per gli studi epidemiologici; si avverte, inoltre, la necessità di condurre questi studi su popolazioni in zone geografiche differenti e su razze ed etnie di diverso tipo. Bisogna ancora chiarire il ruolo dei questionari specifici dell'occhio secco e degli strumenti di valutazione della QoL generale e legata alla vista. Mentre alcuni fattori di rischio, come l'età, il sesso, fattori alimentari, chirurgia refrattiva, e altri, sono stati legati alla morbilità oculare nell'occhio secco, l'impatto di altri fattori come il fumo, l'alcool, la menopausa, i contraccettivi orali e la gravidanza, rimangono ancora poco chiari e necessitano ulteriori ricerche in futuro.

III. CONCLUSIONI

Esiste ancora la necessità di creare un consenso su appropriati criteri diagnostici dell'occhio secco per gli studi epidemiologici. Il ruolo della valutazione soggettiva e delle valutazioni della QoL generale e legata alla vista potrebbe essere chiarito. Sono necessari ulteriori studi di incidenza e gli studi epidemiologici dovrebbero essere ampliati per includere ulteriori regioni geografiche e molteplici razze ed etnie. Sono stati identificati alcuni fattori di rischio modificabili per l'occhio secco e l'educazione del pubblico a questo riguardo dovrebbe portare ad un miglioramento della salute sia oculare che generale, mentre sono necessari ulteriori studi prospettici per spiegare altri fattori di rischio.

Gli schemi dettagliati dei questionari sono accessibili presso: www.tearfilm.org.

Bibliografia

1. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995;21:221-32.
2. Miyawaki S, Nishiyama S. [Classification criteria for Sjogren's syndrome sensitivity and specificity of criteria of the Japanese Ministry of Health and Welfare (1977) and criteria of European community (1993)]. *Nippon Rinsho* 1995;53:2371-5.
3. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med* 1999;159:1359-63.
4. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-8.
5. Munoz B, West SK, Rubin GS, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol* 2000;118:819-25.
6. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8.
7. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26.
8. Christen WG, Manson JE, Glynn RJ, et al. Low-dose aspirin and risk of cataract and subtypes in a randomized trial of US physicians. *Ophthalmic Epidemiol* 1998;5:133-42.
9. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II - a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000;10:125-34.
10. Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:229-32.
11. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9.
12. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:1096-101.
13. Lee AJ, Lee J, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1347-51.
14. Miljanovic B, Dana MR, Sullivan DA, Schaumberg DA. Prevalence and risk factors for dry eye syndrome among older men in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 (ARVO abstract).
15. Ellwein LB, Urato CJ. Use of eye care and associated charges among the Medicare population: 1991-1998. *Arch Ophthalmol* 2002;120:804-11.
16. Yazdani C, McLaughlin T, Smeeding JE, Walt J. Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population. *Clin Ther* 2001;23:1672-82.
17. Reddy P, Grad O, et al. The economic burden of dry eye: a conceptual framework and preliminary assessment. *Cornea* 2004;23:751-61.
18. Mertzanis P, Abetz L, Rajagopalan K, et al. The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a US normative sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:46-50.
19. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21.
20. Brown MM, Brown GC. Utility assessment and dry eye disease. *Ophthalmology* 2004;111:852-3; author reply, 853.
21. Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, et al. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2003;110:1412-9.
22. Gulati A, Sullivan R, Buring JE, et al. Validation and repeatability of a short questionnaire for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;142:125-31.
- 22a. Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2007;143:409-15. Epub 107 Jan 2.
23. Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis P, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health* 2005;8:168-74.
24. Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjogren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:44.
25. Thomas E, Hay EM, et al. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998;37:1069-76.
