

# Gestione e Terapia

## Gestione e Terapia della malattia dell'Occhio Secco: Rapporto del Sottocomitato Gestione e Terapia del Workshop Internazionale dell'Occhio Secco (2007)

**ABSTRACT.** I membri del Sottocomitato Gestione e Terapia hanno valutato le attuali terapie per l'occhio secco.

Ciascun membro ha elaborato una revisione basata su evidenze di un dato aspetto dell'argomento e il lavoro finale è stato redatto a seguito della revisione effettuata da e con il consenso di tutti i membri del Sottocomitato e di tutti i membri del Workshop dell'Occhio Secco.

Oltre alla revisione della letteratura, il Sottocomitato ha rivisto i *Dry Eye Preferred Practice Patterns* dell'*American Academy of Ophthalmology, International Task Force (ITF)* e Delphi Panel.

Il Sottocomitato ha preferito l'approccio adottato dall'ITF, i cui trattamenti raccomandati erano basati sulla gravità della malattia.

Le indicazioni fornite dal Sottocomitato si basano su una variazione dello schema della classificazione della gravità stabilito dall'ITF e suggerisce dei trattamenti scelti da una serie di terapie che hanno mostrato prove di efficacia terapeutica.

**PAROLE CHIAVE:** DEWS, patologia dell'occhio secco, Workshop sull'Occhio secco, gestione, terapia.

### I. INTRODUZIONE

Questo Rapporto riassume le opzioni terapeutiche e la gestione di quest'ultime nel trattamento della malattia dell'occhio secco. Il livello di evidenza scientifica è stato valutato secondo le linee guida dettate dall'*American Academy of Ophthalmology Preferred Practice (Tab. 1)*.

**Tabella 1**  
**Schema di classificazione delle evidenze**

#### Studi clinici

- Livello 1.** Evidenza ottenuta da almeno una sperimentazione condotta adeguatamente, ben progettata, randomizzata e controllata, o evidenza derivante da studi ben progettati con approccio rigorosamente statistico.
- Livello 2.** Evidenza ottenuta da uno dei seguenti elementi: una sperimentazione controllata ben progettata senza randomizzazione, un studio di coorte ben progettato o uno studio analitico di caso-controllo, preferibilmente effettuato da uno o più centri, o uno studio ben progettato aperto ad analisi statistiche più rigorose.
- Livello 3.** Evidenza ottenuta da: studi descrittivi, casi clinici, report di comitati di esperti, pareri di esperti.

#### Studi scientifici di base

- Livello 1.** Studi condotti adeguatamente che confermano un'ipotesi con opportuni controlli, pubblicati in una rivista di rilievo.
- Livello 2.** Studi preliminari o pubblicazioni di minor rilievo.
- Livello 3.** Abstract di meeting o presentazioni non pubblicate.

Questo schema di classificazione delle evidenze si basa su quello utilizzato dall'*American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns* series.

Membri del Sottocomitato Gestione e Terapia: Stephen C. Pflugfelder, MD (Chair); Gerd Geerling, MD; Shigero Kinoshita, MD; Michael A. Lemp, MD; James McCulley, MD; Daniel Nelson, MD; Gary N. Novack, PhD; Jun Shimazaki, MD; Clive Wilson, PhD.

Si potrà avere accesso agli articoli originali presso il sito: [www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org).

La corrispondenza legata a questo capitolo del rapporto DEWS può essere indirizzata a: Stephen C. Pflugfelder MD, Ophthalmology-Ocular Surf Ctr, Cullen Eye Institute, 6565 Fannin Street NC 205, Houston, TX 77030. Tel: 713-798-4732. Fax: 713-798-1457. Email: [stevenp@bcm.tmc.edu](mailto:stevenp@bcm.tmc.edu).

**STRUTTURA DEL CAPITOLO**

- I. Introduzione
- II. Obiettivi del Sottocomitato Gestione e Terapia
- III. Valutazione delle attuali terapie per l'occhio secco
  - A. Sostituti lacrimali: i lubrificanti
    - 1. Caratteristiche generali ed effetti
    - 2. Conservanti
    - 3. Composizione elettrolitica
    - 4. Osmolarità
    - 5. Agenti regolatori di viscosità
    - 6. Riepilogo
  - B. Sistemi di ritenzione del deflusso lacrimale
    - 1. Occlusione del puntino lacrimale
      - a. Fondamento
      - b. Tipi
      - c. Studi clinici
      - d. Indicazioni e controindicazioni
      - e. Complicazioni
      - f. Riepilogo
    - 2. Occhiali a camera umida (Moisture Chamber)
    - 3. Lenti a contatto
  - C. Stimolazione lacrimale: i secretagoghi
  - D. Sostituti lacrimali biologici
    - 1. Siero
    - 2. Autotrapianto delle ghiandole salivari
  - E. Terapia antinfiammatoria
    - 1. Cicolosporina
    - 2. Corticosteroidi
      - a. Studi clinici
      - b. Ricerca di base
    - 3. Tetracicline
      - a. Proprietà delle tetracicline e loro derivati
        - 1) Proprietà antibatteriche
        - 2) Proprietà antinfiammatorie
        - 3) Proprietà antiangiogeniche
      - b. Applicazioni cliniche della tetraciclina
        - 1) Acne rosacea
        - 2) Blefarite posteriore cronica: meibomite, disfunzione delle ghiandole di Meibomio.
        - 3) Dosaggio e sicurezza
  - F. Acidi grassi essenziali
  - G. Strategie ambientali
- IV. Indicazioni di trattamento
- V. Questioni ancora irrisolte e decisioni future

**II. OBIETTIVI DEL SOTTOCOMITATO GESTIONE E TERAPIA**

Gli obiettivi di questo comitato erano quelli di identificare dei mezzi terapeutici più appropriati per la gestione della malattia dell'occhio secco e di raccomandare una sequenza o una strategia della loro applicazione, stabilita su una revisione della letteratura basata sulle evidenze scientifiche. La qualità dell'evidenza è stata classificata secondo uno schema modificato adottato dall'*American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns Series*. Dove pos-

sibile, sono state utilizzate le pubblicazioni intere al posto degli abstract. Il rapporto è stato rivisto da tutti i membri del Sottocomitato e da tutti i membri del Workshop dell'occhio secco. Le correzioni e i commenti sono stati discussi dai membri del Sottocomitato e, qualora appropriate, sono state inserite in questo studio.

**III. VALUTAZIONE DELLE ATTUALI TERAPIE PER L'OCCHIO SECCO****A. Sostituti lacrimali: i lubrificanti****1. Caratteristiche generali ed effetti**

Il termine «lacrime artificiali» è una definizione poco appropriata per la maggior parte di prodotti che si identificano come tali, perché la loro composizione non è simile a quella delle lacrime umane. La maggior parte di questi prodotti funziona da lubrificante, malgrado alcune recenti formulazioni abbiano una composizione elettrolitica simile a quella delle lacrime umane (TheraTear® [Advanced Vision Research, Woburn, MA])<sup>(1,2)</sup>. I lubrificanti oculari attualmente disponibili negli Stati Uniti sono stati approvati sulla base della monografia a cura dello *US Food and Drug Administration* (FDA) come prodotti da banco (*Over-The-Counter - OTC*) (21 CFR 349) e non si basano sull'efficacia clinica. La monografia specifica indica i principi attivi consentiti (p.es. emulsificanti, surfattanti e agenti regolatori di viscosità) e le concentrazioni, ma fornisce poche indicazioni riguardo ad additivi non attivi e a parametri di soluzione. Alcuni eccipienti nelle lacrime artificiali in commercio negli Stati Uniti (p.es. l'olio di castoreo nell'Endura (tm) [Allergan, Inc., Irvine, CA] e il guar nel Systane® [Alcon, Ft Worth, TX]) non sono elencati nella monografia.

È difficile provare che una sostanza presente nei lubrificanti oculari possa agire come principio attivo. Qualora ci fosse, si tratterebbe del polimero di base o dell'agente che regola la viscosità, ma tutto ciò è difficile da dimostrare, perché non è possibile rilevare gli effetti o le differenze nelle sperimentazioni cliniche attraverso i test clinici attualmente disponibili o perché gli agenti al momento disponibili non hanno alcuna attività clinica riconoscibile oltre all'effetto di lubrificazione. Malgrado alcune lacrime artificiali abbiano dimostrato un miglior risultato di altre nella riduzione dei sintomi di irritazione o nella diminuzione della colorazione della superficie oculare, non sono state effettuate sperimentazioni cliniche su ampie casistiche, in cieco comparative per valutare i vari lubrificanti oculari.

I principali obiettivi del trattamento dei pazienti con occhio secco sono quelli di migliorare il comfort oculare del paziente e la qualità della vita e di ristabilire il normale equilibrio omeostatico della superficie oculare e del film lacrimale. Sebbene i sintomi possano essere raramente eliminati, possono spesso essere migliorati, con un conseguente miglioramento della qualità della vita. È più difficile dimostrare che i lubrificanti topici migliorino le alterazioni della superficie oculare e del film lacrimale associate all'occhio secco. La maggior parte degli studi clinici non riescono a dimostrare una correlazione

significativa tra i sintomi e i valori dei test clinici o tra i valori dei test stessi<sup>(3-5)</sup>. Non è raro che un occhio secco con sintomi lievi mostri una colorazione significativa con il rosa bengala. Fino a quando non si svilupperanno degli agenti in grado di riportare la superficie oculare e il film lacrimale al loro normale equilibrio omeostatico, i sintomi e i segni della patologia dell'occhio secco continueranno a presentarsi.

I lubrificanti oculari sono caratterizzati da soluzioni tampone ipotoniche o isotoniche contenenti elettroliti, surfattanti e vari tipi di agenti regolatori della viscosità. In teoria, il lubrificante artificiale ideale dovrebbe essere privo di conservanti, contenere potassio, bicarbonato e altri elettroliti e avere un sistema polimerico per aumentare il suo tempo di ritenzione<sup>(1,6-8)</sup>. Le proprietà fisiche dovrebbero includere un Ph da neutro a leggermente alcalino. L'osmolarità delle lacrime artificiali può variare da 181 a 354 mOsm/L<sup>(9)</sup>. I lubrificanti oculari possono presentare differenti caratteristiche quali: la concentrazione di elettroliti, l'osmolarità, il tipo di polimero o il sistema che regola la viscosità, la presenza o l'assenza di conservanti e, se presente, il tipo di conservante.

## 2. Conservanti

Il più importante passo avanti nel trattamento dell'occhio secco è avvenuto con l'eliminazione dei conservanti, come il cloruro di benzalconio (BAK), dai lubrificanti OTC. Visto il rischio di contaminazione delle confezioni multidose, la maggior parte dei prodotti contiene un conservante o utilizza un meccanismo per ridurre al minimo il rischio di contaminazione. La FDA ha chiesto che le lacrime artificiali multidose contenessero i conservanti per prevenire lo sviluppo microbico<sup>(10)</sup>. I flaconcini monodose, utilizzati per una singola applicazione, non richiedono l'uso dei conservanti. La vasta disponibilità di preparazioni senza conservanti permette ai pazienti di usare i lubrificanti in maniera più frequente senza doversi preoccupare degli effetti tossici dei conservanti. Per i pazienti affetti da una moderata o grave forma di malattia di occhio secco, l'assenza di conservanti è più importante dell'effetto dell'agente polimerico usato nei lubrificanti oculari. L'infiammazione della superficie oculare associata all'occhio secco è aggravata dall'uso di lubrificanti con conservanti; tuttavia, gli stessi lubrificanti senza conservanti non sono in grado di migliorare l'infiammazione della superficie e le alterazioni epiteliali riscontrate nell'occhio secco<sup>(11)</sup>.

Il cloruro di benzalconio è il conservante più usato nelle preparazioni oftalmiche topiche come anche nei lubrificanti topiche. I suoi effetti tossici sull'epitelio sono stati dimostrati<sup>(12-17)</sup>. La tossicità del BAK è legata alla sua concentrazione, alla frequenza del dosaggio, al livello della secrezione lacrimale e alla gravità della malattia della superficie oculare. Nei pazienti con occhio secco lieve, le gocce contenenti BAK sono generalmente ben tollerate se usate 4-6 volte al giorno o meno. Nei pazienti con occhio secco da moderato a grave, la potenziale tossicità del BAK è più alta a causa di una diminuzione della secrezione lacrimale e di una diminuzione di *turnover*<sup>(17)</sup>. Alcu-

ni pazienti possono usare altre preparazioni topiche contenenti BAK (p.es. farmaci per il glaucoma), aumentando così l'esposizione agli effetti tossici del BAK. Inoltre, la potenziale tossicità si può verificare quando i pazienti abusano di altri prodotti OTC contenenti BAK, quali i vasocostrittori.

