



tfos DEWS II™

DEWS II - Relazione su Gestione e Terapia

Traduzione in **ITALIANO** con il supporto di



Inizialmente pubblicato su *The Ocular Surface*:

*Jones L et al., TFOS DEWS II Management & Therapy Report, The Ocular Surface (2017),
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006>*

TFOS desidera riconoscere il sostegno ricevuto dai partner del settore nella pubblicazione originale:





Elenchi dei contenuti disponibili su [ScienceDirect](#)

The Ocular Surface

Homepage della rivista: www.theocularsurface.com



TFOS DEWS II - Relazione su Gestione e Terapia

Lyndon Jones, FCOptom PhD ^{a,*}, Laura E. Downie, BOptom PhD ^b, Donald Korb, OD ^c,
Jose M. Benitez-del-Castillo, MD PhD ^d, Reza Dana, MD ^e, Sophie X. Deng, MD PhD ^f,
Pham N. Dong, MD ^g, Gerd Geerling, MD FEBO ^h, Richard Yudi Hida, MD ⁱ,
Yang Liu, MD ^j, Kyoung Yul Seo, MD PhD ^k, Joseph Tauber, MD ^l,
Tais H. Wakamatsu, MD PhD ^m, Jianjiang Xu, MD PhD ⁿ,
James S. Wolffsohn, FCOptom PhD ^o, Jennifer P. Craig, MCOptom PhD ^p

^a Centre for Contact Lens Research, School of Optometry and Vision Science, University of Waterloo, Waterloo, Canada

^b Department of Optometry and Vision Sciences, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia

^c Korb & Associates, Boston, MA, USA

^d Department of Ophthalmology, University of Complutense, Madrid, Spain

^e Department of Ophthalmology, Harvard Medical School, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, MA, USA

^f Stein Eye Institute, UCLA, Los Angeles, CA, USA

^g Department of Corneal and External Disease, Vietnam National Institute of Ophthalmology, Hanoi, Viet Nam

^h Department of Ophthalmology, University Hospital Duesseldorf, Germany

ⁱ Department of Ophthalmology, Santa Casa de Sao Paulo, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

^j Schepens Eye Research Institute, Massachusetts Eye & Ear, Boston, MA, USA

^k Department of Ophthalmology, Yonsei University Medical College, Seoul, South Korea

^l Tauber Eye Center, Kansas City, MO, USA

^m Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Paulista School of Medicine, São Paulo Hospital, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

ⁿ Department of Ophthalmology and Visual Science, Eye, and ENT Hospital, Shanghai Medical College, Fudan University, China

^o Ophthalmic Research Group, Aston University, Birmingham, UK

^p Department of Ophthalmology, New Zealand National Eye Centre, The University of Auckland, Auckland, New Zealand

INFORMAZIONI SULL'ARTICOLO

Cronologia dell'articolo:

Ricevuto il 2 maggio 2017

Accettato il 3 maggio 2017

Parole chiave:

Malattia dell'occhio secco

Seminario sull'occhio secco

Gestione

TFOS DEWS II

Terapia

ABSTRACT

I membri del Sottocomitato Gestione e Terapia hanno intrapreso una revisione basata sulle evidenze delle attuali terapie per l'occhio secco e delle opzioni di gestione. Le opzioni di gestione esaminate in dettaglio includono trattamenti per insufficienza lacrimale e anomalie palpebrali, così come farmaci antinfiammatori, approcci chirurgici, modifiche alla dieta, considerazioni ambientali e terapie complementari. A seguito di questa ampia revisione è emerso che molti dei trattamenti disponibili per la gestione della malattia dell'occhio secco non dispongono delle evidenze di livello 1 necessarie a supportare le proprie raccomandazioni, spesso a causa della mancanza di una procedura in cieco appropriata, di randomizzazione o di controlli e, in alcuni casi, a causa di problemi relativi a distorsione di selezione o alla dimensione insufficiente del campione.

Prendendo in considerazione tutte le evidenze disponibili, è stato ricavato un algoritmo di gestione a fasi che offre un approccio graduale per l'attuazione delle diverse opzioni di gestione e di terapia in base alla gravità della malattia. Mentre da un lato questo esercizio ha indicato che distinguere tra malattia dell'occhio secco da scarsa componente acquosa e occhio secco evaporativo risulta critico nella scelta della strategia di gestione più appropriata, esso ha anche posto in evidenza le difficoltà, in base alle limitate evidenze attualmente disponibili, nel prevedere i relativi vantaggi delle opzioni di gestione specifiche nella gestione dei due sottotipi della malattia dell'occhio secco.

Sono necessarie ulteriori evidenze per poter supportare l'introduzione e l'uso continuato di molte delle opzioni di trattamento attualmente disponibili per la gestione della malattia dell'occhio secco, nonché per caratterizzare i punti di partenza appropriati per il trattamento e per comprendere la specificità del trattamento in relazione al sottotipo della malattia dell'occhio secco.

© 2017 Elsevier Inc. Tutti i diritti riservati.

* Autore corrispondente.

Indirizzo e-mail: lwjones@uwaterloo.ca (L. Jones).

Contenuti

1.	Introduzione.....	582
2.	Trattamenti per insufficienza lacrimale.....	583
2.1.	Approcci con sostituzione lacrimale.....	583
2.1.1.	Sostituti lacrimali artificiali.....	583
2.1.2.	Sostituti lacrimali biologici.....	587
2.1.3.	Altri agenti.....	590
2.2.	Approcci per la conservazione lacrimale.....	590
2.2.1.	Occlusione puntuale.....	590
2.2.2.	Occhiali a camera umida e umidificatori.....	592
2.3.	Approcci per la simulazione lacrimale.....	592
2.3.1.	Secretagoghi topici.....	592
2.3.2.	Stimolazione lipidica.....	593
2.3.3.	Secretagoghi orali.....	593
2.3.4.	Neurostimolazione nasale.....	593
2.3.5.	Vari metodi di stimolazione lacrimale.....	593
3.	Trattamenti per anomalie palpebrali.....	594
3.1.	Blefarite anteriore.....	594
3.1.1.	Igiene palpebrale.....	594
3.2.	Disfunzione della ghiandola di Meibomio.....	595
3.2.1.	Lubrificanti oculari.....	595
3.2.2.	Comprese calde.....	595
3.2.3.	Trattamenti fisici.....	597
3.3.	Anomalie nell'amicciamento ed esposizione oculare.....	598
3.3.1.	Trattamento per l'esposizione corneale.....	598
3.3.2.	Entropion ed ectropion.....	599
3.3.3.	Lenti a contatto.....	599
4.	Terapia antinfiammatoria.....	600
4.1.	Glucocorticoidi topici.....	600
4.1.1.	Ricerca di base.....	600
4.1.2.	Studi clinici.....	600
4.1.3.	Complicanze.....	600
4.1.4.	Pre-trattamento con steroidi.....	601
4.1.5.	Opzioni prive di conservanti.....	601
4.1.6.	Steroidi sessuali.....	602
4.2.	Immunomodulatori non glucocorticoidei.....	602
4.2.1.	Ciclosporina A.....	602
4.2.2.	Tacrolimus.....	603
4.2.3.	Farmaci antinfiammatori non steroidei.....	603
4.2.4.	Agenti biologici.....	604
4.2.5.	Neuropeptidi.....	605
4.2.6.	Conclusioni.....	605
4.3.	Antagonista dell'antigene-1 associato alla funzione linfocitaria (LFA-1).....	605
4.3.1.	Lifitegrast.....	605
4.4.	Modulazione dell'infiammazione con antibiotici sistemici e topici.....	606
4.4.1.	Terapia con tetraciclina.....	606
4.5.	Terapia con macrolidi.....	607
5.	Approcci chirurgici.....	607
5.1.	Tarsorrafia.....	607
5.2.	Trattamento chirurgico per congiuntivocalasi.....	607
5.3.	Trattamento del blefarospasmo essenziale con neurotossina botulinica.....	608
5.4.	Correzioni palpebrali.....	608
5.4.1.	Dermatocalasi.....	608
5.4.2.	Blefaroptosi (ptosi).....	608
5.4.3.	Blefaroplastica della palpebra inferiore.....	608
5.5.	Chirurgia congiuntivale e trapianti di membrana amniotica.....	608
5.6.	Serbatoi lacrimali meccanici.....	609
5.7.	Trapianto delle ghiandole salivari principali.....	609
5.7.1.	Trasposizione del dotto parotideo.....	609
5.7.2.	Trapianto microvascolare della ghiandola sottomandibolare.....	609
5.8.	Autotrapianto delle ghiandole salivari minori.....	610
6.	Modifiche alla dieta.....	610
6.1.	Stato di idratazione generale.....	610
6.2.	Acidi grassi essenziali.....	610
6.2.1.	Studi scientifici di base.....	610
6.2.2.	Dati osservazionali sugli esseri umani.....	611
6.2.3.	Sperimentazioni cliniche sugli integratori di EFA.....	612
6.2.4.	Riepilogo degli acidi grassi essenziali.....	613
6.3.	Lattoferrina.....	613

6.4.	Altre considerazioni sulla dieta	614
7.	Considerazioni ambientali locali	614
7.1.	Farmaci topici cronici	614
7.2.	Farmaci sistemici	615
7.3.	Diminuzione del tasso di ammiccamento	615
7.4.	Condizioni che causano essiccazione ed inquinanti ambientali	615
7.5.	Utilizzo di lenti a contatto	615
8.	Farmaci complementari	615
8.1.	Prodotti naturali e a base di erbe	616
8.2.	Miele	616
8.3.	Latte	616
8.4.	Agopuntura	616
9.	Gestione degli aspetti psicologici della DED	616
10.	Algoritmo di gestione a fasi	617
11.	Direzioni future della ricerca	618
	Dichiarazione di interessi economici	620
	Gestione e terapia	620
	Ringraziamenti	620
	Riferimenti bibliografici	620

1. Introduzione

La presente relazione riassume le opzioni di gestione e di terapia per il trattamento della malattia dell'occhio secco (DED). Partendo da una revisione basata sulle evidenze della letteratura, gli obiettivi del comitato erano quelli di esaminare i metodi appropriati per la gestione della DED e di raccomandare una strategia per la loro applicazione clinica. Il livello di evidenza per i dati di supporto provenienti dalla letteratura viene valutato in base alle linee guida modificate sulle Pratiche preferite dell'American Academy of Ophthalmology (Accademia americana di oftalmologia) (Tabella 1).