26. Sullivan BD, Cermak JM, Sullivan RM, et al. Correlations between nutrient intake and the polar lipid profiles of meibomian gland secretions in women with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:441-8.
27. Sutcliffe N, Stoll T, Pyke S, Isenberg DA. Functional disability and end organ damage in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and Sjogren's syndrome (SS), and primary SS. *J Rheumatol* 1998;25:63-8.
28. Strombeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, et al. Health-related quality of life in primary Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scand J Rheumatol* 2000;29:20-8.
29. Bjerrum K, Prause JU. Primary Sjogren's syndrome: a subjective description of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:283-8.
30. Godaert GL, Hartkamp A, Geenen R, et al. Fatigue in daily life in patients with primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann NY Acad Sci* 2002;966:320-6.
31. Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjogren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome? *Ann Rheum Dis* 2000;59:875-8.
32. Stevenson HA, Jones ME, Rostron JL, et al. UK patients with primary Sjogren's syndrome are at increased risk from clinical depression. *Gerodontology* 2004;21:141-5.
33. Valtysdottir ST, Gudbjornsson B, Lindqvist U, et al. Anxiety and depression in patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:165-9.
34. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-61.
35. Bjerrum KB. Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:436-41.
36. Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133:181-6.
37. Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4117-23.
38. Montes-Mico R, Caliz A, Alio JL. Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients. *J Refract Surg* 2004;20:243-7.
39. Thibos LN, Hong X. Clinical applications of the Shack-Hartmann aberrometer. *Optom Vis Sci* 1999;76:817-25.
40. Lin YY, Carrel H, Wang JJ, et al. Effect of tear film break-up on higher order aberrations of the anterior cornea in normal, dry, and post-LASIK eyes. *J Refract Surg* 2005;21:S525-S529.
41. Ishida R, Kojima T, Dogru M, et al. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 2005;139:253-8.
42. Nilforoushan MR, Laskany RA, Speaker MG. Effect of artificial tears on visual acuity. *Am J Ophthalmol* 2005;140:830-5.
43. Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106:939-43.
44. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4.
45. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1319-28.
46. Albietsz JM, Lenton LN, McLennan SB. Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:675-84.
47. Albietsz JM, Lenton LM, McLennan SG. Dry eye after LASIK: comparison of outcomes for Asian and Caucasian eyes. *Clin Exp Optom* 2005;88:89-96.
48. Jones RR, Maguire LJ. Corneal complications after cataract surgery in patients with rheumatoid arthritis. *Cornea* 1992;11:148-50.
49. Ram J, Sharma A, Pandav SS, et al. Cataract surgery in patients with dry eyes. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:1119-24.
50. Ram J, Gupta A, Brar G, et al. Outcomes of phacoemulsification in patients with dry eye. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:1386-9.
51. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114-9.
52. Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, et al. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82:887-93.
53. Hovanesian JA, Shah SS, et al. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:577-84.
54. Zegans ME, Anninger W, Chapman C, Gordon SR. Ocular manifestations of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:423-7.
55. Sommer A. Vitamin A deficiency and the global response. *Forum Nutr* 2003;56:33-5.
56. Lee WB, Hamilton SM, et al. Ocular complications of hypovitaminosis A after bariatric surgery. *Ophthalmology* 2005;112:1031-4.
57. Jaworowski S, Drabkin E, Rozenman Y. Xerophthalmia and undiagnosed eating disorder. *Psychosomatics* 2002;43(6):506-7.
58. Colev MH, Engel H, Mayers M, et al. Vegan diet and vitamin A deficiency. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:107-9.
59. Kaiserman IN, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139:498-503.
60. Chronister CL. Review of external ocular disease associated with aids and HIV infection. *Optom Vis Sci* 1996;73:225-30.
61. Merle HD, Smadja D, Le Hoang P, et al. Ocular manifestations in patients with HTLV-I associated infection - a clinical study of 93 cases. *Jpn J Ophthalmol* 1996;40:260-70.