Il BAK può danneggiare l'epitelio corneale e congiuntivale, intaccando le giunzioni tra le cellule, la forma delle cellule, i microvilli e portando infine alla necrosi cellulare con la perdita di 1-2 strati di cellule epiteliali<sup>(17)</sup>. Le formulazioni prive di conservanti sono assolutamente necessarie per i pazienti affetti da occhio secco acuto con malattia della superficie oculare e un'insufficiente secrezione lacrimale, o per pazienti che fanno uso di vari farmaci topici con conservanti per malattie oculari croniche. I pazienti con un grave occhio secco, che subiscono una forte riduzione della secrezione lacrimale e un'occlusione del puntino lacrimale, rischiano in modo particolare un'intossicazione da conservanti. In questi pazienti, non avviene il *wash out* per gli agenti instillati.

Un altro additivo utilizzato nelle formulazioni OTC è l'EDTA. Questo aumenta l'efficacia del BAK e di altri conservanti, ma non è un conservante. Utilizzato in alcune soluzioni senza conservanti, può aiutare a limitare lo sviluppo microbico nei flaconcini monodose aperti. Anche se l'uso di EDTA permette una minore concentrazione di conservante, può essere tossico per l'epitelio della superficie oculare. Uno studio in cui venivano messi a confronto due soluzioni prive di conservanti, Hypotears PF® (Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ) contenente EDTA e Refresh® (Allergan Inc., Irvine, CA) senza EDTA, ha dimostrato che entrambe le formulazioni presentavano gli stessi profili di sicurezza ed erano assolutamente non tossici nell'epitelio corneale del coniglio<sup>(18)</sup>. Altri studi hanno scoperto che le preparazioni contenenti EDTA aumentavano la permeabilità dell'epitelio corneale<sup>(19,20)</sup>. Esiste comunque la possibilità che i pazienti affetti da grave occhio secco riscontrino un aumento dell'irritazione utilizzando preparazioni contenenti EDTA.

I sostituti lacrimali monodose e senza conservanti, sono più costosi per il produttore, più costosi per i pazienti e meno pratici da usare rispetto ai lubrificanti oculari in boccetta. Per queste ragioni, sono state introdotte le fialette richiudibili (p.es. Refresh Free [Allergan Inc., Irvine, CA]; Tears Natural Free® [Alcon, Fort Worth, TX]). I conservanti meno tossici, come il polyquad (polyquaternium-1), il clorito di sodio (Purite®) e il perborato di sodio sono stati sviluppati per permettere l'uso di flaconcini multidose e per evitare la nota tossicità delle soluzioni contenenti BAK<sup>(21,22)</sup>.

I conservanti «che si dissolvono» sono il perborato di sodio e il clorito di sodio. (Thera Tears® [Advanced Vision Research, Woburn, MA], Genteal® [Novartis, East Hanover, NJ] e Refresh Tears® [Allergan, Inc. Irvine, CA]).

Il clorito di sodio si degrada in ioni di cloruro e acqua a seguito dell'esposizione a raggi UV dopo l'instillazione. Il perborato di sodio viene convertito in acqua e ossigeno a contatto con il film lacrimale. Nei pazienti affetti da occhio sec-

co acuto, persino i conservanti che si dissolvono possono non degradare del tutto, a causa di una diminuzione del volume lacrimale, quindi risultare irritanti. I pazienti preferiscono le preparazioni in flaconi per ragioni di praticità e di costi. Il lubrificante ideale dovrebbe essere un multidose in boccetta, facile da usare e che contenga un conservante che si dissolve completamente prima di raggiungere il film lacrimale oppure dovrebbe essere assolutamente non tossico né irritante e che mantenga l'assoluta sterilità anche con un uso frequente. Un prodotto simile, multidose e senza conservanti, è stato introdotto nel mercato (Visine Pure-Tears® [Pfizer, Inc, NJ]).

Anche le pomate oculari e i gel sono usati nel trattamento dell'occhio secco. Le pomate sono formulate con una specifica combinazione di oli minerali e petrolato. Alcune contengono lanolina, che può risultare irritante e ritardare la cicatrizzazione di ferite corneali<sup>(23)</sup>. Gli individui allergici alla lana possono anche risultare allergici alla lanolina<sup>(24)</sup>. Alcune pomate hanno come conservanti i parabeni, queste pomate non sono ben tollerate dai pazienti con forme gravi di occhio secco. I gel contenenti polimeri acrilici interconnessi (carbomeri) con alto peso molecolare, hanno dei tempi di ritenzione più lunghi rispetto alle soluzioni di lacrime artificiali, ma hanno un minore effetto di offuscamento visivo rispetto alle pomate con petrolato.

### 3. Composizione elettrolitica

Le soluzioni contenenti elettroliti o ioni si sono dimostrate efficaci nel trattamento della superficie oculare in presenza di occhio secco<sup>(1,6,20,24,25)</sup>. Ad oggi, il potassio e il bicarbonato sembrano essere i più importanti. Il potassio è importante per mantenere lo spessore corneale<sup>(7)</sup>. Nel modello di occhio secco di coniglio, una soluzione ipotonica elettrolitica simile alle lacrime (Thera Tears® [Advanced Vision Research, Woburn, MA]) ha aumentato la densità delle cellule caliciformi congiuntivali e il contenuto di glicogeno corneale e ha ridotto l'osmolarità lacrimale e la colorazione con rosa bengala dopo due settimane di trattamento<sup>(25)</sup>. Il ripristino delle cellule caliciformi notato nell'occhio secco dei conigli è stato confermato in pazienti con occhio secco post-LASIK<sup>(26)</sup>.

Le soluzioni contenenti bicarbonato favoriscono la ripresa della funzione di barriera nell'epitelio corneale danneggiato e aiutano a mantenere l'ultrastruttura epiteliale normale. Queste soluzioni possono anche essere importanti per mantenere lo strato di mucine del film lacrimale<sup>(6)</sup>. Sono disponibili anche lubrificanti oculari con una composizione elettrolitica simile a quella delle lacrime umane, p.es. Thera Tears® (Advanced Vision Research, Woburn, MA) e BION Tears® (Alcon, Fort Worth, TX)<sup>(1,2)</sup>. Anche queste contengono bicarbonato, fondamentale per la formazione e il mantenimento del gel protettivo mucinico nello stomaco<sup>(27)</sup>. Il bicarbonato può avere un ruolo simile per le mucine nella superficie oculare. Dato che, quando entra a contatto con l'aria, il bicarbonato viene convertito in diossido di carbonio e si può diffondere at-

traverso le fiale di plastica, è necessario rivestire le fiale di alluminio per mantenere la stabilità.

### 4. Osmolarità

Le lacrime dei pazienti con occhio secco hanno un'osmolarità del film lacrimale più alta rispetto a quelle dei pazienti normali<sup>(28,29)</sup>. Un'alta osmolarità del film lacrimale causa dei cambiamenti morfologici e biochimici all'epitelio corneale e congiuntivale<sup>(18,30)</sup> e agevola l'infiammazione<sup>(31)</sup>. Questa consapevolezza ha influenzato lo sviluppo di lacrime artificiali ipo-osmotiche come Hypotears® (230 mOsm/L [Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ]) e successivamente Thera Tears® (181 mOsm/L [Advance Vision Research, Woburn, MA])<sup>(32)</sup>.

L'osmolarità colloidale è un altro fattore che varia nelle formulazioni delle lacrime artificiali. Mentre l'osmolarità cristalloide è legata alla presenza di ioni, l'osmolarità colloidale dipende in larga parte dal contenuto macromolecolare. L'osmolarità colloidale, anche nota come pressione oncotica, è coinvolta nel controllo del trasporto dell'acqua ai tessuti. Le differenze nell'osmolarità colloidale influiscono sul passaggio d'acqua lungo le membrane, infatti applicando una pressione idrostatica con segno opposto al flusso questo si arresta. L'entità della pressione osmotica è determinata dalla differenza di osmolarità presente nei due compartimenti posti ai lati della membrana che li separa. Le cellule epiteliali si gonfiano a causa delle alterazioni delle loro membrane cellulari o a causa di un problema nel meccanismo di pompa. Dopo l'aggiunta di un fluido con un'alta osmolarità colloidale alla superficie cellulare danneggiata, si verifica una deturgescenza, che porta al ripristino della normale fisiologia cellulare. In teoria, una formulazione di lacrime artificiali con un'alta osmolarità colloidale può essere importante. Holly ed Esquivel hanno valutato le molte e diverse formulazioni di lacrime artificiali e hanno dimostrato che Hypotears® (Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ) possiede la più alta osmolarità colloidale di tutte le formulazioni testate<sup>(33)</sup>. Da allora, le formulazioni con una maggiore osmolarità colloidale sono state messe in commercio (Delle® [Drye Eye Company, Silverdale, WA]).

La protezione contro gli effetti avversi dell'aumento dell'osmolarità (osmo-protezione) ha portato allo sviluppo di colliri OTC che incorporano dei soluti compatibili (come glicerina, eritritolo, e levocarnitina (Ortive® [Allergan Inc., Irvine, CA])). Si pensa che tali sostanze si distribuiscano tra le lacrime e i fluidi intracellulari e proteggano dal potenziale danno cellulare dell'iperosmolarità lacrimale<sup>(34)</sup>.

### 5. Agenti regolatori di viscosità

La stabilità del film lacrimale dipende dalle caratteristiche chimiche e fisiche del film lacrimale che interagisce con l'epitelio corneale e congiuntivale attraverso le mucine (MUC-16 e MUC-4). Nel classico modello di film lacrimale a tre strati, lo strato mucinico è in genere ritenuto surfattante o agente bagnante, che agisce per abbassare la tensione della superficie oculare relativamente idrofobica, rendendo cosile cellule cor-

neali e congiuntivali «bagnabili»<sup>(33)</sup>. Al momento il film lacrimale è probabilmente meglio descritto come un gel mucinico idratato, la cui concentrazione di mucine diminuisce con la distanza dalla superficie cellulare epiteliale. Esso può anche avere un ruolo di protezione simile a quello della mucina nello stomaco<sup>(35)</sup>. Può anche servire da «bacino» o veicolo di immagazzinamento per le sostanze secrete dalla ghiandola lacrimale principale o da quelle accessorie e per le cellule della superficie oculare. Questo potrebbe spiegare perché i lubrificanti contenenti acqua sono solo minimamente efficaci nel ripristino della normale omeostasi della superficie oculare. Oltre a lavare via e diluire le sostanze tossiche o irritanti presenti nel film lacrimale, i lubrificanti artificiali idratano le formazioni gelatinose di mucina. Alcuni pazienti con occhio secco hanno una ridotta secrezione acquosa delle ghiandole lacrimali, ma anche alterazioni o deficit di mucina possono causare occhio secco.

I complessi macromolecolari aggiunti ai lubrificanti artificiali agiscono come agenti regolatori di viscosità. L'aggiunta di un agente regolatore di viscosità aumenta il tempo di trattenimento, offrendo un periodo maggiore di comfort al paziente. Per esempio, quando una soluzione viscosa di carbossimetilcellulosa (CMC, 100,000 mw) è stata paragonata ad una soluzione neutra di idrossimetilcellulosa (HPMC), la CMC ha mostrato un tempo molto più lento di eliminazione dall'occhio<sup>(36)</sup>. Gli agenti viscosi nelle formulazioni con farmaci attivi possono anche prolungare il tempo di contatto del farmaco con la superficie oculare, aumentandone la durata dell'azione e la sua penetrazione.

Gli agenti viscosi possono anche proteggere l'epitelio della superficie oculare. È risaputo che il rosa bengala colora le cellule epiteliali danneggiate, della cornea e della congiuntiva, che presentano un'alterazione della mucina del glicocalice<sup>(37)</sup>. Agenti come l'idrossimetilcellulosa (HMC), che diminuiscono la colorazione del rosa bengala nei soggetti con occhio secco<sup>(38)</sup>, possono anche «coprire e proteggere» l'epitelio superficiale o aiutare il ripristino dell'effetto protettivo delle mucine. Negli Stati Uniti, la carbossimetilcellulosa è l'agente regolatore di viscosità polimerico più usato (IRI Market Share Datam Chicago, IL), in genere usato in concentrazioni che variano da 0.25% a 1%, con differenze di peso molecolare che contribuiscono alla viscosità finale del prodotto. Si è scoperto che la carbossimetilcellulosa si lega ed è ritenuta dalle cellule epiteliali umane<sup>(39)</sup>. Altri agenti regolatori di viscosità inclusi nella monografia del FDA (in varie concentrazioni) sono l'alcool polivinilico, il glicol-polietilene, il glicol 400, il glicol-propilene, l'idrossimetilcellulosa e l'idrossipropilcellulosa.

La visione offuscata e gli svantaggi estetici legati alla formazione di piccole secrezioni che si seccano sulle ciglia sono gli inconvenienti degli agenti altamente viscosi che i pazienti con lieve o moderato occhio secco non tollerano. Gli agenti viscosi con scarso peso molecolare aiutano a minimizzare questi problemi. Visto che la soddisfazione, il comfort e la comodità del paziente sono elementi importanti, è necessaria la presen-

za di una gamma di formulazioni di sostituti lacrimali con viscosità variabile.