Laddove possibile, nel suggerire le raccomandazioni sulla gestione sono state utilizzate pubblicazioni peer-review invece di abstract. In alcuni casi, a causa dell'introduzione relativamente recente di una terapia in discussione, ciò non è stato possibile. La relazione è stata riesaminata da tutti i membri del sottocomitato ed è stata resa disponibile per essere criticata in modo costruttivo da parte di tutti i partecipanti al secondo Seminario sull'occhio secco della Tear Film and Ocular Surface Society (Società di dacriologia e della superficie oculare) (TFOS DEWS II). I commenti e le revisioni suggeriti sono stati discussi dai membri del sottocomitato e sono stati incorporati nella relazione laddove ciò sia stato ritenuto appropriato all'unanimità.

I progressi fatti nella comprensione dei fattori di rischio, dell'eziologia e della patofisiologia della DED hanno contribuito a una evoluzione nel tempo delle strategie di trattamento. Negli anni successivi alla pubblicazione della Relazione su gestione e terapia

andata producendo una crescente realizzazione dell'importante contributo dato dalla disfunzione della ghiandola di Meibomio (DGM) ai sintomi e segni della DED [2].

Mentre la classificazione viene discussa più approfonditamente in altre sezioni della presente relazione [3], è importante notare che le etichette diagnostiche hanno un effetto significativo sulla gestione e il trattamento successivi. Si ritiene generalmente che, invece di rappresentare due categorie distinte, la maggior parte delle persone che presentano sintomi correlati alla malattia della superficie oculare (OSD) siano affette da combinazioni variabili costituite da una fisiologia anormale delle ghiandole di Meibomio (risultante in DED evaporativo) e da una produzione lacrimale deficitaria (con conseguente DED da scarsa componente acquosa). Le stime sul grado di sovrapposizione di queste due categorie hanno variato dal 30 al 70%, ma si tratta di stime effettuate da medici in base al giudizio clinico. Uno studio pubblicato ha riscontrato che i pazienti affetti da DED avevano una possibilità più che tripla di essere sottoclassificati come affetti da occhio secco evaporativo (EDE) rispetto ad occhio secco da scarsa componente acquosa (ADDE), e oltre il 30% dei pazienti presentavano entrambi i tipi di DED [4].

Indipendentemente dall'accuratezza di tali numeri, i medici di tutto il mondo riconoscono la necessità di trattare i "pazienti affetti da occhio secco" in modo approfondito, tenendo conto dei loro sintomi, della fisiologia delle ghiandole di Meibomio, della qualità e della quantità di lipidi nel film lacrimale, della pervietà degli orifizi delle ghiandole di Meibomio e anche della produzione, perdita e deflusso lacrimali [5 - 9]. Se, in ambito terapeutico, viene affrontata una sola di

Tabella 1
Schema di classificazione delle evidenze di ricerca.

Studi clinici	
Livello 1	Evidenza ottenuta da almeno una sperimentazione condotta in modo corretto, ben disegnata, randomizzata e controllata, oppure evidenza proveniente da studi ben progettati che applicano approcci statistici rigorosi
Livello 2	Evidenza ottenuta da uno dei seguenti: una sperimentazione ben disegnata e controllata senza randomizzazione; uno studio analitico caso-controllo o di coorte ben progettato, preferibilmente da uno o più centri; oppure uno studio ben progettato e accessibile per analisi statistiche più rigorose
Livello 3	Evidenza ottenuta da uno dei seguenti: studi descrittivi, relazioni di casi, relazioni di comitati di esperti, pareri di esperti
Studi scientifici di base	
Livello 1	Studi ben eseguiti che confermano un'ipotesi utilizzando controlli adeguati e pubblicati in una rivista ad alto impatto
Livello 2	Studio preliminare o circoscritto pubblicato
Livello 3	Abstract di incontri o presentazioni inedite

originale del Seminario sull'occhio secco (DEWS) della TFOS [1] si è

queste due ampie categorie di OSD (EDE e ADDE), i pazienti

potrebbero continuare a subirne i sintomi e a segnalare la propria insoddisfazione nei confronti del trattamento prescritto. In relazione all'individuazione della causa principale scatenante la loro DED, è necessario per prima cosa diagnosticare i pazienti in modo accurato prima di elaborare un piano di trattamento. Ulteriori informazioni sulla diagnosi di OSD vengono trattate in TFOS DEWS II - Relazione sulla Metodologia Diagnostica [10].

2. Trattamenti per insufficienza lacrimale

Tradizionalmente, la DED viene considerata come in gran parte dovuta a insufficienza lacrimale, e viene trattata mediante la prescrizione di prodotti lacrimali sostitutivi o la conservazione delle lacrime per mezzo di tappi lacrimali. I trattamenti più recenti includono l'uso di metodi di stimolazione della lacrimazione.

2.1. Approcci con sostituzione lacrimale

La sostituzione lacrimale con lubrificanti oculari è tradizionalmente considerata un pilastro della terapia per DED, ed esistono numerose formulazioni topiche disponibili. I prodotti da banco (DB) vengono spesso chiamati "lacrime artificiali", che, come il nome suggerisce, cercano di rimpiazzare e/o integrare il film lacrimale naturale. Tuttavia, tali prodotti non sono indirizzati alla patofisiologia sottostante della DED, e i meccanismi di eventuali azioni palliative rimangono generalmente poco compresi.

2.1.1. Sostituti lacrimali artificiali

I sostituti lacrimali comprendono un'ampia varietà di prodotti che, generalmente, sono indirizzati ad uno o più strati del film lacrimale. L'ampia varietà delle proprietà di tali lubrificanti oculari è stata esaminata altrove [11 - 15].

Nonostante esistano alcune segnalazioni di effetti collaterali, in particolare, offuscamento della vista, livelli variabili di "disagio oculare" e sensazione di corpo estraneo, i lubrificanti oculari sono considerati fundamentalmente sicuri [16]. Sono poche le sperimentazioni controllate e randomizzate (RCT) che hanno confrontato la superiorità relativa di un particolare prodotto DB rispetto ad altri nella terapia per DED [17]. Una recente revisione sistematica Cochrane, che ha cercato di valutare l'effetto dei prodotti di integrazione lacrimale DB per il trattamento della DED, ha incluso 43 sperimentazioni controllate e randomizzate che hanno confrontato le formulazioni di lacrime artificiali con l'assenza di trattamento o con il placebo [16]. La misura dell'esito primario consisteva nei sintomi riportati dai pazienti. Gli autori hanno riferito che la qualità complessiva dell'evidenza per le varie formulazioni di integratori lacrimali confrontate nella revisione era bassa, e hanno concluso che, sebbene le lacrime artificiali possano essere efficaci nel trattamento della DED, è necessaria ulteriore ricerca nel futuro per poter trarre conclusioni solide circa l'efficacia delle singole formulazioni DB di lacrime artificiali.

2.1.1.1. *Integrazione della componente acquosa.* Mentre le formulazioni dei lubrificanti oculari possono variare in osmolarità, viscosità e pH, la maggior parte di esse presenta delle somiglianze a livello dei componenti principali. Il componente più abbondante nel collirio lubrificante è la base acquosa. Al fine di migliorare la lubrificazione e prolungare il tempo di ritenzione sulla superficie oculare vengono spesso incorporati diversi agenti che aumentano la viscosità.

2.1.1.1.1. *Agenti che aumentano la viscosità.* Gli agenti che aumentano la viscosità utilizzati nelle formulazioni degli integratori lacrimali includono carbomer 940 (acido poliacrilico), carbossimetilcellulosa (CMC), destrano, acido ialuronico (HA), idrossipropil guar (HP-guar), idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), alcool polivinilico (PVA), polivinilpirrolidone (PVP) e polietilenglicole (PEG).

Gli agenti che aumentano la viscosità sono considerati benefici per la superficie oculare nella DED attraverso una varietà di meccanismi che sono stati riportati. Questi includono l'aumento dello spessore del film lacrimale, la protezione contro l'essiccazione, la promozione della ritenzione lacrimale sulla superficie oculare, la protezione della superficie oculare, il mantenimento dello spessore corneale fisiologico, il miglioramento della densità delle cellule mucipare calciformi e la mitigazione dei sintomi dell'occhio secco [18,19]. Sebbene esistano moltissime formulazioni e prodotti disponibili, che variano a seconda della regione geografica, tra di loro non sembra esservi alcuna differenza sostanziale in termini di efficacia [16,20]. Tuttavia, le differenze a livello di viscosità tra i colliri possono influenzarne l'uso. I colliri a viscosità elevata possono aumentare il tempo di ritenzione sulla superficie oculare, ma possono anche causare disturbi visivi transitori e provocare la presenza di detriti indesiderati su palpebre e ciglia, inducendo in tal modo una diminuzione della tolleranza e della conformità. I colliri a viscosità molto elevata vengono solitamente consigliati per l'uso notturno, mentre i colliri a bassa viscosità vengono utilizzati durante il giorno.

2.1.1.1.1. Carbossimetilcellulosa (CMC)

La CMC è un derivato della cellulosa che presenta gruppi carbossimetilici e viene creata dalle pareti cellulari delle piante. Viene spesso usata nella sua variante di sale sodico, la carbossimetilcellulosa sodica, e viene anche chiamata carmellosa sodica. È un agente che aumenta la viscosità di solito molto utilizzato nei lubrificanti oculari, così come in prodotti farmaceutici, alimenti e cosmetici [21].