62. Aragona P, Cannavo SP, Boragia F, Guarneri F. Utility of studying the ocular surface in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152:576-8.
63. Ozdemir M, Ozdemir G, Sasmaz S, Arican O. Ocular surface disorders and tear function changes in nodulo-cystic acne. *J Dermatol* 2005;32:174-8.
64. Hom M, De Land P. Prevalence and severity of symptomatic dry eyes in Hispanics. *Optom Vis Sci* 2005;82:206-8.
65. Thomas O, Mahe M, Campion L, et al. Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:125-31.
66. Bray LC, Carey PJ, Proctor SJ, et al. Ocular complications of bone marrow transplantation. *Br J Ophthalmol* 1991;75:611-4.
67. Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2003;22(7 Suppl):S19-S27.
68. Suh DW, Ruttum MS, Stuckenschneider BJ, et al. Ocular findings after bone marrow transplantation in a pediatric population. *Ophthalmology* 1999;106:1564-70.
69. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1286-92.
70. Sullivan BD, Evans JE, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1689-99.
71. Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003;22:516-21.
72. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen-deficient? *J Rheumatol* 2003;30:2413-9.
73. Smith JA, Vitale S, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004;122:151-6.
74. Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, et al. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:4866-73.
75. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4874-82.
76. Sullivan DA. Androgen deficiency and dry eye syndromes. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2004;79:49-50.
77. Connor CG, Flockencier LL, Hall CW. The influence of gender on the ocular surface. *J Am Optom Assoc* 1999;70:182-6.
78. Brennan MT, Sankar V, Leakan RA, et al. Sex steroid hormones in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2003 Jun;30:1267-71.
79. Schechter JE, Pidgeon M, Chang D, et al. Potential role of disrupted lacrimal acinar cells in dry eye during pregnancy. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):153-7.
80. Cermak JM, Papas AS, Sullivan RM, et al. Nutrient intake in women with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:328-34.
81. Sullivan RM, Cermak JM, Papas AS, et al. Economic and quality of life impact of dry eye symptoms in women with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1183-8.
82. Skyberg K, Skulberg KR, et al. Symptoms prevalence among office employees and associations to building characteristics. *Indoor Air* 2003;13:246-52.
83. Wolkoff P, Nojgaard JK, Troiano P, Piccoli B. Eye complaints in the office environment: precorneal tear film integrity influenced by eye blinking efficiency. *Occup Environ Med* 2005;62:4-12.
84. McCulley J P, Aronowicz JD, et al. Correlations in a change in aqueous tear evaporation with a change in relative humidity and the impact. *Am J Ophthalmol* 2006;141:758-60.
85. Lindgren T, Andersson K, Dammstrom BG, Norback D. Ocular, nasal, dermal and general symptoms among commercial airline crews. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75:475-83.
86. Sato M, Fukayo S, Yano E. Adverse environmental health effects of ultralow relative humidity indoor air. *J Occup Health* 2003;45:133-6.
87. Nakaishi H, Yamada Y. Abnormal tear dynamics and symptoms of eyestrain in operators of visual display terminals. *Occup Environ Med* 1999;56:6-9.
88. Blehm CS, Vishnu S, Khattak A, et al. Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol* 2005;50:253-62.
89. Farris RL. The dry eye: its mechanisms and therapy, with evidence that contact lens is a cause. *CLAO J* 1986;12:234-46.
90. Brennan NA, Efron N. Symptomatology of HE MA contact lens wear. *Optom Vis Sci* 1989;66:834-8.
91. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74:624-31.
92. Vajdic C, Holden BA, et al. The frequency of ocular symptoms during spectacle and daily soft and rigid contact lens wear. *Optom Vis Sci* 1999;76:705-11.
93. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, Chalmers R. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci* 2000;77:40-6.
94. Pritchard N, Fonn D, Brazeau D. Discontinuation of contact lens wear: a survey. *Int Contact Lens Clin* 1999;26:157-62.
95. Richdale K, Sinnott LT, Skadahl E, Nichols JJ. Frequency of and factors associated with contact lens dissatisfaction and discontinuation. *Cornea* 2007;26:168-74.
96. Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y, Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2001;132:1-7.
97. Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1082-7.
98. Hammond MD, Madigan WP Jr, Bower KS. Refractive surgery in the United States Army, 2000-2003. *Ophthalmology* 2005;112:184-90.
99. Battat L, Macri A, Dursum D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108:1230-5.
100. De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. *Am J Ophthalmol* 2006;141:438-45.
101. Rajan MS, Jaycock P, et al. A long-term study of photorefractive keratectomy; 12-year follow-up. *Ophthalmology* 2004;111:1813-24.
102. Benitez-del-Castillo JM, del Rio T, Iradier T, et al. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2001;20:30-2.
103. McMonnies CW. Key questions in a dry eye history. *J Am Optometric Assn* 1986;57:512-7.
104. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The reliability and validity of McMonnies Dry Eye Index. *Cornea* 2004;23:365-71.
105. Schiffman R, Christianson D, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21.
106. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relationship between signs and symptoms of dry eye in the elderly: a population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104:1395-1401.
107. Bandeen-Roche K, Munoz B, Tielsch JM, et al. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2469-77.
108. Oden NL, Lilienfeld DE, Lemp MA, et al. Sensitivity and specificity of a screening questionnaire for dry eye. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:807-20.
109. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, et al. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). *Arch Ophthalmol* 1998;116:1496-1504.
110. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL; Dry Eye Investigation (DREI) Study Group. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21:664-70.
111. Hays RD, Mangione CM, Ellwein L, et al. Psychometric properties of the NEI -Refractive Error Quality of Life instrument. *Ophthalmology* 2003;110:2292-301.
112. Bowman SJ, Booth DA, Platts RG, et al. UK Sjogren's Interest Group. Validation of the Sicca Symptoms Inventory for clinical studies of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2003;30:1259-66.
113. Bjerrum K. Dry eye symptoms in patients and normals. *Acta Ophthalmol (Scand)* 2000;14-15.
114. Bjerrum K. Study design and study populations. *Acta Ophthalmol (Scand)* 2000;10-13.
115. Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea* 1999;18:408-11.
116. Jensen JL, Bergem HO, Gilboe IM, et al. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *J Oral Pathol Med* 1999;28:317-22.
117. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;1:554-8.
118. Ellwein L. The Eye Care Technology Forum Impacting Eye Care. *Ophthalmology* 1994;101:199-201.