L'idrossipropilguar (HP-guar) è stato utilizzato come agente gelificante in soluzioni contenenti glicol 400 e glicol-propilene (Sostane®, Alcon, Fort, Worth, TX). Si suppone che l'HP-guar si unisca di preferenza alle aree più idrofobiche o danneggiate delle cellule epiteliali della superficie oculare, fornendo una protezione temporanea per queste cellule<sup>(40,41)</sup>. Molte preparazioni in commercio contenenti olio sotto forma di olio di castoreo (Endura (tm) [Allergan Inc., Irvine, CA]) o olio minerale (Soothe® [Bausch & Lomb, Rochester, NY]) si presume aiutino il ripristino o l'aumento dello strato lipidico del film lacrimale<sup>(42,43)</sup>. L'acido ialuronico è un agente regolatore di viscosità che è stato studiato per anni come un componente «attivo» aggiunto alle formulazioni di sostituti lacrimali per il trattamento dell'occhio secco. L'acido ialuronico (0.2%) ha tempi di permanenza sulla superficie oculare significativamente più lunghi del HPMC 0.3% o dell'alcool polivinilico 1.4%<sup>(44)</sup>. Alcuni studi clinici hanno riportato un miglioramento nei pazienti affetti da occhio secco<sup>(44-48)</sup> trattati con soluzioni contenenti ialuronato di sodio paragonato ad altre soluzioni lubrificanti, mentre altri non hanno riportato alcun miglioramento<sup>(48)</sup>.

Sebbene le preparazioni lubrificanti contenenti ialuronato di sodio non siano state approvate per l'uso negli Stati Uniti, sono usate frequentemente in altri paesi.

## 6. Riepilogo

Anche se molti lubrificanti topici, con vari agenti regolatori di viscosità, possono migliorare i sintomi e i segni oggettivi, non ci sono prove che un agente sia migliore di un altro. La maggior parte delle sperimentazioni cliniche riguardanti le preparazioni lubrificanti topiche riporta alcuni miglioramenti (ma nessuna risoluzione) dei sintomi soggettivi e di alcuni segni oggettivi<sup>(4)</sup>. Tuttavia, i miglioramenti notati non sono necessariamente migliori di quelli riscontrati con altri lubrificanti artificiali senza conservanti. L'eliminazione dei conservanti e lo sviluppo di nuovi conservanti meno tossici hanno reso i lubrificanti oculari più facili da tollerare da parte del paziente affetto da occhio secco. Tuttavia, i lubrificanti oculari, che sembrano fornire una certa protezione all'epitelio della superficie oculare e alcuni miglioramenti dei sintomi, dopo varie sperimentazioni cliniche controllate, non si sono dimostrati sufficienti per risolvere la malattia della superficie oculare e l'infiammazione riscontrata nella maggior parte dei pazienti affetti da occhio secco.

## B. Sistemi di ritenzione del deflusso lacrimale

### 1. Occlusione del puntino lacrimale

#### a. Fondamento

La teoria dell'occlusione permanente del puntino lacrimale con cauterizzazione come terapia per l'occhio secco risale a più di 70 anni fa<sup>(49)</sup> e, anche se i primi impianti sono stati utilizzati 45 anni fa<sup>(50)</sup>, l'era del «punctal plug» è iniziata nel 1975

con il lavoro di Freeman<sup>(51)</sup>. Freeman descriveva l'uso di un tappo di silicone a forma di manubrio, che rimaneva nell'orifizio del puntino e si estendeva fino al canalicolo. Il suo rapporto stabiliva la teoria dell'occlusione del puntino lacrimale, che ha aperto la strada per lo sviluppo di una varietà di tappi rimovibili a lunga durata per ritardare la *clearance* lacrimale nel tentativo di trattare la superficie oculare di pazienti con una scarsa produzione della componente acquosa del film lacrimale. Il modello di Freeman resta il prototipo per la maggior parte delle tecniche di occlusione dei puntini lacrimali.

### **b. Tipi**

I *punctal plugs* sono divisi in due categorie principali: assorbibili e non assorbibili. I primi sono fatti di collagene o polimeri e durano per periodi variabili (da 3 giorni a 5 mesi). I secondi non assorbibili e «permanenti» includono quelli del modello Freeman e sono composti da una fascetta che resta sull'apertura del puntino, un collo, e una base più ampia. Al contrario, l'*Herrick plug* (Lacrimedics [Eastsound, WA]) ha la forma di una mazza da golf ed è progettata per risiedere nel canalicolo. È blu per consentirne la visualizzazione: altre variazioni sono radiopache. Uno Smartplug™ cilindrico di nuova progettazione (Medennium Inc [Irvine, CA]) si espande e aumenta, *in situ*, il suo diametro lungo il canalicolo, grazie alle proprietà termodinamiche della sua composizione acrilica idrofilica.

### **c. Studi clinici**

Sono stati fatti vari studi clinici<sup>(52-56)</sup> volti a valutare l'efficacia dei *punctal plugs*. Questi studi generalmente sono catalogati nel Livello II di evidenza. Il loro uso è stato associato al miglioramento oggettivo e soggettivo nei pazienti con occhio secco e sindrome di Sjogren che con deficit della componente acquosa non associata a sindrome di Sjogren, cheratite filamentosa, intolleranza a lenti a contatto, malattia di Stevens-Johnson, tracoma acuto, cheratopatia neurotrofica, postcheratoplastica perforante, cheratopatia diabetica, e post-PRK o post-LASIK. Sono stati effettuati molti studi per valutare gli effetti dei *punctal plugs* sulla terapia per il glaucoma attraverso la riduzione della pressione intraculare; questi studi hanno riportato risultati diversi<sup>(57,58)</sup>.

Il 74-86% dei pazienti trattati con *punctal plugs* ha riportato degli effetti positivi sui sintomi dell'occhio secco. Indici oggettivi di miglioramento riportati grazie all'uso di *punctal plugs* includono il miglioramento della colorazione corneale, un aumento del tempo di rottura del film lacrimale (TFBUT), una diminuzione dell'osmolarità lacrimale e un aumento della densità delle cellule calciformi. In generale, l'utilità clinica dei *punctal plugs* nella gestione della malattia dell'occhio secco è stata ben documentata.

### **d. Indicazioni e controindicazioni**

Una rivista di recente pubblicazione sui *punctal plugs*, riporta che, in un'importante clinica oculistica, i *punctal plugs* sono

indicati per i pazienti affetti da occhio secco che ottengono un risultato del test di Schirmer (con anestesia) minore di 5 mm in 5 minuti e che mostrano evidenze di colorazione della superficie oculare<sup>(56)</sup>.

Le controindicazioni all'uso dei *punctal plugs* includono l'allergia ai materiali utilizzati nei *plug* da inserire, l'ectropion del puntino lacrimale e un'ostruzione del dotto nasolacrimale preesistente, che, presumibilmente, negherebbero il bisogno di un'occlusione puntale. È stato suggerito che i *plug* possano essere controindicati nei pazienti affetti da occhio secco con un'inflammatione della superficie oculare, perché l'occlusione del flusso lacrimale verso l'esterno prolungherebbe il contatto della la superficie oculare con lacrime ricche di citochine infiammatorie. È stato raccomandato il trattamento dell'inflammatione della superficie oculare prima di procedere all'inserzione del *plug*. Un'infezione acuta o cronica del canalicolo lacrimale o del sacco lacrimale è una controindicazione per l'uso di un *plug*.

### **e. Complicazioni**

La complicazione più comune dei *punctal plugs* è l'espulsione spontanea del *plug*, fenomeno particolarmente comune nel metodo Freeman. Nel tempo, è stato riportato un tasso di fuoriuscita pari al 50%, ma molte di queste espulsioni hanno avuto luogo a distanza di parecchio tempo dall'applicazione. La maggior parte delle espulsioni ha conseguenze poco rilevanti, escluso il fastidio e la spesa. Le complicazioni più problematiche includono uno spostamento interno del *plug*, la formazione e infezione di biofilm<sup>(59)</sup> e la formazione di granulomi piogenici. La rimozione dei *plug* che si sono spostati può essere difficile e potrebbe richiedere un intervento chirurgico sul dotto nasolacrimale<sup>(60,61)</sup>.

### **f. Riepilogo**

La vasta letteratura raccolta sull'uso dei *punctal plugs* nella gestione della malattia dell'occhio secco ne ha documentato l'utilità. Molti rapporti recenti, tuttavia, hanno suggerito che l'assorbimento delle lacrime attraverso i dotti nasolacrimali nei tessuti adiacenti e nei vasi sanguigni può portare ad un meccanismo di feedback sulle ghiandole lacrimali che regolano la produzione delle lacrime<sup>(62)</sup>. In uno studio, l'installazione di *punctal plugs* nei pazienti con una normale produzione lacrimale ha causato una diminuzione significativa della produzione delle lacrime nelle due settimane successive all'inserimento del *plug*<sup>(63)</sup>.

Questo particolare dovrebbe essere considerato al momento di decidere l'inserimento dell'occlusione puntale nel piano di gestione della malattia dell'occhio secco.

## **2. Occhiali a camera umida (Moisture Chamber)**

L'uso di occhiali che conservano l'idratazione è stato per anni considerato un metodo per alleviare il discomfort oculare associato all'occhio secco. Tuttavia, il livello di evidenza che supporta la loro efficacia per il trattamento dell'occhio secco è

relativamente limitato. Tsubota et al, utilizzando un sensore di idratazione, hanno riportato un aumento dell'umidità perioculare in soggetti che facevano uso di tali occhiali<sup>(64)</sup>. L'aggiunta di coperture laterali agli occhiali ha dimostrato un ulteriore aumento dell'umidità<sup>(65)</sup>. L'efficacia clinica di questi occhiali è stata citata in vari rapporti<sup>(66,67)</sup>. Kurihashi ha proposto un trattamento con l'apposizione di una mascherina umidificata<sup>(68)</sup> per i pazienti con occhio secco. Al contrario, Nichols et al hanno recentemente riportato nel loro studio epidemiologico che i portatori di occhiali hanno doppia probabilità di riportare l'occhio secco rispetto agli emmetropi<sup>(69)</sup>. La ragione di questa osservazione non è stata spiegata.

Sono stati elaborati molti studi con un livello relativamente alto di evidenza scientifica, circa la relazione tra l'umidità ambientale e l'occhio secco. Korb et al. hanno riportato che un aumento nell'umidità perioculare causa un importante aumento nello spessore dello strato lipidico del film oculare<sup>(70)</sup>. I soggetti con occhio secco che portavano occhiali hanno mostrato degli intervalli di ammiccamento significativamente più lunghi rispetto ai pazienti che non portavano occhiali, la durata dell'ammiccamento (tempo di ammiccamento) era significativamente più lunga in questi ultimi soggetti<sup>(70)</sup>. L'instillazione di lacrime artificiali ha causato un notevole aumento nell'intervallo tra un ammiccamento e l'altro e una diminuzione della frequenza di ammiccamento<sup>(71)</sup>.

Maruyama et al. hanno riportato che i sintomi dell'occhio secco peggioravano nei portatori di lenti a contatto morbide quando diminuiva l'umidità ambientale<sup>(72)</sup>.

### 3. Lenti a contatto

Le lenti a contatto possono aiutare a proteggere e idratare la superficie corneale in condizioni di occhio secco acuto. Sono stati valutati molti materiali e tipi di lenti a contatto, incluse le lenti a contatto in gomma silconica e le lenti a contatto rigide gas-permeabili con o senza fenestrazione<sup>(73-77)</sup>. E' stato riscontrato un miglioramento dell'acuità visiva e del comfort, una diminuzione dell'epiteliopatia corneale e la guarigione di difetti dell'epitelio corneale<sup>(73-77)</sup>. I materiali altamente ossigeno-permeabili ne permettono l'uso durante la notte in determinate circostanze<sup>(75)</sup>. Esiste un piccolo rischio di vascolarizzazione corneale e un aumento di probabilità di infezione corneale associato all'uso di lenti a contatto nei pazienti con occhio secco.

### C. Stimolazione lacrimale: i secretagoghi

Molti potenziali agenti farmacologici topici possono stimolare la secrezione acquosa, la secrezione mucosa o entrambe. Questi agenti attualmente in studio da parte delle aziende farmaceutiche sono: diquafosol (uno degli agonisti del recettore P2Y2), rebamipide, gefarnate, ecabet sodio (stimolante della secrezione mucosa) e 15(S)-HETE (stimolante di MUC-1). Fra questi, un collirio con diquafosol è stato valutato positivamente nelle sperimentazioni cliniche. Il diquafosol al 2% (INS365, DE-089 [Santen, Osaka, Giappone]; Inspire [Dur-

ham, NC]) è risultato efficace nel trattamento dell'occhio secco, in una sperimentazione randomizzata sull'uomo in doppio cieco, nel ridurre la colorazione della superficie oculare<sup>(78)</sup>. Uno studio simile ha dimostrato la sicurezza oculare e la tollerabilità al diquafosol in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo e randomizzato<sup>(79)</sup>. Questo agente è capace di stimolare la secrezione acquosa e quella mucosa in animali ed esseri umani<sup>(80-83)</sup>. Gli effetti benefici sia sulla funzione di barriera dell'epitelio corneale e che sull'aumento della secrezione lacrimale, sono stati dimostrati su un modello murino con occhio secco<sup>(84)</sup>. Il diquafosol stimola inoltre il rilascio di mucine dalle cellule caliciformi nel modello di occhio secco di coniglio<sup>(85,86)</sup>.