La CMC si può legare alle cellule epiteliali corneali ed è in grado di promuovere la guarigione delle cellule epiteliali [22,23]. In diversi studi i prodotti a base di CMC si sono dimostrati efficaci nella gestione dell'occhio secco da lieve a moderato [24 - 26].

2.1.1.1.2. Idrossipropilmetilcellulosa (HPMC)

Gli eteri di cellulosa sono polisaccaridi viscoelastici che aumentano la viscosità delle lacrime. Fra questi, la HPMC viene utilizzata da molti anni nei lubrificanti artificiali, e rimane uno degli ingredienti più comuni. È disponibile in un'ampia varietà di concentrazioni (da 0,2 a 0,8%) e viene utilizzata in combinazione con molti altri componenti nei lubrificanti oculari moderni [11,14]. Grazie alla sua ampia disponibilità ed impiego nel corso di molti anni, studi multipli hanno esplorato il suo potenziale nella gestione dei pazienti affetti da DED [16]. Un'analisi della sua performance ha mostrato che si tratta di un lubrificante sicuro ed efficace per coloro che presentano sintomi di DED da bassi a moderati [16].

2.1.1.1.3. Acido ialuronico (HA)

L'acido ialuronico (HA), chiamato anche HyalurOn e sodio ialuronato, è un glicosaminoglicano anionico, non solfato, naturale, che si trova distribuito ampiamente in tutti i tessuti connettivi, epiteliali e neurali. Può essere molto grande, con un peso molecolare che spesso raggiunge diversi milioni di Dalton. L'HA è un componente importante della cartilagine articolare e si trova in abbondanza nel liquido sinoviale intorno alle articolazioni, nell'umor vitreo e acquoso [27]. Alcuni studi hanno dimostrato la sua capacità di legarsi alle cellule della superficie oculare e le sue potenziali proprietà curative delle ferite [28 - 33].

L'HA viene utilizzato in una varietà di integratori lacrimali al fine di aumentare la viscosità e fornire una migliore lubrificazione. L'HA presenta proprietà non-newtoniane di assottigliamento al taglio [34], dove la viscosità varia con il gradiente di taglio. Per le soluzioni a base di HA la viscosità diminuisce con l'aumentare del gradiente di taglio, come avviene durante un ammiccamento.

Poiché la gamma dei prodotti commerciali che contengono HA è in aumento, sono stati pubblicati un numero crescente di studi clinici di livello 1 e 2 che ne dimostrano una buona tollerabilità, oltre alla capacità di migliorare i sintomi dell'occhio secco [35 - 42].

2.1.1.1.4. Combinazione di CMC e HA

Come descritto sopra, esistono varie pubblicazioni a supporto dell'impiego di colliri topici contenenti CMC o HA nella gestione della DED. Optive Fusion™ (Allergan, Parkway Parsippany, NJ, USA)

contiene una combinazione di CMC allo 0,5% e di HA allo 0,1% in una singola formulazione topica. In uno studio su modello murino con occhio secco i topi a cui erano stati somministrati CMC + HA mostravano, a livello topico, una colorazione corneale con fluoresceina significativamente inferiore e una densità di cellule mucipare calciformi superiore rispetto ai topi trattati con colliri contenenti solo CMC o HA [43]. In uno studio multicentrico, in doppio cieco, di 3 mesi che ha coinvolto 305 soggetti affetti da DED, la combinazione disponibile sul mercato di CMC + HA ha migliorato i sintomi e i segni della DED rispetto ad una formulazione topica disponibile sul mercato basata esclusivamente su CMC [44].

2.1.1.1.15. *Idrossipropil guar (HP-guar)*

L'HP-guar è un addensante polimerico non ionico che può rapidamente conferire elevata viscosità attraverso un processo pH-dipendente [45,46]. Un prodotto basato su HP-guar, Systane® ULTRA (Alcon, Ft Worth, TX, USA), include due emollienti (polietilenglicole 400 e propilenglicole) e sorbitolo, e viene tamponato con borato, risultante in un gel di borato/HP-guar parzialmente reticolato nel flacone [47]. Il pH di Systane ULTRA è 7,9, ma quando viene instillato sulla superficie oculare la riduzione del pH, e la diluizione della concentrazione di sorbitolo, aumenta la densità della reticolazione di borato/idrossipropil guar, producendo un gel dalla viscosità molto bassa [45].

I prodotti a base di HP-guar hanno mostrato di essere in grado di migliorare i sintomi dell'occhio secco, aumentare lo spessore dello strato mucoso, ridurre l'infiammazione e proteggere la superficie oculare [47 - 53].

2.1.1.1.16. *Combinazione di HA e HP-guar*

In uno studio di laboratorio condotto su cellule corneali, una formulazione contenente gli emollienti propilenglicole e polietilenglicole e una doppia combinazione polimerica di HA e HP-guar (Systane® ULTRA HYDRATION; Alcon, Ft Worth, TX, USA) è risultata efficace per la protezione contro l'essiccazione e per la ritenzione sulla superficie oculare [54].

2.1.1.1.17. *Idrossipropilcellulosa*

Il concetto di impiegare un inserto solubile di idrossipropilcellulosa sulla superficie oculare per la gestione della DED è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA), l'ente statunitense preposto al controllo dei farmaci e degli alimenti, oltre 30 anni fa, ma è poi stato messo da parte per anni a causa dei disagi causati e di un'efficacia relativamente scarsa [55]. La versione più recente di tale concetto è LACRISERT™ (Bausch & Lomb, Rochester, NY, USA), un lubrificante a rilascio lento, senza conservanti, solubile in acqua, a forma di bastoncino, traslucido e sterile, collocato nel fornice congiuntivale inferiore con l'aiuto di un applicatore riutilizzabile. Inizia ad ammorbidirsi nel giro di pochi minuti, sciogliendosi nel corso di circa 12 ore ed inspessendo il film lacrimale precorneale. È raccomandato per l'uso in pazienti affetti da DED da moderata a grave, viene di solito inserito una volta al giorno ed è controindicato in pazienti ipersensibili all'idrossipropilcellulosa.

È stato condotto uno studio di 4 settimane, in aperto, a 2 visite, multicentrico per determinare l'accettabilità degli inserti in 520 soggetti affetti da DED [56]. Vi era stato un significativo miglioramento a livello di sintomi, colorazione corneale con fluoresceina, colorazione congiuntivale e volume lacrimale. I portatori di lenti a contatto riportavano miglioramenti significativi, simili a quelli dei soggetti senza lenti. Le complicanze segnalate includono offuscamento temporaneo della vista, disagio o irritazione (in particolare se non posizionato in modo appropriato), espulsione in pazienti con fornici congiuntivali poco profondi e ciglia aggrovigliate ed appiccicose.

2.1.1.1.2. *Agenti osmotici.* La relazione originale del TFOS DEWS ha richiamato l'attenzione sull'importanza dell'osmolarità lacrimale, dimostrando che il suo aumento è associato a DED [57]. Da quel momento, molti studi hanno esaminato il legame tra DED e osmolarità. Tuttavia, relativamente pochi studi hanno preso in esame l'impatto dei colliri ipo- o iperosmolari per l'integrazione lacrimale

sull'osmolarità lacrimale ed eventuali miglioramenti nella DED. Gilbard ha condotto un certo numero di esperimenti per mostrare che l'impiego di un lubrificante oculare ipoosmolare può invertire vari cambiamenti nella superficie oculare (in particolare, la riduzione nella densità delle cellule mucipare calciformi) indotti in un modello di coniglio di occhio secco [58 - 60]. Due studi più recenti condotti utilizzando lubrificanti oculari a base di acido ialuronico ipotonico hanno dimostrato un miglioramento sia nei sintomi che nei vari segni della DED [61,62]. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi che colleghino la capacità dei lubrificanti di ridurre l'osmolarità del film lacrimale e il loro impatto su sintomi e segni della DED.

Alcuni studi pubblicati dimostrano il potenziale di miglioramento dell'osmolarità lacrimale tramite i trattamenti per DED [63 - 70], anche in assenza di cambiamenti [71,72], o in associazione con esiti negativi [68,73,74], in altre caratteristiche cliniche.

Dalla pubblicazione della prima relazione del TFOS DEWS sono stati pubblicati diversi esempi di terapie di monitoraggio dell'occhio secco per mezzo dell'osmolarità lacrimale. Uno studio che prendeva in esame gli effetti di una multiterapia con metilprednisolone ed HA allo 0,1%, senza conservanti, quattro volte al giorno, ha dimostrato una significativa riduzione dell'osmolarità alle otto settimane, che ha corrisposto a significative riduzioni di interleuchina (IL)-1 β e IL-8, nonché del tempo di rottura del film lacrimale (TBUT) e della colorazione corneale e congiuntivale [75]. Gli autori hanno concluso che la misurazione dei cambiamenti nei livelli delle citochine e dell'osmolarità lacrimale potrebbe servire per la valutazione oggettiva degli effetti antinfiammatori del metilprednisolone topico applicato nel trattamento di pazienti con sindrome dell'occhio secco da moderata a grave. Una sperimentazione simile di otto settimane con HA modificato, applicato tre volte al giorno, ha prodotto miglioramenti significativi nel punteggio dell'indice della malattia della superficie oculare (OSDI), nel TBUT, nella densità delle cellule mucipare calciformi congiuntivali, nelle lesioni corneali e congiuntivali e nell'osmolarità lacrimale [66].

È stato dimostrato che l'osmolarità lacrimale corrisponde inoltre a miglioramenti nei sintomi e nei segni dell'occhio secco quando i pazienti utilizzano ciclosporina topica [63,76,77], HA [40,66,78 - 80], colliri ad azione osmoprotettiva [40,67,69], e colliri con PEG/HP-guar [81].

2.1.1.1.3. *Osmoprotettori.* Gli osmoprotettori (per es., L-carnitina e betaina) sono un gruppo di soluti compatibili che proteggono le cellule sotto stress osmotico estremo, bilanciando la pressione osmotica e senza disturbare il metabolismo cellulare [82 - 85]. L'effetto osmoprotettivo dipende dalla quantità del farmaco assunto e dal suo tempo di ritenzione, e le combinazioni degli osmoprotettori con diversa cinetica farmaceutica può funzionare meglio dei singoli osmoprotettori.

Esistono diversi studi che dimostrano che gli osmoprotettori hanno un effetto benefico sul trattamento della DED. Uno studio in vitro ha mostrato che gli osmoprotettori L-carnitina ed eritritolo sono in grado di proteggere le cellule epiteliali corneali umane in coltura da condizioni iperosmolari riducendo i livelli delle proteine chinasi attivate da mitogeni [86]. Gli osmoprotettori inoltre hanno mostrato proprietà antinfiammatorie sotto stress iperosmotico [87]. Uno studio su topi con occhio secco ha mostrato che gli osmoprotettori possono ridurre la colorazione corneale, diminuire l'apoptosi cellulare e le citochine infiammatorie e aumentare il numero delle cellule mucipare calciformi [88].

Il trealosio è un disaccaride naturale, presente in numerose specie non-mammifere, che consente alle cellule di sopravvivere in ambienti sfavorevoli. È coinvolto nell'anidrobiosi, che si riferisce alla capacità delle piante e degli animali di resistere a prolungati periodi di essiccazione. Ha una capacità di ritenzione idrica molto elevata e possiede una doppia proprietà bioprotettiva e osmoprotettiva [89 - 94]. Studi in vitro e in vivo hanno mostrato che il trealosio protegge le

cellule corneali dall'essiccazione [95], oltre a proteggere sia le cellule corneali che quelle congiuntivali dall'apoptosi [90,96]. È stato inoltre mostrato, in un modello murino di DED, che il trealosio protegge le cellule corneali dalle lesioni ossidative indotte dai raggi ultravioletti (UV) accelerando la guarigione corneale [97] e riducendo le citochine infiammatorie congiuntivali [92]. Contribuisce inoltre a ristabilire l'equilibrio osmotico sulla superficie oculare, nonché a prevenire la denaturazione dei bistrati lipidici delle membrane cellulari e delle proteine mantenendo l'omeostasi delle cellule corneali [90 - 92].

È stata sviluppata una nuova formulazione di collirio contenente sia HA che trealosio al fine di sfruttare le proprietà lubrificanti dell'HA e le proprietà bioprotettive del trealosio [98].

2.1.1.1.4. Antiossidanti. La presenza di radicali liberi di ossigeno nelle lacrime dei pazienti affetti da DED [99] ha indotto ad esplorare la potenziale applicazione degli antiossidanti nella gestione della DED.

In uno studio su animali l'acetilcisteina topica, un amminoacido ad azione antiossidante, ha diminuito l'espressione delle citochine infiammatorie nei tessuti oculari superficiali in un modello di topo di DED, ma non ha alterato la colorazione corneale [100]. Un altro collirio antiossidante, la vitamina A (retinil palmitato), in uno studio parallelo, controllato, randomizzato e prospettico, ha mostrato effetti significativi nel miglioramento di vista annebbiata, TBUT, punteggio di Schirmer e risultati di citologia ad impressione in soggetti affetti da DED [101]. Tuttavia, i metaboliti della vitamina A sono anche noti come causa della DGM nei modelli animali, tra cui la cheratinizzazione e l'atrofia ghiandolare, la riduzione della qualità delle secrezioni delle ghiandole di Meibomio (meibum), la riduzione del tempo di rottura del film lacrimale, l'aumento della osmolarità del film lacrimale e i sintomi da occhio secco (ulteriori dettagli sono inclusi in TFOS DEWS II - Relazione sull'Occhio Secco Iatrogeno) [102].

Uno studio che ha utilizzato cellule epiteliali limbari e corneali umane stratificate ha mostrato che diversi antiossidanti possono essere utili se incorporati in lubrificanti oculari topici [103]. La quercetina, l'epigallocatechina gallato, l'n-propil gallato e l'acido gallico hanno mostrato una buona biodisponibilità, sono stati efficaci nell'inattivazione delle specie di ossigeno reattivo e potrebbero essere efficaci nella protezione dell'epitelio corneale dalle lesioni ossidative.

Visomitin è il primo farmaco registrato con proprietà antiossidanti che prende di mira lo stress ossidativo nei mitocondri, ed è disponibile come farmaco topico in Russia. Un recente studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha mostrato che un ciclo di 6 settimane di Visomitin topico riduceva la colorazione corneale e migliorava i sintomi in 240 soggetti affetti da DED [104]. Il farmaco potrebbe agire riducendo le specie di ossigeno reattivo sulla superficie oculare, ma ulteriori studi sono necessari per averne conferma.

La selenoproteina P (SeP) è una glicoproteina secreta coinvolta nel trasporto o nella conservazione del selenio ed è coinvolta nel metabolismo da stress ossidativo [105]. In un modello di ratto di occhio secco, l'impiego di collirio con SeP per 3 settimane sopprimeva i marcatori dello stress ossidativo e le lacrime raccolte dai soggetti umani con colorazione corneale presentavano livelli di SeP più bassi [106]. Gli autori hanno concluso che la SeP lacrimale è una molecola chiave per la protezione della superficie oculare contro lo stress ossidativo ambientale.

2.1.1.1.5. Conservanti. I lubrificanti artificiali multidose richiedono in genere un conservante per prevenire la crescita microbica, al contrario delle fiale monodose che non lo richiedono e che vengono gettate dopo un singolo impiego. Tuttavia, le fiale monodose sono più costose e possono risultare difficili da aprire alle persone meno abili. Sono ora disponibili alcuni nuovi prodotti che utilizzano distributori che incorporano valvole unidirezionali che consentono ai flaconi multidose di mantenersi senza conservanti.

Una sempre maggiore attenzione viene rivolta alla relazione tra l'uso cronico di terapie topiche, come i farmaci per il glaucoma, e

l'OSD. È ora riconosciuto che l'esposizione cronica della superficie oculare ai conservanti induce tossicità e cambiamenti avversi alla superficie oculare [107 - 112]. Il cloruro di benzalconio (BAK) è il conservante più utilizzato nelle preparazioni dei colliri. Esistono molti studi *in vitro* e *in vivo* che dimostrano che il BAK può indurre l'apoptosi delle cellule epiteliali corneali e congiuntivali, lesionare i nervi corneali, ritardare la guarigione delle lesioni corneali, interferire con la stabilità del film lacrimale e provocare la perdita di cellule mucipare calciformi [113 - 115]. In uno studio *in vitro* una concentrazione di BAK superiore allo 0,005% comprometteva significativamente la diffusione dei lipidi e comprometteva la morfologia dello strato lipidico lacrimale [116]. Esistono evidenze sufficienti per confermare che i pazienti affetti da DED, in particolare quelli con DED grave che richiedono frequenti dosaggi con lubrificanti o che utilizzano lubrificanti oculari in combinazione con altre terapie topiche croniche, come i farmaci per il glaucoma, devono evitare di utilizzare lubrificanti oculari conservati con BAK [102].

Al fine di evitare problemi relativi all'esposizione a lungo termine ai conservanti, sono state sviluppate nuove varianti di conservanti progettate per avere un impatto inferiore sulla superficie oculare, tra cui i conservanti ossidanti (clorito di sodio; Purite®, OcuPure™ e perborato di sodio; GenAqua™), poliquaternio-1 (Polyquad®) e Sof-Zia™. Il clorito di sodio si degrada in ioni di cloruro ed acqua a seguito dell'esposizione ai raggi UV dopo l'instillazione, e il perborato di sodio viene convertito in acqua e ossigeno a contatto con il film lacrimale. Alcune relazioni suggeriscono che anche tali cosiddetti "conservanti a scomparsa" possono manifestare effetti negativi sulla superficie oculare [117]. Pertanto, i colliri senza conservanti possono rappresentare una scelta migliore per i pazienti che presentano condizioni preesistenti della superficie oculare e/o necessitano di frequente instillazione di collirio. I colliri senza conservanti hanno mostrato una maggiore efficacia rispetto ai colliri con conservanti in termini di diminuzione delle infiammazioni sulla superficie oculare e di aumento dei contenuti antiossidanti nelle lacrime dei pazienti affetti da DED [118]. Sebbene, idealmente, tutti i prodotti prescritti per l'occhio secco vengano forniti in monodose o in flaconi multidose senza conservanti, le considerazioni sui costi e la disponibilità del prodotto spesso lo impediscono.

Si possono trovare ulteriori informazioni sulle interazioni dei conservanti con la superficie oculare in TFOS DEWS II - Relazione sull'Occhio Secco Iatrogeno [102].

2.1.1.1.6. Sostanze inattive

2.1.1.1.6.1. Tamponi

La stabilità delle soluzioni oftalmiche comunemente utilizzate è controllata in gran parte dal pH dell'ambiente in cui si trovano. Oltre alla stabilità, il pH può influenzare il comfort, la sicurezza e l'attività del prodotto. I prodotti per l'occhio secco contengono un'ampia varietà di tamponi per controllare il pH, compresi i tamponi di citrato, fosfato e borato. La concentrazione di tali tamponi è fondamentale, poiché esistono segnalazioni di calcificazione corneale a seguito dell'impiego continuato di prodotti per l'occhio secco conservati con livelli elevati di fosfato di calcio [119].

Il borace, noto anche come tetraborato di sodio o tetraborato di disodio, è un sale dell'acido bórico. L'acido bórico è un acido debole che viene usato come agente tampone in alcuni colliri. Alcuni studi hanno mostrato che le soluzioni multiuso (MPS) per lenti a contatto contenenti acido bórico possono presentare citotossicità epiteliale corneale [120]. Tuttavia, altri hanno riferito che i difetti della superficie oculare indotti da MPS potrebbero essere erroneamente attribuiti all'acido bórico [121]. I benefici potenziali, o meno, dell'acido bórico o di qualsiasi altro tampone nelle formulazioni per l'occhio secco rimangono ancora da chiarire. Tuttavia, va notato che l'acido bórico, al pH della superficie oculare, agisce anche come agente di reticolazione e si lega elettrostaticamente all'idrossipropil guar (HP-guar) [122,123].