Gli effetti del rebamipide (OPC-12759 [Otsuka, Rockville, MD]; Novartis [Basilea, Svizzera]) sono stati valutati nelle sperimentazioni cliniche su l'uomo. Negli studi sugli animali, il rebamipide aumentava le sostanze simili alle mucine sulla superficie oculare degli occhi dei conigli trattati con N-acetilcisteina<sup>(87)</sup>. Il rebamipide con il suo radicale idrossile ha un'azione protettiva nel danno corneale indotto da raggi UVB nei topi<sup>(88)</sup>.

L'ecabet sodio (Senju [Osaka, Giappone]; ISTA [Irvine, CA]) è stato studiato in sperimentazioni cliniche a livello internazionale, ma sono stati pubblicati solo dei risultati limitati. Una singola instillazione di soluzione oftalmica con ecabet sodio ha provocato un aumento statisticamente significativo della mucina lacrimale nei pazienti con occhio secco<sup>(89)</sup>. Il gefarnate (Santen [Osaka, Giappone]) è stato osservato in studi condotti sugli animali. Il gefarnate è in grado di stimolare la produzione di mucine dopo una ferita congiuntivale nelle scimmie<sup>(90)</sup>. Il gefarnate, inoltre, aumenta la densità delle cellule PAS-positive nella congiuntiva dei conigli e provoca la stimolazione di glicoproteine simil-mucine in culture di cellule dell'epitelio corneale di topo<sup>(91,92)</sup>. Una sperimentazione *in vivo* sui conigli ha mostrato un risultato simile<sup>(93,94)</sup>.

L'agente 15(S)-HETE, una molecola unica, può stimolare l'espressione della mucina MUC-1 sull'epitelio della superficie oculare<sup>(95)</sup>. Il 15(S)-HETE in uno studio su un modello di coniglio con occhio secco, ha mostrato capacità protettive sulla cornea probabilmente stimolando la secrezione mucinica<sup>(96)</sup>. E' stato dimostrato che questo agente ha effetti benefici sulla secrezione di una glicoproteina mucin-simile da parte dell'epitelio corneale dei conigli<sup>(97)</sup>. Altri studi di laboratorio confermano l'effetto stimolante del 15(S)-HETE<sup>(98-101)</sup>. Alcuni di questi agenti potranno in futuro risultare utili nella terapia dell'occhio secco.

Due agonisti colinergici somministrati per via orale, la pilocarpina e la cevimeлина, sono stati osservati in sperimentazioni cliniche per il trattamento della sindrome di Sjogren associata a cheratocongiuntivite sicca (KCS). I pazienti che sono stati trattati con una dose di 5 mg qid. di pilocarpina hanno registrato un miglioramento generale significativo rispetto ai pazienti trattati con sostanze placebo, sia nella capacità di mettere a fuoco durante la lettura che nei sintomi di offuscamento visivo<sup>(102)</sup>. L'eccessiva sudorazione è l'effetto collaterale

più spesso riportato durante questo trattamento; si verifica nel 40% dei pazienti. Il due per cento dei pazienti che assumeva pilocarpina si è ritirato dallo studio per effetti collaterali legati al farmaco. Altri studi hanno riportato l'efficacia della pilocarpina nei segni e sintomi oculari della sindrome di Sjogren KCS<sup>(103-105)</sup>, tra cui un aumento della densità delle cellule calciformi congiuntivali dopo 1 e 2 mesi di terapia<sup>(106)</sup>.

La cevimelina è un altro agonista colinergico orale che, somministrato in dosi da 15 o 30 mg TID<sup>(107,108)</sup>, sembra migliorare in maniera significativa i sintomi di secchezza, la produzione della componente acquosa del film lacrimale e i disturbi della superficie oculare rispetto ai gruppi placebo. Questo agente potrebbe avere minori effetti collaterali della pilocarpina orale.

#### **D. Sostituti lacrimali biologici**

Alcune sostanze biologiche naturali, cioè prodotti non farmacologici, possono essere usati per sostituire le lacrime naturali. E' stato riportato l'uso del siero o della saliva per questo scopo negli esseri umani. Sono in genere senza conservanti. Quando hanno origini autogene, mancano di antigenicità e contengono molti fattori epiteliotrofici, come i fattori di crescita, neurotrofine, vitamine, immunoglobuline, e proteine di matrice extracellulare coinvolte nel mantenimento del benessere della superficie oculare. I sostituti lacrimali biologici mantengono la morfologia e supportano la proliferazione delle cellule dell'epitelio corneale nell'uomo meglio dei sostituti lacrimali artificiali<sup>(109)</sup>. Tuttavia, malgrado le somiglianze biomeccaniche e biochimiche, esistono delle importanti differenze nella composizione rispetto alle lacrime e queste differenze hanno una certa importanza clinica<sup>(110)</sup>. Ulteriori problemi pratici riguardano la sterilità e la stabilità ed è necessario un lungo processo di produzione o un intervento chirurgico (saliva) per fornire un sostituto lacrimale naturale alla superficie oculare.

#### **1. Siero**

Il siero è una componente fluida del sangue che rimane dopo la coagulazione. Il suo utilizzo topico per la malattia della superficie oculare è stato stimolato dal lavoro di Tsubota verso la fine degli anni '90<sup>(111)</sup>. Le evidenze pubblicate sull'applicazione del siero autologo sono state recentemente riviste<sup>(112)</sup>. L'uso del plasma e delle sue componenti in una preparazione farmaceutica è limitato in molti paesi da leggi specifiche. Per produrre colliri a base di siero e per utilizzarli, deve essere necessaria, in alcuni paesi, l'autorizzazione concessa dagli appositi istituti nazionali. Il protocollo usato per la produzione di colliri con siero ne specifica anche la composizione e l'efficacia. E' stato recentemente pubblicato un protocollo ottimizzato per la produzione<sup>(113)</sup>. Le concentrazioni di siero utilizzate variavano tra il 20% e il 100%. L'efficacia sembra dipendere dalla dose.

Date le importanti differenze tra le popolazioni di pazienti, i sistemi di produzione e conservazione e i protocolli di trattamento, l'efficacia delle gocce a base di siero nei pazienti con

occhio secco è stata diversa tra i vari studi<sup>(113)</sup>. Sono stati pubblicati tre studi randomizzati con popolazioni di pazienti simili (con predominanza di malattia immune associata all'occhio secco, cioè sindrome di Sjogren). In uno studio basato su un trattamento con siero topico al 20% diluito in soluzione salina al 0.9% applicate 6 volte al giorno, Tananuvat et al. hanno riscontrato solo una tendenza al miglioramento dei sintomi e dei segni dell'occhio secco<sup>(114)</sup>, mentre Kojima et al. hanno riportato un notevole miglioramento dei sintomi, del tempo di rottura del film con fluoresceina (FBUT) e della colorazione con fluoresceina e rosa bengala<sup>(115)</sup>.

Una sperimentazione clinica con cross-over ha messo a confronto colliri a base di siero al 50% con lubrificanti commerciali precedentemente usati da ciascun paziente. I sintomi sono migliorati in 10 pazienti su 16 e i risultati della citologia a impressione sono migliorati in 12 occhi su 25<sup>(116)</sup>.

Noda-Tsuruya et al. hanno dimostrato che colliri di siero autogeno al 20% migliorano il TFBUT e diminuiscono la colorazione congiuntivale da rosa bengala e corneale da fluoresceina in un periodo di 1-3 mesi, rispetto ai trattamenti con lacrime artificiali, che non cambiavano questi parametri<sup>(117)</sup>.

Altri report sull'utilizzo del siero autologo per via topica nel trattamento di difetti epiteliali persistenti, ne hanno dimostrato l'efficacia - dove l'efficacia è più chiaramente definita come «guarigione del difetto» - confermando l'impressione che questa sia un'opzione terapeutica valida per la malattia dell'occhio secco<sup>(118)</sup>.

#### **2. Autotrapianto delle ghiandole salivari**

Il trapianto delle ghiandole salivari submandibolari è capace di compensare l'insufficienza delle mucine e della componente acquosa del film lacrimale. Questa procedura richiede la collaborazione tra oculista e chirurgo maxillofaciale.

Con un'appropriata anastomosi microvascolare, l'80% dei trapianti va a buon fine.

Nei pazienti con una totale deficienza di componente acquosa nel film lacrimale, i trapianti di ghiandole submandibolari, nel lungo periodo, forniscono un notevole miglioramento del FBUT del test di Schirmer, della colorazione rosa bengala, una riduzione del discomfort e riducono la necessità di sostituti lacrimali farmaceutici.

A causa dell'iposmolarità della saliva, rispetto alle lacrime, un'eccessiva lacrimazione salivare può portare ad un edema corneale microcistico, che è temporaneo, ma può determinare difetti dell'epitelio<sup>(110)</sup>. Quindi questa operazione è indicata solo per i pazienti affetti da occhio secco che si trovano ad un stadio finale della malattia con totale deficit della componente acquosa (test di Schirmer di 1 mm o meno), un epitelio di superficie congiuntivalizzato e dolore acuto persistente malgrado l'occlusione dei puntini e almeno un'applicazione l'ora di sostituti lacrimali senza conservanti. Per questi pazienti, questo tipo di chirurgia è in grado di ridurre il discomfort in maniera sostanziale, ma spesso non ha alcun effetto sulla vista<sup>(119,120)</sup>.

## E. Terapia antinfiammatoria

La disfunzione o la malattia delle ghiandole lacrimali porta a dei mutamenti nella composizione lacrimale, come l'iperosmolarità, che stimolano la produzione di mediatori infiammatori sulla superficie oculare<sup>(31,121)</sup>. L'infiammazione può, a sua volta, causare la disfunzione o la morte delle cellule responsabili della secrezione o ritenzione lacrimale<sup>(122)</sup>. L'infiammazione può anche essere scatenata da uno stress irritativo cronico (p.es. lenti a contatto) e da una malattia sistemica infiammatoria/autoimmune (p.es. artrite reumatoide). Senza considerare le cause, si può sviluppare un circolo vizioso infiammatorio sulla superficie oculare nei pazienti con occhio secco che porta ad alterazioni della superficie oculare. Partendo dalla teoria che l'infiammazione è una componente chiave della patogenesi dell'occhio secco, è stata valutata l'efficacia di un numero di agenti antinfiammatori per il trattamento della malattia dell'occhio secco in varie sperimentazioni cliniche e studi su animali.

### 1. Ciclosporina

Il potenziale della ciclosporina-A (CsA) nel trattamento della malattia dell'occhio secco è stato inizialmente riconosciuto nei cani che sviluppavano KCS spontanee<sup>(123)</sup>. L'efficacia terapeutica della CsA per gli esseri umani con KCS è stata documentata in molte piccole sperimentazioni cliniche randomizzate, in doppio cieco, eseguite in un unico centro<sup>(124,125)</sup>.

L'emulsione di CsA per il trattamento della KCS è stata valutata successivamente in molte sperimentazioni cliniche randomizzate, in doppio cieco, eseguite in vari centri.

Nella sperimentazione clinica di Fase 2, sono state somministrate quattro concentrazioni di CsA (0.05%, 0.1%, 0.2% o 0.4%) due volte al giorno in entrambi gli occhi di 129 pazienti per 12 settimane e poi confrontate con un trattamento col veicolo in un gruppo formato da 33 pazienti<sup>(126)</sup>. È stato evidenziato che la CsA diminuiva in modo significativo la colorazione rosa bengala congiuntivale, la cheratite puntata superficiale e i sintomi di irritazione oculare (sensazione di sabbia o corpo estraneo, secchezza e prurito) in un sottogruppo di 90 pazienti con moderata o grave KCS. Non c'è stata una chiara indicazione riguardo alla dose; la CsA 0.1% ha prodotto il miglioramento maggiore in termini di segni oggettivi, mentre la CsA 0.05% ha portato al miglioramento maggiore nei sintomi dei pazienti (Livello I).