2.1.1.1.6.2. Eccipienti

A causa della delicata struttura dei tessuti oculari, il numero di eccipienti accettabili per i colliri è limitato e consiste principalmente in agenti isotonici ionici e non ionici. Esistono studi pubblicati, sebbene limitati, sull'effetto degli eccipienti sulla superficie oculare [124]. Recentemente, il macrogolglicerolo idrossistearato 40 (MGH 40) è stato utilizzato in colliri senza conservanti come eccipiente solubilizzante. Uno studio su animali ha mostrato che l'MGH 40 è ben tollerato [125]. Tuttavia, uno studio *in vitro* precedente aveva rivelato che l'MGH 40 genera effetti dannosi nelle cellule simili a quelli osservati con il BAK [126]. Un altro studio ha esaminato il ruolo del copolimero a innesto poli(-L-lisina)-g-poli(-etilenglicole) (PLL-g-PEG) come nuovo eccipiente polimerico nelle lacrime artificiali [127]. Uno studio a centro singolo ha mostrato che PLL-g-PEG era efficace nel prolungare il tempo di rottura del film lacrimale non invasivo (NIBUT) 15 minuti dopo l'instillazione [127]. Ulteriori studi sono necessari per chiarire l'impatto dei diversi eccipienti sulla superficie oculare.

2.1.1.1.6.3. Elettroliti

Il film precorneale è un ambiente complesso ricco di elettroliti, tra cui sodio, potassio, cloro, magnesio e calcio [128]. Una volta secrete, le lacrime sono isotoniche con il siero, sebbene le percentuali di ioni siano leggermente diverse, specialmente il potassio [129,130]. Nella DED la concentrazione di elettroliti nel film lacrimale aumenta solitamente a causa dell'evaporazione e/o della produzione acquosa ridotta.

Gli elettroliti svolgono ruoli critici nell'omeostasi della superficie oculare. Alcune osservazioni suggeriscono che i livelli di potassio relativamente elevati nelle lacrime possono svolgere un ruolo nella protezione dell'epitelio corneale dalla radiazione UV-B [131,132]. È stato anche mostrato che il potassio è necessario per mantenere lo spessore corneale normale, e la diminuzione nella concentrazione di potassio può determinare un aumento dello spessore corneale [133]. Infine, è stato mostrato che la qualità dell'integrità della superficie epiteliale corneale e delle proprietà di diffusione della luce, misurate tramite microscopia speculare, sono dipendenti dalla composizione elettrolitica [134]. La superficie epiteliale si mantiene meglio con una soluzione tampone contenente potassio, calcio, magnesio, fosfato, bicarbonato e cloruro di sodio, tra cui il potassio è particolarmente importante [134].

Alcuni lubrificanti lacrimali, come TheraTears® (Akorn Lake Forrest, IL, USA) e Bion® Tears (Alcon Ft Worth, TX, USA), presentano un profilo elettrolitico pensato per riflettere quello del film lacrimale. Alcuni dei sali elettrolitici comunemente utilizzati sono il cloruro di sodio, cloruro di potassio, cloruro di calcio, cloruro di magnesio, cloruro di zinco, borato di sodio, fosfato di sodio e acido borico. Il bicarbonato di sodio viene utilizzato per tamponare la soluzione, ma ha anche un effetto elettrolitico [135]. In un modello di coniglio di DED, una formulazione per lacrime artificiali a base di elettroliti ha mostrato di essere in grado di aumentare la densità delle cellule mucipare caliciformi congiuntivali e il contenuto di glicogeno corneale [58,59]. Altri studi hanno mostrato che l'inclusione di potassio con HA nelle lacrime artificiali senza conservanti aumenta la guarigione delle ferite corneali in un modello di raschiatura meccanica [33]. L'aggiunta di bicarbonato ad una soluzione lacrimale artificiale, isotonica, senza conservanti, favorisce il recupero dell'epitelio corneale rispetto alla stessa soluzione tampone con borato o senza tampone [136]. Uno studio separato ha mostrato che l'aggiunta del bicarbonato favoriva il recupero della funzione della barriera epiteliale e manteneva la normale ultrastruttura della cornea e dello strato mucinico dopo l'esposizione al BAK [137]. Ad oggi, studi *in vitro* su animali ed esseri umani sembrano suggerire che alcune composizioni elettrolitiche possono svolgere un ruolo positivo nella gestione della DED con lubrificanti oculari.

2.1.1.2. *Integrazione lipidica.* Lo strato lipidico del film lacrimale svolge un ruolo importante nella prevenzione dell'evaporazione lacrimale [138]. I colliri contenenti lipidi stanno crescendo sia in

disponibilità che in popolarità [139,140], soprattutto a causa della maggiore attenzione prestata alla DGM e alla carenza lipidica. Una varietà di oli, come gli oli minerali e i fosfolipidi, sono stati incorporati nelle formulazioni dei lubrificanti oculari al fine di aiutare a ripristinare lo strato lipidico del film lacrimale [46,141,142].

I colliri contenenti lipidi sono formulati come emulsioni. Le emulsioni sono definite come liquidi non solubili finemente dispersi in un altro liquido, come l'olio e l'acqua [143]. Le emulsioni non si formano facilmente, e devono essere applicati sforzi di taglio e pressione estremi con i tensioattivi appropriati per poter superare gli effetti della tensione superficiale [143].

Le emulsioni possono essere generalmente classificate in tre tipi, in base alla dimensione della goccia. Le macroemulsioni contengono gocce di dimensioni superiori ai 100 nm (nm), le nanoemulsioni hanno goccioline tra i 10 e i 100 nm, e le microemulsioni hanno goccioline inferiori ai 10 nm. Le macroemulsioni sono torbide a causa delle grandi dimensioni delle gocce che diffondono la luce, e tali formulazioni possono indurre offuscamento quando applicate a livello topico. La dimensione delle particelle, la concentrazione e il tipo di lipidi possono essere manipolati al fine di ridurre al minimo il potenziale effetto di offuscamento sulla visione, oltre alla stabilità dell'emulsione a seguito dell'instillazione. Le gocce dalle dimensioni più piccole riducono al minimo l'offuscamento nel momento dell'instillazione perché le strutture delle gocce sono più piccole delle lunghezze d'onda visibili, e ciò impedisce la diffusione della luce. Un certo numero di prodotti commerciali impiegano emulsioni metastabili per minimizzare il tempo di offuscamento, e richiedono pertanto che il flacone di erogazione venga capovolto o agitato per migliorare l'uniformità dell'emulsione prima dell'applicazione.

È stato dimostrato che le emulsioni sono efficaci nella somministrazione di farmaci lipofili, un compito che invece risulta difficile per i vettori a base acquosa. Gli approcci più recenti impiegano vettori cationici submicronici olio in acqua (O/A), che sfruttano le cariche negative dello strato mucinico [144]. Una nanoemulsione cationica O/A è una formulazione bifasica che comprende nanogocce di olio caricate positivamente (la fase oleosa) disperse in acqua (la fase continua). La carica positiva delle nanogocce di olio è causata da un tensioattivo cationico che si localizza presso l'interfaccia oleosa. Si ritiene che, quando si instilla un collirio a nanoemulsione cationica O/A, l'attrazione elettrostatica risultante tra le nanogocce di olio caricate positivamente e le mucine della superficie oculare caricate negativamente si manifesti a livello macroscopico in forma di un miglioramento del tempo di diffusione e ritenzione [145]. È possibile che tale interazione possa essere modificata dall'esposizione alle proteine cationiche del film lacrimale, come il lisozima. Ciò è particolarmente interessante per i pazienti affetti da DGM che mostrano una stabilità ridotta del film lacrimale a causa di carenza lipidica nelle lacrime [146].

È stato osservato in studi preclinici che, anche in assenza di un ingrediente attivo, tali nanoemulsioni cationiche O/A offrono un beneficio intrinseco sulla superficie oculare [147,148]. Cationorm® (Santen, Osaka, Giappone) è un'emulsione cationica senza conservanti indicata per il trattamento della DED. L'eccipiente cationico è il cloruro di cetalconio, un derivato alchilico del BAK che è lipofilo [148]. Alcuni studi hanno mostrato che Cationorm è ben tollerato dalle cellule epiteliali corneali umane in coltura [146,149]. Tuttavia, un altro studio *in vitro* ha dimostrato che le cornee trattate con Cationorm subiscono perdita epiteliale ed alterazioni dello stroma corneale superficiale [150]. I nanosistemi a base cationica che incorporano il chitosano offrono strategie alternative per la formulazione [151 - 153].

Resta da valutare la sicurezza a lungo termine delle nanoemulsioni sulla superficie oculare.

2.1.1.2.1. *Tipi e proprietà dei lipidi.* Sono stati proposti diversi tipi di lipidi nel tentativo di imitare al meglio il secreto sebaceo (meibum) naturale. I tipi di lipidi utilizzati includono i fosfolipidi, gli acidi grassi

saturi e insaturi, e i trigliceridi [154]. Sono stati descritti l'olio minerale in varie concentrazioni, l'olio di ricino, l'olio d'oliva, i carbomer glicerici, l'olio di cocco, l'olio di soia e la lecitina, in combinazione con vari agenti emulsionanti e tensioattivi [155 - 161].

I fosfolipidi possono essere neutri (zwitterionici), caricati negativamente (anionici) o positivamente (cationici). Systane® Balance (Alcon Ft Worth, TX, USA) contiene un fosfolipide polare, il DMPG (dimiristoilfosfatidilglicerolo). Esistono molti tipi di fosfolipidi e, tra questi, due si trovano comunemente nelle lacrime: la fosfatidilcolina e la fosfatidiletanolamina [162 - 172]. A quanto sembra i fosfolipidi anionici hanno una maggiore capacità di aumentare lo spessore dello strato lipidico rispetto ai composti zwitterionici [46,173]. Una possibile ragione è che i fosfolipidi caricati negativamente forniscono un'interfaccia stabile tra i lipidi non polari sulla superficie dello strato acquoso idrofilo [174]. Questo va a supporto dell'ipotesi che i fosfolipidi polari aiutino nella formazione di un film lipidico multimolecolare stabile [175]. Alcuni studi suggeriscono che i livelli più bassi dei due fosfolipidi polari sono presenti in soggetti con insufficienza del film lacrimale [165,176]. Sono disponibili ulteriori informazioni in TFOS DEWS II - Relazione sul Film Lacrimale [128].

Molti studi hanno mostrato che i colliri a base lipidica e gli spray liposomiali possono migliorare i segni e i sintomi dell'occhio secco (Tabella 2) [65,141,142,177 - 182].

2.1.2. Sostituti lacrimali biologici

2.1.2.1. Siero autologo

2.1.2.1.1. *Background.* Il siero è la componente fluida del sangue che rimane dopo la coagulazione. Sebbene l'uso topico del siero autologo sia stato descritto negli anni '70 [183], la sua diffusione è stata legata solamente alla gestione dell'OSD grave, come quella associata a ustioni chimiche, la sindrome di Stevens-Johnson e la sindrome di Sjögren molti anni dopo [184 - 186]. Più di recente è stato utilizzato anche per diverse condizioni meno gravi, tra cui la cheratomileusi laser epiteliale (LASEK) postoperatoria, le erosioni corneali ricorrenti, le bozze filtranti ad insorgenza tardiva a seguito di

trabeculectomia o la necrosi tissutale a seguito di impianti orbitali [187 - 189].

Il vantaggio del siero autologo è rappresentato dal fatto che molte delle sue caratteristiche biochimiche, tra cui pH, contenuto di nutrienti, vitamine, fibronectina, fattori di crescita come il fattore di crescita epiteliale (EGF) o il fattore di crescita nervoso (NGF), sono simili a quelle delle lacrime umane. Diversi studi *in vitro* e *in vivo* hanno mostrato che il siero e gli altri derivati del sangue migliorano la guarigione epiteliale corneale, probabilmente a causa di tali fattori [190 - 194]. In una casistica clinica è stato inoltre riscontrato che il siero inibisce il rilascio di citochine infiammatorie e aumenta il numero di cellule mucipare calcificanti e l'espressione della mucina nella congiuntiva [195,196]. Mentre le evidenze provenienti da colture cellulari suggeriscono che la proliferazione delle cellule epiteliali viene incrementata diluendo il siero al 20% o meno, la migrazione epiteliale e la deposizione della matrice extracellulare ad opera dei fibroblasti viene stimolata meglio da un siero al 50% o 100% [197,198]. In un modello di coniglio il siero non diluito è risultato più efficace del siero diluito nella guarigione di una ferita epiteliale corneale [192].

L'impiego diffuso del siero autologo è limitato da un certo numero di fattori. La produzione di prodotti ematici è regolata da leggi nazionali che possono differire notevolmente tra i vari Paesi. Il processo viene spesso eseguito dalle banche del sangue ed è centralizzato in alcuni Paesi [199 - 201]. I requisiti legali includono gli esami sierologici per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), per l'epatite ed altre condizioni, al fine di ridurre al minimo il rischio di trasmissione della malattia durante la produzione o l'applicazione da parte di altri, in quanto sono state osservate malattie infettive sistemiche non note in oltre il 3% dei prodotti ematici [202]. La composizione del siero autologo ottenuto dipende da un certo numero di parametri legati alla produzione, tra cui il tempo di coagulazione o di centrifugazione, ed è probabile che questo possa avere un impatto sugli effetti epiteliotropi [203]. Al fine di ottimizzare il prodotto e di consentire il confronto tra gli studi, sono stati sviluppati protocolli standardizzati basati su lavoro *in vitro*, ma non sono ancora stati

Tabella 2

Studi comparativi che prendono in esame i colliri lubrificanti e gli spray liposomiali per la gestione della malattia dell'occhio secco.

Autore, Anno	N	Periodo dello studio	Gruppi di trattamento	Parametri con miglioramenti significativi	Parametri senza miglioramenti significativi
Korb et al., 2005 [141]	40	15 min	Soothe ^a , Systane	LLT migliorato con entrambi i colliri. (Soothe ^a 107%; Systane 16%)	Nessuno
Scaffidi & Korb, 2007 [142]	41	15 min	Refresh Dry Eye Therapy, gocce; Soothe ^a , gocce	LLT migliorato con entrambi i colliri; Soothe ^a aumento > rispetto a Refresh Dry Eye Therapy	NA
Wang et al., 2007 [177]	67	4 settimane	Formulazioni per lacrime artificiali a base di carbomer, cellulosa ed oli minerali	Punteggi totali, sintomi, segni e Schirmer sono tutti migliorati. Sintomi migliorati con formulazione a base di carbomer.	Nessuno
Craig et al., 2010 [178]	22	30, 60, 90, 135 min	Tears Again (Optrex ActiMist) spray liposomiale Controllo: spray salino	LLT, stabilità del film lacrimale, NIBUT, comfort.	TMH
Wang et al., 2010 [179]	30	4 settimane	Gel a base di carbomer contenente lipidi (CBLC), gel con HP-guar	Migliorati sia Schirmer che la valutazione soggettiva del paziente. CBLC > HP-guar. TBUT sono migliorati allo stesso modo con entrambi OSDI, NIBUT sono migliorati entrambi con AM	Nessuno
Pult et al., 2012 [180]	80	10 min	Optrex ActiMist (AM), DryEyesMist (DEM), TearMist (TM)	Evaporazione, TBUT, osmolarità, sintomi. Tasso di evaporazione lipidica migliorato con colliri lipidici rispetto ai non lipidici. La carmellosa sodica con lipidi era superiore alle altre.	DEM e TM hanno ridotto comfort e NIBUT
Tomlinson et al., 2013 [65]	37	2 settimane	Carmellosa sodica, carmellosa sodica con lipidi, glicerina con colliri lipidici	Nessuno	Nessuno
Mutalib et al., 2015 [181]	9 (conigli)	2 settimane	Olio di cocco vergine, Tears Naturale II, soluzione fisiologica Controllo: occhio controlaterale	Nessuno	NIBUT rossore, colorazione corneale, pH, Schirmer
Simmons et al., 2015 [182]	256	3 mesi	1 collirio lipidico in commercio, 2 collirio lipidico non in commercio	Sintomi, OSDI, TBUT	Colorazione corneale, colorazione congiuntivale, ghiandole di Meibomio, Schirmer

LLT: spessore dello strato lipidico, N: numero di soggetti; NIBUT: tempo di rottura del film lacrimale non invasivo; OSDI: indice della malattia della superficie oculare; TBUT: tempo di rottura del film lacrimale; TMH: altezza del menisco lacrimale.

^a La formulazione Soothe utilizzata in questi studi è attualmente commercializzata come Soothe XP.

confermati in studi clinici di comparazione [204,205]. Oltre ai problemi relativi alla produzione esistono ulteriori problemi che riguardano la conservazione dei prodotti, in quanto la concentrazione dei fattori di crescita nel siero autologo può ridursi nel tempo se conservato a 4 °C [206]. A 20 °C la composizione del siero autologo è risultata stabile fino ai 9 mesi [206 - 208]. Infine, il costo del siero autologo può risultare problematico, poiché un approvvigionamento di 2-3 mesi può costare centinaia di euro [205,209]. Tuttavia, nonostante tali questioni, l'impiego del siero autologo nella gestione dell'OSD grave ha conquistato un consenso diffuso e, di conseguenza, potrebbe ottenere una maggiore copertura assicurativa in futuro [210,211].

2.1.2.1.2. Performance clinica. In uno studio di livello 3 il siero autologo ha migliorato i sintomi dell'occhio secco nel giro di 10 giorni in circa il 60% dei pazienti, e nel giro di due mesi nel 79% dei pazienti [212]. Tale effetto è stato mantenuto durante un follow-up di 12 mesi utilizzando diversi questionari sintomatici.

La Tabella 3 presenta i risultati di 14 studi clinici (livelli 1 e 2) sull'efficacia del siero autologo nella DED [184,186,213 - 224]. Durante tali studi, 349 pazienti hanno ricevuto il siero autologo, prevalentemente per DED grave a causa della sindrome di Sjögren. Tra questi studi vi sono variazioni sostanziali per quanto riguarda i parametri relativi alla produzione, gli endpoint, la frequenza del dosaggio e la durata del trattamento. In tutti le sperimentazioni, con follow-up da 1 a 3 mesi, i soggetti hanno mostrato un miglioramento significativo dei sintomi, con il 60-80% dei pazienti che presentava una risposta positiva. Tipicamente, il TBUT, la colorazione corneale con fluoresceina e la citologia ad impressione congiuntivale sono migliorati, mentre i punteggi di Schirmer sono rimasti inalterati.

Studi prospettici di coorte comparativi hanno mostrato che il siero autologo era meno efficace nei pazienti classificati, a livello di anamnesi, con sindrome secondaria di Sjögren rispetto a primaria, e che era più probabile che si ripresentasse un'OSD cronica dopo l'interruzione del siero autologo piuttosto che l'OSD acuta [184,186].

In uno studio retrospettivo, caso-controllo (livello 2) di 16 pazienti affetti da neuropatia corneale e fotoallodinia (aumento della sensibilità alla luce) associato all'occhio secco, la microscopia confocale *in vivo* ha rivelato una riduzione in lunghezza e numero dei nervi corneali sottobasali [222]. Il trattamento con siero autologo per 3-4 mesi ha comportato una significativa riduzione della gravità dei sintomi e dei miglioramenti sostanziali in una varietà di parametri nervosi. Questi risultati vanno a supporto degli effetti positivi riportati per il siero autologo nella cheratopatia neurotrofica in una coorte clinica di 42 soggetti (livello 3) [225].