Due sperimentazioni cliniche Fase 3 indipendenti hanno messo a confronto il trattamento con di CsA allo 0.05%, 0.1% o solo veicolo due volte al giorno in 877 pazienti con moderato o grave occhio secco<sup>(127)</sup>. Quando i risultati delle due sperimentazioni di Fase 3 sono stati utilizzati per analisi statistiche è risultato che i pazienti trattati con CsA 0.05% o 0.1% hanno mostrato un notevole miglioramento ( $P<0.05$ ) in due segni oggettivi di occhio secco (colorazione corneale con fluoresceina e valori del test di Schirmer con anestesia) rispetto ai pazienti di controllo. Un maggior valore del test di Schirmer è stato osservato nel 59% dei pazienti trattati con

CsA, con un aumento di 10 mm o più nel 15% di pazienti. Solo il 4% dei pazienti del gruppo trattati col veicolo ha registrato questo aumento nel valore del test di Schirmer ( $P<0.0001$ ).

Il trattamento con CsA 0.05% ha anche prodotto degli importanti miglioramenti ( $P<0.05$ ) in tre misure soggettive della malattia dell'occhio secco (sintomi di vista offuscata, necessità di lacrime artificiali e risposta generale al trattamento). Non è stato notato alcun effetto in relazione alla dose. Entrambe le dosi di CsA hanno mostrato un eccellente grado di sicurezza senza effetti collaterali sistemici o oculari, esclusi i sintomi transitori di bruciore dopo l'instillazione che si sono verificati nel 17% dei pazienti. Il bruciore è stato riportato anche dal 7% dei pazienti trattati nel gruppo col veicolo. Non è stata rilevata alcuna traccia di CsA nel sangue dei pazienti trattati per 12 mesi. I miglioramenti clinici dovuti alla CsA osservati in queste sperimentazioni sono stati accompagnati dal miglioramento degli altri parametri di malattia. Gli occhi trattati hanno riportato un aumento di circa il 200% nella densità delle cellule calciformi congiuntivali<sup>(128)</sup>. Inoltre, è stata registrata una diminuzione dell'espressione dei *marker* di attivazione immunologica (p.es. HLA-DR), dei *marker* dell'apoptosi (p.es. Fas) e della citochina IL-6 infiammatoria nelle cellule epiteliali coingiuntivali<sup>(129,130)</sup>. I linfociti T congiuntivali CD3-, CD4- e CD8-positivi sono diminuiti negli occhi trattati con ciclosporina, mentre gli occhi trattati nel gruppo di controllo hanno mostrato un aumento delle cellule che esprimono questi *marker*<sup>(131)</sup>. Dopo il trattamento con ciclosporina 0.05%, è stata riscontrata una significativa diminuzione del numero di cellule che esprimono i *markers* di attivazione dei linfociti CD11a e HLA-DR, il che indica una minore attivazione di linfociti rispetto ai pazienti trattati col veicolo.

Due ulteriori farmaci immunosoppressivi, il pimecrolimus e il tacrolimus, sono stati studiati durante delle sperimentazioni cliniche di KCS.

### 2. Costicosteroidi

#### a. Studi clinici

I corticosteroidi costituiscono un'efficace terapia antinfiammatoria nella malattia dell'occhio secco. Ci sono molte pubblicazioni, con Livello I di evidenza scientifica, per diverse formulazioni di corticosteroidi. In uno studio di 4 settimane in doppio cieco e randomizzato eseguito su 64 pazienti con KCS e ritardata clearance lacrimale, è stato dimostrato che la somministrazione oftalmica con loteprednol etabonate 0.5% (Lotemax [Bausch & Lomb, Rochester, NY]), era più efficace rispetto al suo veicolo nel migliorare alcuni segni e sintomi<sup>(132)</sup>. In uno studio di 4 settimane aperto e randomizzato eseguito su 32 pazienti con KCS, i soggetti trattati con fluorometolone e sostituti lacrimali artificiali (ATS) hanno riportato una minore gravità dei sintomi e una minore colorazione alla fluoresceina e rosa bengala rispetto ai pazienti trattati solo con ATS o con ATS e flurbiprofene<sup>(133)</sup>.

Una sperimentazione clinica randomizzata ha confrontato la

gravità dei sintomi irritativi oculari e la colorazione di fluoresceina corneale in due gruppi di pazienti, uno trattato con metilprednisolone topico senza conservanti per due settimane seguito da occlusione dei puntini lacrimali (Gruppo 1), e un altro gruppo trattato solo con occlusione dei puntini lacrimali (Gruppo 2)<sup>(134)</sup>. Dopo 2 mesi, l'80% dei pazienti del Gruppo 1 e il 33% dei pazienti del Gruppo 2 hanno riscontrato una totale remissione dei sintomi irritativi oculari. La colorazione corneale con fluoresceina era negativa nell'80% degli occhi nel Gruppo 1 e nel 60% degli occhi nel Gruppo 2 dopo 2 mesi di trattamento. Non sono state osservate complicanze relative agli steroidi.

Anche altri studi (Evidenza III) supportano l'efficacia dei corticosteroidi. In una sperimentazione aperta, non comparativa, la sospensione oftalmica di metilprednisolone 1% senza conservanti, preparata in maniera estemporanea, è risultata clinicamente efficace in 21 pazienti con KCS da sindrome di Sjogren<sup>(135)</sup>.

In una rivista è stato scritto che: «... un miglioramento clinico della KCS è stato osservato dopo la terapia con agenti antinfiammatori, inclusi i corticosteroidi»<sup>(136)</sup>.

Nella Regolamentazione Federale degli Stati Uniti, i corticosteroidi oculari sottoposti a «etichettatura di classe» sono indicati per il trattamento «... di condizioni infiammatorie della congiuntiva palpebrale e bulbare, della cornea e segmento anteriore del bulbo, come congiuntiviti allergiche, acne rosacea, cheratite puntata superficiale, cheratite da herpes zoster, iriti, cicliti, selezionate congiuntiviti infettive che rispondono agli steroidi quando l'inerente rischio di uso di steroidi è accettato per ottenere una diminuzione dell'edema e dell'infiammazione». Se ne deduce che la KCS è inclusa in questa lista di stati infiammatori che risponde agli steroidi<sup>(137-140)</sup>.

### **b. Ricerca di base**

I corticosteroidi sono gli agenti antinfiammatori più utilizzati nella ricerca di base sull'infiammazione e quindi anche sull'infiammazione in corso di KCS. In uno studio condotto sui topi, il metilprednisolone sembra preservare la regolarità dell'epitelio corneale e della funzione di barriera<sup>(141)</sup>. Questo è stato attribuito alla sua capacità di mantenere l'integrità delle giunzioni dell'epitelio corneale e di diminuire la desquamazione delle cellule apicali dell'epitelio corneale<sup>(142)</sup>. Uno studio concomitante ha dimostrato che il metilprednisolone previene l'aumento di proteina MMP-9 nell'epitelio corneale, e l'attività di gelatinasi nell'epitelio corneale e nelle lacrime che si verifica in risposta all'occhio secco sperimentalmente indotto<sup>(141)</sup>.

Le preparazioni topiche di ormoni androgeni ed estrogeni steroidei sono al momento sotto osservazione in sperimentazioni cliniche randomizzate. Una sperimentazione sulla somministrazione di testosterone 0.03% ha notato un aumento della percentuale di pazienti che presentavano una viscosità normale delle secrezioni delle ghiandole di Meibomio e un miglioramento dei sintomi di discomfort dopo 6 mesi di trattamento rispetto al gruppo di veicolo<sup>(143)</sup>. Si è osservato che il

TFBUT e lo spessore dello strato lipidico sono aumentati in un paziente con KCS che era stato trattato con androgeni per via topica per 3 mesi<sup>(144)</sup>. La produzione di film lacrimale e i sintomi di irritazione oculare sono migliorati dopo il trattamento con una soluzione con 17 beta-estradiol per 4 mesi<sup>(145)</sup>.

## **3. Tetracicline**

### **a. Proprietà delle tetracicline e loro derivati**

#### **1) Proprietà antibatteriche**

L'effetto antimicrobico del trattamento orale di tetracicline (p.es. minociclina, doxiciclina) è stato precedentemente discusso da Shine et al.<sup>(146)</sup>, Dougherty et al.<sup>(147)</sup> e Ta et al.<sup>(148)</sup>.

È stato ipotizzato che una diminuzione della produzione da parte della flora batterica di esoenzimi lipolitici<sup>(146,148)</sup> e un'inibizione della produzione di lipasi<sup>(147)</sup> con una conseguente diminuzione dei prodotti di derivazione dai lipidi di Meibomio<sup>(146)</sup> possa contribuire al miglioramento dei parametri clinici nelle malattie associate all'occhio secco.

#### **2) Proprietà antinfiammatorie**

Le tetracicline hanno proprietà antinfiammatorie e antibatteriche che possono renderle utili per la gestione delle malattie infiammatorie croniche, questi agenti diminuiscono l'attività delle collagenasi, fosfolipasi A2 e di molte metalloproteinasi e diminuiscono la produzione di interleuchina (IL)-1 e di fattori di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa) in un'ampia gamma di tessuti, incluso l'epitelio corneale<sup>(149-151)</sup>. Ad alte concentrazioni, le tetracicline inibiscono le citochine e le chemochine indotte da esotossine dello stafilocco<sup>(152,153)</sup>.

#### **3) Proprietà antiangiogeniche**

L'angiogenesi, la formazione di nuovi vasi sanguigni, si verifica in molte malattie, tra cui le condizioni benigne (p.es. rosacea) e i processi maligni (p.es. cancro). La minociclina e la doxiciclina inibiscono l'angiogenesi indotta da tumori nella cornea del coniglio<sup>(154)</sup>. L'effetto antiangiogenico della tetraciclina può avere implicazioni terapeutiche nei processi infiammatori accompagnati dalla formazione di neovasi sanguigni. Sono necessari degli studi controllati, sia a livello clinico che di laboratorio, per studiare questo potenziale ruolo<sup>(155)</sup>.

### **b. Applicazioni cliniche della tetraciclina**

#### **1) Acne rosacea**

La rosacea, con le sue manifestazioni oculari, è un disturbo infiammatorio, che si verifica soprattutto negli adulti e si manifesta nelle sue forme più violente tra i trenta e i quarant'anni. Attualmente si suggerisce di trattare la malattia per lunghi periodi con doxiciclina, minociclina, tetraciclina o eritromicina<sup>(156)</sup>. Queste indicazioni potrebbero essere messe in discussione da alcuni studi recenti fatti sulle donne. Questi studi indicano che il rischio di sviluppare il cancro al seno o che la morbilità del cancro al seno aumenta con un uso prolungato di antibiotici, incluse le tetracicline<sup>(157,158)</sup>. Un altro ampio studio non ha confermato tali evidenze<sup>(159)</sup>.

Le tetracicline e gli antibiotici simili sono efficaci nel trattamento della rosacea oculare<sup>(160,161)</sup>, per la quale una singola dose giornaliera di doxiciclina potrebbe essere efficace<sup>(162)</sup>. Oltre agli effetti antinfiammatori, le tetracicline possiedono proprietà antiangiogenetiche che possono essere utili nei disordini correlati alla rosacea.

I fattori che promuovono l'angiogenesi sono: proteasi della matrice extracellulare che detrimano il rilascio di fattori angiogenici, l'inattivazione dell'inibitore del fattore di crescita endoteliale e il rilascio di fattori angiogenici da parte di macrofagi attivati<sup>(155,163)</sup>.

Le tetracicline sono note inoltre per inibire l'espressione delle metalloproteinasi, il che le rende il trattamento più logico per la rosacea oculare<sup>(164)</sup>. Sebbene le tetracicline siano state usate per la gestione di questa malattia, non sono state fatte delle sperimentazioni cliniche randomizzate, controllate con placebo, per valutare la loro efficacia<sup>(153)</sup>.

## 2) Blefarite posteriore cronica: meibomite, disfunzione delle ghiandole di Meibomio

La blefarite cronica è tipicamente caratterizzata dall'infiammazione del bordo palpebrale. Ci sono molte forme di blefarite cronica, tra cui la blefarite seborroica da stafilococco, seborroica (semplice o combinata seborroica/ stafilococco, seborroica con seborrea della ghiandola di Meibomio, seborroica con meibomite secondaria), meibomite primaria e altre infezioni da funghi, psoriasiche e atopiche<sup>(165)</sup>. La disfunzione delle ghiandole di Meibomio (MGD) è stata anche associata all'occhio secco da deficienza della componente acquosa.

E' stato dimostrato che le tetracicline, nei pazienti affetti da meibomite, riducono la produzione di lipasi da parte di stafilococchi sensibili così come resistenti alla tetraciclina. Questa diminuzione nella produzione di lipasi è stata associata ad un miglioramento clinico<sup>(147)</sup>. Analogamente, è stato dimostrato che la minociclina diminuisce la produzione di digliceridi e di acidi grassi nelle secrezioni di Meibomio. Questo può essere dovuto all'inibizione delle lipasi da parte dell'antibiotico o ad un effetto diretto sulla flora oculare<sup>(146)</sup>. Una sperimentazione clinica controllata, randomizzata effettuata sulle tetracicline nella rosacea oculare ha messo a confronto i miglioramenti dei sintomi in 24 pazienti trattati o con tetraciclina o con doxiciclina<sup>(166)</sup>. Tutti i pazienti meno uno hanno riportato un miglioramento dei sintomi dopo 6 settimane di terapia. Non è stato effettuato nessun gruppo placebo in questa sperimentazione.