2.1.2.1.3. Complicanze e conclusione. Sebbene la contaminazione del siero autologo sia frequente a seguito di utilizzo prolungato (30 giorni) di flaconi contagocce, le complicanze derivanti da contaminazione sono generalmente rare [226 - 228]. Tuttavia, la mancanza di una metodologia universalmente accettata per la preparazione del siero autologo e i timori concernenti la contaminazione ne hanno ostacolato l'approvazione regolatoria e ne hanno limitato l'adozione da parte dei medici. Al fine di superare tale situazione è stato proposto un plasma autologo al 100% proveniente da plasmaferesi, che minimizza la contaminazione [229].

In sintesi, il siero autologo contiene fattori epiteliotropi specifici come l'EGF, l'NGF e altri, oltre ad un'elevata concentrazione di proteine come l'albumina e la fibronectina. Il siero autologo sostiene direttamente la proliferazione e la migrazione delle cellule epiteliali o migliora indirettamente la vitalità epiteliale legando e neutralizzando le citochine infiammatorie. La maggior parte delle sperimentazioni cliniche e delle casistiche che prendono in esame il siero autologo suggeriscono che questo può essere efficace nella gestione dell'OSD secondaria a DED, probabilmente a causa delle sue funzioni antinfiammatorie ed epitelio-/neurotrofiche, migliorandone in modo significativo i segni e i sintomi nel giro di poche settimane. Sebbene intenso in termini di risorse, il trattamento presenta poche complicanze; tuttavia, l'OSD può ripresentarsi dopo l'interruzione del

trattamento.

2.1.2.2. Siero allogenico adulto. Sono stati sollevati dubbi circa l'impiego del siero autologo quando i pazienti presentano infiammazioni sistemiche attive, oppure se hanno paura della venipunzione, o nei neonati, nelle persone molto anziane o in quelle affette da anemia cronica [230]. Il siero allogenico può costituire un'alternativa per questo tipo di pazienti e, poiché può essere preparato da sangue conservato in precedenza, risulta più veloce da produrre e quindi potenzialmente più conveniente. Tuttavia, persistono dei dubbi circa l'utilizzo di fonti allogeniche per le proteine, a causa del rischio teorico di una risposta immunitaria agli antigeni estranei.

Esistono dati clinici circoscritti che valutano il ruolo del siero allogenico per il trattamento della DED. In una serie di 16 pazienti con reazione immunologica del trapianto contro l'ospite (GVHD), dopo il trattamento con collirio di siero allogenico al 20%, preparato con materiale del/la coniuge del paziente o di donatori imparentati, ed utilizzato 6-8 volte al giorno per 4 settimane, sono stati osservati miglioramenti nei sintomi misurati con OSDI, nella colorazione corneale con fluoresceina, TBUT, densità delle cellule mucipare calcificiformi e osmolarità lacrimale [231]. Harritshoj e colleghi hanno riferito su una serie di 20 pazienti affetti da DED a causa di GVHD, da artrite reumatoide e da altre malattie immunitarie sistemiche, e hanno riscontrato che, con un trattamento con siero allogenico al 20% assunto 6 volte al giorno per 2-4 settimane, 16/20 (80%) di questi pazienti mostravano miglioramenti nei segni obiettivi e nei sintomi soggettivi della DED [232]. Gli sperimentatori hanno utilizzato donatori AB0 di sesso maschile specifici al fine di escludere il rischio di reattività immunitaria degli anticorpi AB0 agli antigeni della superficie oculare. Tuttavia, dal 2007 in Nuova Zelanda, sono stati utilizzati colliri di siero incompatibile, proveniente da donatori di gruppi sanguigni AB di sesso misto, senza che siano stati segnalati eventi avversi [233]. Ad oggi, in letteratura, non vi sono segnalazioni di complicanze significative associate a siero allogenico incompatibile utilizzato a livello topico.

2.1.2.3. Siero del cordone ombelicale. Il siero del cordone ombelicale presenta vantaggi simili al siero allogenico, in quanto può essere preparato in grandi quantità (fino a 250 ml) da un singolo donatore ed essere utilizzato per molti pazienti. Inoltre, risulta utile in pazienti con infiammazione sistemica, anemia o malattie croniche, che potrebbero non essere candidati ideali per i colliri di siero autologo. Per la preparazione del siero del cordone ombelicale il sangue del cordone ombelicale viene prelevato dalla vena dello stesso dopo il parto. Dopo la centrifugazione il siero viene diluito a una concentrazione del 20% e somministrato 4-6 volte al giorno [234].

Il siero del cordone ombelicale ha una concentrazione più alta di componenti lacrimali, come l'EGF, l'NGF e il fattore di crescita trasformante (TGF)- β , rispetto al siero del sangue periferico [235]. È stato mostrato che i punteggi dei sintomi, il TBUT, la colorazione corneale con fluoresceina e i risultati della citologia ad impressione migliorano significativamente a seguito dell'applicazione di collirio di siero del cordone ombelicale in pazienti affetti da DED resistente al trattamento convenzionale [235] e nella GVHD oculare [236]. Il confronto del siero del cordone ombelicale con un siero autologo somministrato 6-10 volte al giorno ha mostrato che, sebbene entrambi i colliri sierici abbiano indotto un miglioramento, il siero del cordone ombelicale ha determinato, nella DED grave, punteggi relativi a sintomi e colorazione corneale con fluoresceina inferiori, nonché, nella sindrome di Sjögren, una maggiore densità delle cellule mucipare calcificiformi rispetto al siero autologo [216], che si ritiene dovuto a una maggiore concentrazione di fattori di crescita e citochine.

Tabella 3

Studi clinici che prendono in esame l'impiego di siero autologo per la gestione della malattia dell'occhio secco.

Autore	Livello di evidenza	N	Indicazioni	Follow-up	% siero e diluente	Controlli	Migliorato	Nessun miglioramento
Noble et al., 2004 [213]	RCT (livello 1)	16	SS e CCS	3 M	50% (0,9 NaCl)	Crossover: Lubrificanti	Sintomi, GCD	
Kojima et al., 2005 [214]	RCT (livello 1)	10	SS e non-SS secondo Jap DEG	2 S	20% (0,9 NaCl)	AT no-con	Sintomi, TBUT, CFS	Punteggio di Schirmer
Noda-Tsuruya et al., 2006 [215]	RCT (livello 1)	12	LASIK	6 M	20% (0,9 NaCl)	AT	TBUT, CFS	Sintomi, punteggio di Schirmer
Yoon et al., 2007 [216]	RCT (livello 1)	41	SS, non-SS	2 M	20% (0,9 NaCl)	Siero del cordone ombelicale	Sintomi, TBUT, CFS, GCD; Sintomi migliori, CFS (a 2 M)	Punteggio di Schirmer, sensibilità corneale, clearance lacrimale
Urzua et al., 2012 [217]	RCT (livello 1)	12	Non-SS grave in base ai criteri DEWS	2 S (crossover dopo 7 giorni di washout)	20% SA	AT	Sintomi (OSDI)	Colorazione con fluoresceina, TBUT
Celebi et al., 2014 [218]	RCT in doppio cieco (livello 1)	20	Schirmer <5 mm, TBUT <5 s, OSDI >40, CFS ≥1	1 M	20% (0,9 NaCl)	Crossover, Refresh no-con	Sintomi, TBUT	Punteggio di Schirmer, CFS
Hussain et al., 2014 [219]	Revisione retrospettiva delle cartelle cliniche	63	Qualsiasi paziente che utilizza SA tra giugno 2008 e gennaio 2013 per almeno 3 mesi	Fino a 48 M	50% (0,9 NaCl)	Nessuno	Punteggio di Schirmer, OSDI, CFS	
Hwang et al., 2014 [186]	Confronto coorte (livello 2)	20	SS 1*	1 M	50%	SS 2*	SS 1*: Sintomi, CFS, TBUT	SS 2*, probabilmente a causa di un aumento dei livelli di citochine proinfiammatorie
Jirsova et al., 2014 [220]	Interventistico (livello 2)	17	Schirmer I < 5 mm/5 min; TBUT < 5 s; sintomi gravi come definiti in DEWS	3 M	20%	Nessuno	Punteggio di Schirmer, sintomi vari, CFS, citologia ad impressione	TBUT, TMH, secchezza, disagio
Lopez-Garcia et al., 2014 [221]	RCT (livello 1)	26	SS	2 M	20% (0,9 NaCl)	SA al 20% diluito con HA nell'occhio controlaterale	Sintomi, TBUT, CFS, GCD migliorati in entrambi, ma meglio in SA con HA	Punteggio di Schirmer, AV
Semeraro et al., 2014 [184]	Confronto coorte (livello 2)	26	OSD acuta (occhio secco, cheratite neurotrofica, erosione ricorrente)	16-31 S	50% (0,9 NaCl)	OSD cronica	I difetti epiteliali sono tutti guariti	Recidiva del 18% in OSD cronica dopo l'interruzione di SA
Aggarwal et al., 2015 [222]	Interventistico (livello 2)	16	Fotoallodinia (esclusi quelli con OSD)	3 M	20% SA	Nessuno	Densità e morfologia del nervo corneale sottobasale, sintomi di fotofobia	Densità GCD
Li et al., 2015 [223]	RCT (livello 1)	18	SS Schirmer <5 mm, TBUT <5 s, CFS >5	6 S	50% (0,9 BSS)	Lenti a contatto in idrogel silconico	Sintomi, TBUT, CFS, ma sintomi e CFS sono migliori nel controllo	Punteggio di Schirmer, BCVA
Mukhopadhyay et al., 2015 [224]	RCT (livello 1)	52	Schirmer <5 mm	18 S: 6 in e 12 senza trattamento	20% (0,9 NaCl)	(1) AT (2) siero ematico del cordone	Sintomi, TBUT, CFS	Punteggio di Schirmer

1°/2°: primario/secondario (*classificazione anamnestica); 2 M: 2 mesi; AT: lacrime artificiali; AV: acuità visiva; BCVA: migliore acuità visiva corretta; BSS: soluzione salina bilanciata; CCS: cheratocongiuntivite secca; CFS: colorazione corneale con fluoresceina; CL: lenti a contatto; GCD: densità delle cellule mucipare calciformi; GVHD: reazione immunologica del trapianto contro l'ospite; HA: acido ialuronico; Jap DEG: gruppo occhio secco giapponese; LASIK: cheratomileusi laser in situ; M: mesi; N: numero di soggetti trattati con siero; NaCl: soluzione fisiologica; OSD: malattia della superficie oculare; OSDI: indice della malattia della superficie oculare; Oxford: punteggio dell'epiteliopatia puntata; RCT: sperimentazione controllata randomizzata; s: secondi; S: settimane; SA: siero autologo; SS: sindrome di Sjögren; TBUT: tempo di rottura del film lacrimale; no-con: senza conservanti.