Una sperimentazione randomizzata, in doppio cieco, controllata con gruppo placebo e con cross-over parziale ha messo a confronto l'effetto dell'ossitettraciclina sui sintomi di blefarite con o senza rosacea. Solo il 25% dei pazienti con blefarite senza rosacea ha risposto all'antibiotico, mentre il 50% ha risposto laddove si riscontrava la presenza di entrambe le malattie<sup>(167)</sup>. In un'altra sperimentazione clinica effettuata su 10 pazienti sia con acne rosacea e concomitante meibomite che con acne rosacea senza implicazioni oculari concomitanti o blefarite seborroica, l'assunzione giornaliera di minociclina

50 mg al giorno per 2 settimane seguita dall'assunzione di 100 mg giornalieri per un periodo totale di 3 mesi ha diminuito sensibilmente la flora batterica ( $P = 0.0013$ ). Sono stati notati dei miglioramenti clinici in tutti i pazienti affetti da meibomite<sup>(148)</sup>.

A causa del miglioramento notato in una piccola sperimentazione clinica di pazienti affetti da meibomite, l'*American Academy of Ophthalmology* raccomanda l'uso cronico di doxiciclina o tetraciclina per la gestione della meibomite<sup>(165)</sup>. Sono necessarie delle sperimentazioni cliniche più vaste, controllate da gruppo placebo, randomizzate e volte alla valutazione del miglioramento dei sintomi, per chiarire il ruolo di questo antibiotico nel trattamento per la blefarite<sup>(153)</sup>. I derivati della tetraciclina (p.es. minociclina, doxiciclina) sono stati raccomandati come eventuali opzioni di trattamento per la blefarite cronica a causa della loro alta concentrazione nei tessuti, bassa eliminazione renale, lungo periodo di assimilazione, alto livello di legame alle proteine del siero e diminuzione del rischio di fotosensibilizzazione<sup>(168)</sup>.

Molti studi hanno descritto gli effetti benefici della minociclina e di altri derivati della tetraciclina (p.es. doxiciclina) nel trattamento della blefarite cronica<sup>(146,147,168,169)</sup>.

Gli studi hanno dimostrato dei cambiamenti significativi nei parametri delle lacrime, come il volume lacrimale e il flusso lacrimale, a seguito del trattamento con i derivati della tetraciclina (p.es. minociclina). Uno studio ha dimostrato una diminuzione della produzione della componente acquosa lacrimale che si verificava insieme al miglioramento clinico<sup>(170)</sup>.

Un recente studio randomizzato, prospettico condotto da Yoo Se et al. ha messo a confronto le differenti dosi di doxiciclina in 150 pazienti (300 occhi) affetti da disfunzione cronica delle ghiandole di Meibomio che non rispondevano all'igiene palpebrale e alla terapia topica per più di 2 mesi<sup>(171)</sup>. Ogni terapia topica è stata interrotta almeno 2 settimane prima dell'inizio dello studio. Dopo aver determinato il TFBUT e i valori del test di Schirmer, i pazienti sono stati divisi in tre gruppi: un gruppo trattato con alto dosaggio (doxiciclina, 200 mg, due volte al giorno), un gruppo trattato con basso dosaggio (doxiciclina, 20 mg, due volte al giorno) e un gruppo di controllo (placebo). Dopo un mese il TFBUT, il punteggio di Schirmer e i sintomi sono migliorati. I gruppi trattati con basso e alto dosaggio hanno registrato un miglioramento statisticamente significativo nel TFBUT dopo il trattamento. Questo significa che una terapia a basso dosaggio di doxiciclina (20 mg due volte al giorno) può essere efficace nei pazienti affetti da disfunzione cronica delle ghiandole di Meibomio.

## 3) Dosaggio e sicurezza

La somministrazione sistemica delle tetracicline è ampiamente riconosciuta per la sua capacità di eliminare l'infiammazione e migliorare i sintomi della meibomite<sup>(172,173)</sup>.

Non è stata stabilita una tabella del dosaggio ottimale; tuttavia, sono stati proposti dei dosaggi che includono la doxiciclina 50 o 100 mg una volta al giorno<sup>(174)</sup>, o una dose iniziale

di 50 mg al giorno per le prime 2 settimane seguita da una dose di 100 mg una volta al giorno per un periodo di 2.5 mesi, in maniera alternata<sup>(146-148,170)</sup>. Sono stati proposti altri programmi a basso dosaggio di doxiciclina (20 mg) per il trattamento della blefarite cronica a lunga scadenza<sup>(171)</sup>.

La questione della sicurezza associata alla terapia a lungo termine di tetracicline orali, tra cui la minociclina, è stata ampiamente dibattuta. Molti protocolli terapeutici consigliano l'uso di tetraciclina e suoi derivati, tuttavia bisogna considerare un'adeguata e sicura gestione del farmaco a causa delle nuove informazioni riguardo gli effetti potenzialmente pericolosi dell'uso prolungato di antibiotici orali. Uno studio recente ha suggerito che l'assunzione di minociclina 100 mg per tre mesi potrebbe essere sufficiente a tenere sotto controllo importanti meibomiti, nello studio è stato effettuato un controllo per almeno tre mesi dopo la fine della terapia<sup>(170)</sup>. In un esperimento condotto sui topi con occhio secco, la do-

xiciclina topica si è dimostrata utile per preservare l'integrità dell'epitelio corneale e la regolarità della funzione di barriera<sup>(141)</sup>. Ha anche preservato l'integrità delle giunzioni dell'epitelio corneale nell'occhio secco e ha portato ad una marcata diminuzione della desquamazione delle cellule epiteliali corneali apicali<sup>(142)</sup>. Questo corrispondeva ad una diminuzione della proteina MMP-9 nell'epitelio corneale e ad una riduzione dell'attività delle gelatinasi nell'epitelio corneale e nelle lacrime<sup>(141)</sup>.

## F. Acidi grassi essenziali

Gli acidi grassi essenziali sono necessari all'organismo. Non possono essere sintetizzati dai vertebrati e si ricavano dall'alimentazione. Tra gli acidi grassi essenziali ci sono il 18 carbon omega-6 e omega-3. Nella tipica alimentazione occidentale, si consumano quantità di omega-6 maggiori di 20-25 volte rispetto alle quantità di omega-3. Gli acidi grassi omega-6 so-

**Tabella 2**  
**Schema di classificazione della gravità dell'occhio secco**

Livello di gravità dell'occhio secco	1	2	3	4*
Discomfort, gravità e frequenza	Lieve e/o sporadico sotto stress	Moderato episodico o cronico, con o senza stress	Grave, frequente o costante senza stress	Grave e/o disabilitante e costante
Sintomi visivi	Nessuno o lieve fatica sporadica	Fastidioso e/o episodico con limitazione attività	Fastidioso, cronico e/o costante con limitazione attività	Costante e/o possibilmente disabilitante
Iniezione congiuntivale	Nessuna - lieve	Nessuna - lieve	+/-	+ / ++
Colorazione congiuntivale	Nessuna - lieve	Variabile	Moderata-marcata	Marcata
Colorazione corneale (intensità/posizione)	Nessuna - lieve	Variabile	Marcata centrale	Gravi erosioni puntate
Segni lacrimali/corneali	Nessuno - lieve	Lievi detriti, ↓ menisco	Cheratite filamentosa, grumi di muco, ↑ detriti lacrimali	Cheratite filamentosa, grumi di muco, ↑ detriti lacrimali, ulcerazioni
Ghiandole palpebrali/ di Meibomio	MGD presente in maniera variabile	MGD presente in maniera variabile	Frequente	Trichiasi, cheratinizzazione, simblefaron
TFBUT (sec)	Variabile	≤10	≤5	Immediato
Punteggio Schirmer (mm/ 5min)	Variabile	≤10	≤5	≤2

\*Deve avere segni e sintomi. TFBUT: tempo di rottura del film lacrimale con fluoresceina. MGD: disfunzione delle ghiandole di Meibomio.

Ristampato con il permesso di Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:90-7

no precursori dell'acido arachidonico e di alcuni mediatori lipidici pro-infiammatori (PGE2 e LTB4). Mentre alcuni acidi grassi omega-3 (p.es. l'EPA che si trova nell'olio di pesce) inibiscono la sintesi di questi mediatori lipidici e bloccano la produzione di IL-1 e TNF-alfa<sup>(175,176)</sup>.

E' stato osservato un effetto benefico dell'omega-3 derivato dall'olio di pesce sull'artrite reumatoide in molte sperimentazioni cliniche in doppio cieco e controllate con gruppo placebo<sup>(177,178)</sup>. In uno studio prospettico, controllato con gruppo placebo su acidi grassi essenziali, l'acido linoleico e l'acido gamma linoleinico somministrati oralmente due volte al giorno, è stato riportato un significativo miglioramento dei sintomi dell'irritazione oculare e della colorazione della superficie oculare con verde di lissamina<sup>(179)</sup>. E' stata anche osservata una diminuzione dell'espressione di HLA-DR congiuntivale.

### G. Strategie ambientali

I fattori che possono ridurre la produzione lacrimale o aumentarne l'evaporazione, come l'uso di farmaci anticolinergici sistemici (p.es. antistaminici e antidepressivi) e le condizioni ambientali sfavorevoli (p.es. scarsa umidità e ambienti con aria condizionata) dovrebbero essere minimizzati o eliminati<sup>(180-182)</sup>. I terminali video dovrebbero essere inclinati sotto il livello degli occhi per diminuire l'apertura interpalpebrale e i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a prendersi delle pause chiudendo gli occhi durante la lettura o il lavoro al computer prolungato<sup>(183)</sup>. Si raccomanda un ambiente umidificato per ridurre l'evaporazione lacrimale. Ciò è particolarmente utile in paesi dal clima secco e ad alte quote. Il lagofalmo notturno può essere trattato con l'applicazione di occhialini di protezione, con bendaggio occlusivo o con tarsorrafia.

### IV. INDICAZIONI DI TRATTAMENTO

Oltre al materiale sopra citato, i membri del Sottocomitato hanno rivisto i *Dry Eye Preferred Practice Patterns* dell'*American Academy of Ophthalmology* e *International Task Force (ITF) Delphi Panel* sul trattamento dell'occhio secco prima di formulare le loro linee guida a questo riguardo<sup>(184,185)</sup>. Il gruppo ha preferito il metodo scelto dall'ITF, che si basa sul livello di gravità della malattia. E' stata elaborata una revisione dello schema di classificazione del ITF che contiene 4 livelli di gravità basati sui segni e i sintomi (Tab. 2). I membri del Sottocomitato hanno scelto dei trattamenti per ciascun livello di gravità tra le varie terapie che avevano presentato efficacia scientificamente dimostrata (Tab. 3). Le indicazioni di trattamento per livello di gravità sono presentate nella *Tabella 4*. Va notato che queste indicazioni possono essere modificate dagli specialisti secondo il profilo del paziente e l'esperienza clinica.

Le indicazioni terapeutiche per il livello di gravità 4 includono interventi chirurgici per trattare o prevenire complicazioni corneali che possono mettere a rischio la funzione visiva. La discussione di queste terapie non era compresa negli obiettivi di questo rapporto.

**Tabella 3**  
**Elenco di trattamenti per l'occhio secco**

Sostituti lacrimali artificiali
Gel / Pomate
Occhiali a camera umida (Moisture Chamber)
Agenti antinfiammatori (CsA topico e corticosteroidi, acidi grassi omega-3)
Tetracicline
Plug
Secretagoghi
Siero
Lenti a contatto
Immunosoppressivi sistemici
Chirurgia (AMT, chirurgia palpebrale, tarsorrafia, trapianto MM & SG)

AMT = trapianto membrana amniotica;  
MM = membrana mucosa; SG = ghiandole salivari

**Tabella 4**  
**Indicazioni di trattamento per livello di gravità**

#### Livello 1:

Modifiche comportamentali, ambientali/ alimentari  
Sospensione di farmaci sistemici scatenanti  
Sostituti lacrimali artificiali, gel/ pomate  
Igiene palpebrale

#### Livello 2:

Se i trattamenti del Livello 1 sono inadeguati, aggiungere:

Antinfiammatori  
Tetracicline (per meibomiti, rosacea)  
Punctal plug  
Secretagoghi  
Occhiali a camera umida (Moisture chamber)

#### Livello 3

Se i trattamenti del Livello 2 sono inadeguati aggiungere:

Autosiero topico  
Lenti a contatto  
Occlusione del puntino lacrimale permanente

#### Livello 4:

Se i trattamenti del livello 3 sono inadeguati, aggiungere:

Agenti antinfiammatori sistemici  
Chirurgia (chirurgia palpebrale, tarsorrafia, trapianto membrana mucosa, ghiandole salivari, membrana amniotica)

Modificata da: International Task Force Guidelines for Drye Eye<sup>(185)</sup>

## **V. QUESTIONI ANCORA IRRISOLTE E DECISIONI FUTURE**

Negli ultimi vent'anni sono stati fatti enormi progressi circa il trattamento dell'occhio secco e della malattia della superficie oculare, tra cui l'approvazione da parte dell'FDA della ciclosporina come primo agente terapeutico per il trattamento della KCS negli Stati Uniti. La conoscenza riguardo la fisiopatologia dell'occhio secco è stata notevolmente approfondita. Questo ha portato ad uno spostamento del paradigma della gestione dell'occhio secco dalla semplice lubrificazione e idratazione della superficie oculare con lacrime artificiali a strategie che stimolano la naturale produzione dei costituenti lacrimali, mantengono intatto l'epitelio della superficie oculare e la sua funzione di barriera e inibiscono i fattori infiammatori che hanno un impatto negativo sulla capacità della superficie oculare e degli epitelii ghiandolari di produrre lacrime. Gli esperimenti preliminari che hanno utilizzato questo nuovo approccio terapeutico suggeriscono che la qualità del-

la vita può essere migliorata per molti pazienti affetti da occhio secco e che l'attuazione di queste strategie in una fase iniziale della malattia può prevenire potenzialmente le complicanze legate all'occhio secco. E' probabile che le terapie future si concentreranno sulla sostituzione di specifici fattori lacrimali che hanno un ruolo essenziale nel mantenimento dell'omeostasi della superficie lacrimale o nell'inibizione dei mediatori infiammatori che causano la morte o la disfunzione delle cellule lacrimali secretorie.

Tutto ciò richiederà ulteriori ricerche per identificare questi fattori chiave e migliorare i test diagnostici per misurare in maniera accurata le loro concentrazioni nei campioni di lacrime. Inoltre, possono essere identificati alcuni parametri della malattia in grado di stabilire se un paziente ha un'alta probabilità di reagire ad una particolare terapia.

Sulla base dei progressi fatti e di un numero di terapie in esame, il futuro della terapia dell'occhio secco sembra essere roseo.

## Bibliografia

(Parenthetical codes following references indicate level of evidence, as described in Table 1. CS = Clinical Study; BS = Basic Science).

1. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. *Am J Ophthalmol* 1989;107:348-55 (BS1).
2. Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34:27-36 (CS2).
3. Schein O, Tielsch J, Munoz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. *Ophthalmology* 1997;104:1395-1400 (CS2).
4. Nelson JD, Gordon JF. Topical fibronectin in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. Chiron Keratoconjunctivitis Sicca Study Group. *Am J Ophthalmol* 1992;114:441-7 (CS2).
5. Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;7:71-81 (BS1).
6. Ubels J, McCartney M, Lantz W, et al. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. *Arch Ophthalmol* 1995;113:371-8 (BS1).
7. Green K, MacKeen DL, Slagle T, Cheeks L. Tear potassium contributes to maintenance of corneal thickness. *Ophthalmic Res* 1992;24:99-102 (BS1).
8. Holly F, Lemp M. Surface chemistry of the tear film: Implications for dry eye syndromes, contact lenses, and ophthalmic polymers. *Contact Lens Soc Am J* 1971;5:12-9 (BS2).
9. Perrigan DM, Morgan A, Quintero S, et al. Comparison of osmolarity values of selected ocular lubricants. ARVO 2004, poster session 449.
10. Kaufman B, Novack GD. Compliance issues in manufacturing of drugs. *Ocul Surf* 2003;1:80-5.
11. Albiatz J, Bruce A. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: Effect of preserved and nonpreserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001;22:8-18 (CS2).
12. Gasset AR, Ishii Y, Kaufman H, Miller T. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives. *Am J Ophthalmol* 1974;78:98-105 (BS1).
13. Wilson F. Adverse external effects of topical ophthalmic medications. *Surv Ophthalmol* 1979;24:57-88 (CS3).
14. Burstein N. Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives. *Surv Ophthalmol* 1980;25:15-30 (CS3).
15. Burstein N. The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985;104:402-9 (CS3).
16. Brubaker R, McLaren J. Uses of the fluorophotometer in glaucoma research. *Ophthalmology* 1985;92:884-90 (BS1).
17. Smith L, George M, Berdy G, Abelson M. Comparative effects of preservative free tear substitutes on the rabbit cornea: a scanning electron microscopic evaluation (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32 (Suppl):733 (BS1).
18. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J 2<sup>nd</sup>. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677-81 (BS2).
19. Lopez Bernal D, Ubels JL. Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: effect of artificial tears and preservatives. *Curr Eye Res* 1991;10:645-56 (BS1).
20. Bernal DL, Ubels JL. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 1993;12:115-20 (BS1).
21. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001;18:205-15 (CS1).
22. Tripathi BJ, Tripathi RC, Kolli SP. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens Eye Toxicity Res* 1992;9:361-75 (BS1).
23. Herrema J, Friedenwald J. Retardation of wound healing in the corneal epithelium by lanolin. *Am J Ophthalmol* 1950;33:1421 (CS3).
24. Nelson J, Drake M, Brewer J, Tuley M. Evaluation of physiologic tear substitute in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:453-7 (CS2).
25. Gilbard JP, Rossi SR. An electrolyte-based solution that increases corneal glycogen and conjunctival goblet-cell density in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1992;99:600-4 (BS1).
26. Lenton LM, Albiatz JM. Effect of carmellose-based artificial tears on the ocular surface in eyes after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1999;15(2 Suppl):S227-S231 (CS2).
27. Slomiany BL, Slomiany A. Role of mucus in gastric mucosal protection. *J Physiol Pharmacol* 1991;42:147-61 (BS1).
28. Gilbard JP. Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca. *CLAO J* 1985;11:243-50 (CS1).
29. Gilbard J. Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca. Lubbock TX, Dry Eye Institute, 1986 (CS3).
30. Gilbard J, Carter J, Sang D, et al. Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology* 1984;91:1205-12 (BS1).
31. Luo L, Li D, Corrales R, Pflugfelder S. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 2005;31:186-93 (BS1).
32. Gilbard JP, Kenyon KR. Tear diluents in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1985;92:646-50 (CS2).
33. Holly F, Esquivel E. Colloid osmotic pressure of artificial tears. *J Ocul Pharmacol* 1985;1:327-36 (BS1).
34. Yancey PH. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cryoprotectants in high osmolarity and other stresses. *J Exp Biol* 2005;208:2819-30 (BS2).
35. Holly F, Lemp M. Wettability and wetting of corneal epithelium. *Exp Eye Res* 1971;11:239-50 (BS1).
36. Hawi A, Smith T, Digenis G. A quantitative comparison of artificial tear clearance rates in humans using gamma scintigraphy (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(Suppl):517 (BS1).
37. Argueso P, Tisdale A, Spurr-Michaud S, et al. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:113-9 (BS1).
38. Versura P, Maltarello M, Stecher F, et al. Dry eye before and after therapy with hydroxypropylmethylcellulose. *Ophthalmologica* 1989;198:152-62 (CS3).
39. Simmons PA, Garrett Q, Xu S, et al. Interaction of carboxymethylcellulose with human corneal cells. ARVO 2006, E-Abstract 2759 (BS1).
40. Christiansen M, Cohen S, Rinehart J, et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res* 2004;28:55-62 (CS2).
41. Di Pascuale MA, Goto E, Tseng SC. Sequential changes of lipid tear film after the instillation of a single drop of a new emulsion eye drop in dry eye patients. *Ophthalmology* 2004;111:783-91 (CS2).
42. Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2005;82:594-601 (CS2).
43. Snibson GR, Greaves JL, Soper ND, et al. Precorneal residence times of sodium hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy. *Eye* 1990;4:594-602 (CS3).
44. Polack F, McNiece M. The treatment of dry eyes with NA hyaluronate (Healon). *Cornea* 1982;1:1333 (CS3).
45. Stuart JC, Linn JG. Dilute sodium hyaluronate (Healon) in the treatment of ocular surface disorders. *Ann Ophthalmol* 1985;17:190-2 (CS3).
46. DeLuise V, Peterson W. The use of topical Healon tears in the management of refractory dry-eye syndrome. *Ann Ophthalmol* 1984;16:823-4 (CS3).
47. Sand B, Marner K, Norn M. Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 1989;67:181-3 (CS3).
48. Nelson JD, Farris RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations a comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1988;106:484-7 (CS2).
49. Beetham WP. Filamentary keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1936;33:413-35 (CS1).
50. Foulds WS. Intracanalicular gelatin implants in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 1961;45:625-7 (CS2).
51. Freeman JM. The punctum plug: evaluation of a new treatment for the dry eye. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975;79:OP874-9 (CS2).
52. Tuberville AW, Frederick WR, Wood TO. Punctal occlusion in tear deficiency syndromes. *Ophthalmology* 1982;89:1170-2 (CS2).
53. Willis RM, Folberg R, Krachmer JH, et al. The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression-cytological study. *Ophthalmology* 1987;94:514-8 (CS2).
54. Gilbard JP, Rossi SR, Azar DT, Gray KL. Effect of punctal occlusion by Freeman silicone plug insertion on tear osmolarity in dry eye disorders. *CLAO J* 1989;15:216-8 (CS2).
55. Balaram M, Schaumberg DA, Dana MR. Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001;131:30-6 (CS1).
56. Baxter SA, Laibson PR. Punctal plugs in the management of dry eyes. *Ocul Surf* 2004;2:255-65 (CS3).
57. Bartlett JD, Boan K, Corliss D, Gaddie IB. Efficacy of silicone punctal plugs as adjuncts to topical pharmacotherapy of glaucoma - a pilot study. Punctal Plugs in Glaucoma Study Group. *J Am Optom Assoc* 1996;67:664-8 (CS2).
58. Huang TC, Lee DA. Punctal occlusion and topical medications for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:151-5 (CS2).
59. Sugita J, Yokoi N, Fullwood NJ, et al. The detection of bacteria and bacterial biofilms in punctal plug holes. *Cornea* 2001;20:362-5 (CS3).
60. Gerding H, Kuppers J, Busse H. Symptomatic cicatricial occlusion of canaliculi after insertion of Herrick lacrimal plugs. *Am J Ophthalmol* 2003;136:926-8 (CS3).
61. Lee J, Flanagan JC. Complications associated with silicone intracanalicular plugs. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2001;17:465-9 (CS3).

62. Paulsen F. The human lacrimal glands. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2003;170:III-XI,1-106 (BS1).
63. Yen MT, Pflugfelder SC, Feuer WJ. The effect of punctal occlusion on tear production, tear clearance, and ocular surface sensation in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 2001;131:314-23 (CS2).
64. Tsubota K. The effect of wearing spectacles on the humidity of the eye. *Am J Ophthalmol* 1989;15,108:92-3 (BS2).
65. Tsubota K, Yamada M, Urayama K. Spectacle side panels and moist inserts for the treatment of dry-eye patients. *Cornea* 1994;13:197-201 (BS1).
66. Gresset J, Simonet P, Gordon D. Combination of a side shield with an ocular moisture chamber. *Am J Optom Physiol Opt* 1984;61:610-2 (CS3).
67. Savar DE. A new approach to ocular moisture chambers. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978;15:51-3 (CS3).
68. Kurihashi K. Moisture aid during sleep for the treatment of dry eye: wet gauze eye mask. *Ophthalmologica* 1994;208:216-9 (CS3).
69. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4 (CS2).
70. Korb DR, Greiner JV, Glonek T, et al. Effect of periocular humidity on the tear film lipid layer. *Cornea* 1996;15:129-34 (BS2).
71. Tsubota K, Hata S, Okusawa Y, et al. Quantitative videographic analysis of blinking in normal subjects and patients with dry eye. *Arch Ophthalmol* 1996;114:715-20 (BS1).
72. Maruyama K, Yokoi N, Takamata A, Kinoshita S. Effect of environmental conditions on tear dynamics in soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2563-8 (BS1).
73. Bacon AS, Astin C, Dart JK. Silicone rubber contact lenses for the compromised cornea. *Cornea* 1994;13:422-8 (CS3).
74. Pullum KW, Whiting MA, Buckley RJ. Scleral contact lenses: the expanding role. *Cornea* 2005;24:269-77 (CS3).
75. Tappin MJ, Pullum KW, Buckley RJ. Scleral contact lenses for overnight wear in the management of ocular surface disorders. *Eye* 2001;15(Pt 2):168-72 (CS3).
76. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J, et al. Gas-permeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2000;130:25-32 (CS3).
77. Rosenthal P, Cotter JM, Baum J. Treatment of persistent corneal epithelial defect with extended wear of a fluid-ventilated gas-permeable scleral contact lens. *Am J Ophthalmol* 2000;130:33-41 (CS3).
78. Tauber J, Davitt WF, Bokosky JE, et al. Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea* 2004;23:784-92 (CS1).
79. Mundas MV, Novack GD, Allgood VE, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution: a P2Y<sub>2</sub> agonist in healthy subjects. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17:173-9 (CS1).
80. Murakami T, Fujihara T, Horibe Y, Nakamura M. Diquafosol elicits increases in net Cl<sup>-</sup> transport through P2Y<sub>2</sub> receptor stimulation in rabbit conjunctiva. *Ophthalmic Res* 2004;36:89-93 (BS1).
81. Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A, et al. Regulation of MMP-9 in human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2001;73:449-59 (BS1).
82. Murakami T, Fujita H, Fujihara T, et al. Novel noninvasive sensitive determination of tear volume changes in normal cats. *Ophthalmic Res* 2002;34:371-4 (BS1).
83. Yerxa BR, Mundas M, Sylvester RN, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution, a P2Y<sub>2</sub> agonist, in patients with mild to moderate dry eye disease. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1251-7 (BS2).
84. Fujihara T, Murakami T, Fujita H, et al. Improvement of corneal barrier function by the P2Y<sub>2</sub> agonist INS365 in a rat dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:96-100 (BS1).
85. Fujihara T, Murakami T, Nagano T, et al. INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:363-70 (BS1).
86. Yerxa BR, Douglass JG, Elena PP, et al. Potency and duration of action of synthetic P2Y<sub>2</sub> receptor agonists on Schirmer scores in rabbits. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):261-5 (BS2).
87. Urashima H, Okamoto T, Takeji Y, et al. Rebamipide increases the amount of mucin-like substances on the conjunctiva and cornea in the N-acetylcysteine-treated in vivo model. *Cornea* 2004;23:613-9 (BS1).
88. Tanito M, Takanashi T, Kaidzu S, et al. Cytoprotective effects of rebamipide and cartelol hydrochloride against ultraviolet B-induced corneal damage in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2980-5 (BS3).
89. Masuda K, Tokushige H, Ogawa T, et al. Effect of topical ecabet sodium on mucin levels in the tear fluid of patients with dry eye. *SERI-ARVO* 2003.
90. Toshida H, Nakata K, Hamano T, et al. Effect of gefarnate on the ocular surface in squirrel monkeys. *Cornea* 2002;21:292-9 (BS3).
91. Nakamura M, Endo K, Nakata K, Hamano T. Gefarnate increases PA S positive cell density in rabbit conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1320-3 (BS3).
92. Nakamura M, Endo K, Nakata K, Hamano T. Gefarnate stimulates secretion of mucin-like glycoproteins by corneal epithelium in vitro and protects corneal epithelium from desiccation in vivo. *Exp Eye Res* 1997;65:569-74 (BS3).
93. Toshida H, Nakata K, Hamano T, et al. Gefarnate stimulates goblet cell repopulation following an experimental wound to the tarsal conjunctiva in the dry eye rabbit. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):353-7 (BS 3).
94. Hamano T. Dry eye treatment with eye drops that stimulate mucin production. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:965-8 (CS3).
95. Jumblatt JE, Cunningham L, Jumblatt MM. Effects of 15(S)-HE TE on human conjunctival mucin secretion. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):323-7 (BS1).
96. Gamache DA, Wei ZY, Weimer LK, et al. Corneal protection by the ocular mucin secretagogue 15(S)-HE TE in a rabbit model of desiccation-induced corneal defect. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:349-61 (BS2).
97. Jackson RS 2<sup>nd</sup>, Van Dyken SJ, McCartney MD, Ubels JL. The eicosanoid, 15-(S)-HE TE, stimulates secretion of mucin-like glycoprotein by the corneal epithelium. *Cornea* 2001;20:516-21 (BS2).
98. Azar RG, Edelhauser HF. Evaluation of the effects of 15(S)-HE TE on corneal epithelial cells: an electrophysiological and cytochemical study. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):329-33 (BS3).
99. Ubels JL, Aupperlee MD, Jackson RS 2<sup>nd</sup>, et al. Topically applied 15-(S)-HE TE stimulates mucin production by corneal epithelium. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):317-21 (BS2).
100. Gamache DA, Wei ZY, Weimer LK, et al. Preservation of corneal integrity by the mucin secretagogue 15(S)-HE TE in a rabbit model of desiccation-induced dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):335-40 (BS2).
101. Jumblatt JE, Cunningham LT, Li Y, Jumblatt MM. Characterization of human ocular mucin secretion mediated by 15(S)-HE TE. *Cornea* 2002;21:818-24 (BS3).
102. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan K, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren's syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:174-81 (CS1).
103. Takaya M, Ichikawa Y, Yamada C, et al. Treatment with pilocarpine hydrochloride for sicca symptoms in Sjogren's syndrome. *Ryumachi* 1997;37:453-7 (CS2).
104. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomized 12-week controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1204-7 (CS2).
105. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, et al. Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjogren's syndrome patients with oral pilocarpine: A randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study. *J Clin Rheumatol* 2004;4:169-77 (CS1).
106. Aragona P, Di Pietro R, Spinella R, Moberici M. Conjunctival epithelium improvement after systemic pilocarpine in patients with Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2006;90:166-70 (CS2).
107. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, et al. Double-blind randomized placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46:748-54 (CS1).
108. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 2004;138:6-17 (CS1).
109. Geerling G, Daniels JT, Dart JK, et al. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:948-56 (BS1).
110. Geerling G, Honnicke K, Schroder C, et al. Quality of salivary tears following autologous submandibular gland transplantation for severe dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:45-52 (BS1).
111. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5 (CS2).
112. Geerling G, Hartwig D. Autologous serum eyedrops for ocular surface disorders. In: Reinhard T, Larkin F, Eds. *Cornea and external eye disease*. Berlin, Heidelberg, Springer, 2005;2-19.
113. Liu L, Hartwig D, Harloff S, et al. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:706-14 (BS1).
114. Tananuvat, N, Daniell M, Sullivan LJ, et al. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea* 2001;20:802-6 (CS1).
115. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eye drops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139:242-6 (CS1).
116. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88:647-52 (CS1).
117. Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Autologous serum eye drops for dry eye after LASIK. *J Refract Surg* 2006;22:61-6 (CS1).

118. Schulze SD, Sekundo W, Kroll P. Autologous serum for the treatment of corneal epithelial abrasions in diabetic patients undergoing vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:207-11 (BS1).
119. Geerling G, Sieg P, Bastian GO, Laqua H. Transplantation of the autologous submandibular gland for most severe cases of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1998;105:327-35 (CS2).
120. Schroder, Sieg P, Framme C, et al. Transplantation of the submandibular gland in absolute dry eyes. Effect on the ocular surface. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:494-501 (CS2).
121. Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAP K signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4293-301 (BS1).
122. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Desiccating stress induces T cell-mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 2006;176:3950-7 (BS1).
123. Kaswan RL, Salisbury MA, Ward DA. Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca. A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1210-16 (BS2).
124. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol* 1994;72:38-42 (CS2).
125. Laibovitz RA, Solch S, Andriano J. Pilot trial of cyclosporin 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993;12:315-23 (CS1).
126. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease. A dose-ranging, randomized trial. *Ophthalmology* 2000;107:967-74 (CS1).
127. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:631-9 (CS1).
128. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7 (BS1).
129. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-5 (BS1).
130. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, et al. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000;19:492-6 (BS1).
131. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-96 (BS1).
132. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004;138:444-57 (CS1).
133. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136:593-602 (CS1).
134. Sainz de la Maza Serra SM, Simon Castellvi C, Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75:751-56 (CS1).
135. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:811-6 (CS3).
136. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137:337-42 (CS3).
137. Anonymous. Certain ophthalmic antibiotic combination drugs for human use; Drug efficacy study implementation. *Fed Reg* 1982;47:21296.
138. Anonymous. Certain steroid preparations for ophthalmic and/or otic use. *Fed Reg* 1980a;45:57776-80.
139. Anonymous. Certain ophthalmic antibiotic combination drugs for human use; Drug efficacy study implementation. *Fed Reg* 1980b;45:57780-3.
140. Anonymous. Certain steroid preparations for ophthalmic or otic use. *Fed Reg* 1976;41:34340-2.
141. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2847-56 (RS1).
142. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAP K activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83:526-35 (RS1).
143. Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, et al. A multicenter, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. ARVO 2006, E-Abstract 5608 (CS3).
144. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37:209-12 (CS3).
145. Sator MO, Joura EA, Golaszewski T, et al. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:100-2 (CS2).
146. Shine WE, McCulley JP, Pandya AG. Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res* 2003;76:417-20 (CS2).
147. Dougherty JM, McCulley JP, Silvany RE, et al. The role of tetracycline in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2970-5 (CS2).
148. Ta CN, Shine WE, McCulley JP, et al. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. *Cornea* 2003;22:545-8 (CS2).
149. Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2544-57 (CS2).
150. Li Y, Kuang K, Yerxa B, et al. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y2(2) receptor agonists stimulate Cl(-) and fluid secretion. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C595-602 (BS1).
151. Li DQ, Luo L, Chen Z, et al. JNK and ER K MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82:588-96. Epub 2005 Oct 3 (BS1).
152. Krakauer T, Buckley M. Doxycycline is anti-inflammatory and inhibits staphylococcal exotoxin-induced cytokines and chemokines. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3630-3 (BS1).
153. Voils SA, Evans ME, Lane MT, et al. Use of macrolides and tetracyclines for chronic inflammatory diseases. *Ann Pharmacother* 2005;39:86-94 (CS3).
154. Tamargo RJ, Bok RA, Brem H. Angiogenesis inhibition by minocycline. *Cancer Res* 1991;51:672-5 (BS1).
155. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:258-65 (CS3).
156. Habif TP. Clinical dermatology. 4th ed. St Louis: Mosby-Year Book, 2004:162-89 (CS3).
157. Velicer CM, Heckbert SR, Lampe JW, et al. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. *JAMA* 2004;291:827-35.
158. Velicer CM, Heckbert SR, Rutter C, et al. Association between antibiotic use prior to breast cancer diagnosis and breast tumour characteristics (United States). *Cancer Causes Control (Netherlands)* 2006;17:307-13.
159. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A. Use of antibiotics and risk of breast cancer. *Am J Epidemiology* 2005;161:616-9.
160. Macdonald A, Feiwel M. Perioral dermatitis: aetiology and treatment with tetracycline. *Br J Dermatol* 1972;87:315-9 (CS3).
161. Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med* 1997;90:144-50 (CS3).
162. Frucht-Pery J, Chayet AS, Feldman ST, et al. The effect of doxycycline on ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1989;107:434-5 (CS2).
163. Wilkin JK. Rosacea, pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol* 1994;130:359-62 (BS1).
164. Stone DU, Chodosh J. Oral tetracyclines for ocular rosacea: an evidence-based review of the literature. *Cornea* 2004;23:106-9 (CS1).
165. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982;89:1173-80 (CS2).
166. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1993;116:88-92 (CS1).
167. Seal DV, Wright P, Picker L, et al. Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995;79:42-5 (CS1).
168. Hoeprich PD, Warshauer DM. Entry of four tetracyclines into saliva and tears. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;3:330-6 (BS1).
169. Gulbenkian A, Myers J, Freis D. Hamster flank organ hydrolase and lipase activity. *J Invest Dermatol* 1980;75:289-92 (BS1).
170. Aronowicz JD, Shine WE, Oral D, et al. Short term oral minocycline treatment of meibomianitis. *Br J Ophthalmol* 2006;90:856-60 (CS2).
171. Yoo SE, Lee DC, Chang MH. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:258-63 (CS2).
172. Browning DJ, Proia AD. Ocular rosacea. *Surv Ophthalmol* 1986;31:145-58 (CS3).
173. Esterly NB, Koransky JS, Furey NL, et al. Neutrophil chemotaxis in patients with acne receiving oral tetracycline therapy. *Arch Dermatol* 1984;120:1308-13 (BS1).

## 2007 REPORT OF THE INTERNATIONAL DRY EYE WORKSHOP (DEWS)

174. Gilbard JP. The scientific context and basis of the pharmacologic management of dry eyes. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:475-84,v (CS3).
175. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):343S-8S (BS2).
176. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989;320:265-71 (BS1).
177. James MJ, Cleland LG. Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:85-97 (CS3).
178. Kremer JM. n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):349S-51S (CS1).
179. Barabino S, Rolando M, Camicione P, et al. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea* 2003;22:97-101 (CS2).
180. Seedor JA, Lamberts D, Bergmann RB, Perry HD. Filamentary keratitis associated with diphenhydramine hydrochloride (Benadryl). *Am J Ophthalmol* 1986;101:376-7 (CS3).
181. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-68.
182. Mader TH, Stulting RD. Keratoconjunctivitis sicca caused by diphenoxylate hydrochloride with atropine sulfate (Lomotil). *Am J Ophthalmol* 1991;111:377-8 (CS2).
183. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med* 1993;25:328:584 (CS2).
184. Matoba AY, Harris DJ, Mark DB, et al. Dry eye syndrome, American Academy of Ophthalmology, 2003.
185. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7.