2.1.2.4. *Preparati piastrinici.* Le piastrine sono un serbatoio di fattori di crescita biologicamente attivi. Inizialmente, Hartwig e colleghi avevano suggerito il potenziale impiego di preparazioni piastriniche per il trattamento dei disturbi della superficie oculare [193,194]. Liu et al. hanno confrontato il contenuto, in termini di fattori di crescita, del plasma fresco congelato e del rilasciato piastrinico a quello del siero e, in un sistema *in vitro*, hanno valutato i loro effetti sulla proliferazione, migrazione e differenziazione delle cellule epiteliali corneali [237]. Hanno riscontrato che, in termini di fattori di crescita, il contenuto era più elevato nel rilasciato piastrinico che nel plasma o nel siero, con una migliore proliferazione cellulare, ma anche che il siero presentava una migliore migrazione e differenziazione cellulare grazie al suo contenuto più elevato di fibronectina e vitamine.

Esistono molti preparati piastrinici diversi utilizzati negli studi clinici, tra cui il plasma ricco in piastrine, il plasma ricco in fattori di crescita e il lisato piastrinico. Tali preparati sono molto diversi tra loro dal punto di vista del metodo di lavorazione [193,194,237 - 241].

In uno studio prospettico, Alio e collaboratori hanno riferito che l'utilizzo di plasma ricco in piastrine, 4-6 volte al giorno in 18 pazienti affetti da DED, ha portato ad un miglioramento dei sintomi nell'89% e alla diminuzione della colorazione corneale nel 72% dei pazienti dopo 1 mese [242]. Il plasma ricco in fattori di crescita, somministrato 4 volte al giorno a 16 pazienti affetti da DED, è risultato efficace nel ridurre i sintomi nel 75% dei pazienti dopo 3 mesi di trattamento [243]. Il lisato piastrinico (30%), applicato 4 volte al giorno, è risultato efficace in una serie di 23 pazienti affetti da GVHD refrattaria, con miglioramento della colorazione corneale con fluoresceina nel 70% dei pazienti dopo 6 mesi di utilizzo [244]. Il plasma ricco in piastrine migliora i sintomi e i segni della DED in seguito a cheratomileusi laser in situ (LASIK) [242]. Tuttavia, la preparazione è più complessa, e gli effetti benefici e le indicazioni per l'utilizzo di prodotti derivanti da piastrine rispetto al siero nella gestione della DED non sono ancora stati affrontati nella letteratura.

2.1.3. Altri agenti

2.1.3.1. *Mucolitici.* I mucolitici sono un gruppo di sostanze che depolimerizzano la mucina, e comprendono l'ambroxolo (Mucosolvan® Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Germania) e la bromexina, che vengono utilizzati nella gestione dei sintomi polmonari che provocano un'eccessiva produzione di muco. Una piccola sperimentazione clinica in soggetti affetti da sindrome di Sjögren ha dimostrato che l'ambroxolo orale migliora i sintomi della secchezza [245]. È stato riportato che un altro collirio mucolitico, l'acetilcisteina, che possiede anche proprietà antiossidanti [246], ha un effetto migliore nella riduzione dei sintomi soggettivi della DED rispetto alle lacrime artificiali, ma non ha alcun effetto sui segni oggettivi [247]. I mucolitici possono essere inoltre utilizzati per il trattamento palliativo della cheratite filamentosa, che rappresenta una potenziale complicanza della DED [248].

2.1.3.2. *Antagonista del recettore TRPV1.* È stato scoperto un canale-recettore vanilloide non selettivo di tipo 1 (TRPV1) nel tessuto della superficie oculare, che può essere attivato tramite ipertonicità per indurre dolore e infiammazione [249,250]. La somministrazione topica di SYL1001, un breve RNA interferente che prende di mira TRPV1 (a una dose di 1,125% una volta al giorno), ha prodotto una significativa diminuzione dei punteggi relativi ai sintomi nei soggetti affetti da DED rispetto al placebo [251]. L'inibizione selettiva della produzione del recettore TRPV1 potrebbe ridurre i sintomi dell'occhio secco e potrebbe fornire una nuova opportunità terapeutica per il sollievo dell'occhio secco, ma tale ipotesi necessita di ulteriore ricerca per essere testata.

2.2. Approcci per la conservazione lacrimale

2.2.1. Occlusione puntale

Il concetto di occlusione temporanea o permanente di uno o di entrambi i condotti lacrimali è quello di mantenere le lacrime sulla superficie oculare bloccandone il drenaggio.

2.2.1.1. *Indicazioni e controindicazioni.* Qualsiasi condizione che possa trarre beneficio dalla ritenzione acquosa sulla superficie oculare è un'indicazione ragionevole per un'occlusione unilaterale [252], bilaterale o puntale [253]. Tali condizioni includono l'utilizzo sintomatico di lenti a contatto [254,255], l'occhio secco legato a chirurgia refrattiva [256 - 258], ADDE secondario ad una varietà di malattie sistemiche (tra cui la sindrome di Sjögren, GVHD, malattie autoimmuni) [259,260], l'occhio secco associato a TBUT rapido [252], farmaci sistemici che riducono la produzione del film lacrimale, la cheratocongiuntivite limbica superiore [261], qualsiasi irregolarità corneale o cicatrice che influenza la stabilità lacrimale, la paralisi palpebrale o anomalie nella chiusura palpebrale e l'epiteliopatia tossica [262].

L'impiego di occlusione puntale in presenza di una infiammazione della superficie oculare è controverso, in quanto, in teoria, l'occlusione del deflusso lacrimale può prolungare la presenza di citochine proinfiammatorie sulla superficie oculare, ed è pertanto consigliato il trattamento dell'infiammazione prima dell'occlusione. Tuttavia, un recente studio ha mostrato che l'occlusione puntale in 29 individui affetti da DED moderata per 3 settimane ha portato ad una diminuzione della colorazione corneale con fluoresceina e dei punteggi relativi ai sintomi, senza l'aumento dei livelli di citochine o della matrice metalloproteinasi (MMP)-9, mettendo così in discussione l'idea che i livelli di citochine si alzerebbero necessariamente con un'occlusione puntale durante brevi periodi di utilizzo [263].

2.2.1.2. *Occlusione puntale con tappi.* L'occlusione puntale viene più comunemente eseguita con tappi lacrimali. Il tappo può situarsi a livello dell'apertura del condotto lacrimale o più in profonda all'interno del canalicolo. Mentre è relativamente semplice comprendere il razionale dietro all'utilizzo dei tappi lacrimali per l'ADDE, il suo utilizzo nella gestione dell'EDE rimane controverso; inoltre, i risultati sono equivoci per quanto riguarda la sua efficacia nel miglioramento della condizione delle ghiandole di Meibomio e dell'instabilità dello strato lipidico [264 - 267].

2.2.1.2.1. *Tipi di dispositivi.* I tappi lacrimali si distinguono in dispositivi assorbibili e non assorbibili.

I dispositivi assorbibili sono inserti temporanei che vengono tipicamente usati come dispositivi di verifica per determinare l'efficacia dell'occlusione prima di eseguire l'occlusione permanente. I tappi a base di collagene, che vengono assorbiti in un periodo che va da una a 16 settimane, sono i più comunemente usati [253,268,269]. L'atlocollagene è una soluzione di collagene che viene estratta dal tessuto dermico animale, da cui i telopeptidi antigenici attaccati ad entrambe le estremità della molecola di collagene vengono eliminati mediante trattamento con pepsina [270]. A temperature inferiori ai 4 °C, l'atlocollagene si dissolve in una soluzione tampone di fosfato neutra. Se iniettata nel condotto lacrimale, questa soluzione si trasforma, a temperatura corporea, in un gel di colore bianco. Il tappo iniettabile di atlocollagene ha dato risultati positivi in vari studi [270-272]. I tappi di collagene succinilato [273], e l'ipromellosa al 2% [274], potrebbero rappresentare delle alternative promettenti per l'occlusione puntale temporanea.

Tabella 4
Studi di livello 2 sull'occlusione puntale nella malattia dell'occhio secco.

Autore	Gruppo soggetti	N	Durata del trattamento o (mesi)	Benefici riportati	Commenti
Balaram et al., 2001 [283]	Occhio secco con tappo	50	6	Sintomi migliorati	Perdita del tappo del 37%; è più probabile perdere i tappi inseriti nel condotto lacrimale superiore
Kojima et al., 2002 [308]	Occhio secco con tappo in silicone	51	21	Miglioramento di sintomi, lesione epiteliale	Perdita del tappo del 55,9%
Nava-Castaneda et al., 2003 [309]	Occhio secco con tappo in collagene e silicone	61	2	Miglioramento di sintomi, colorazione vitale	
Farrell et al., 2003 [310]	Occhio secco con tappo in collagene	62	0,3	Miglioramento di sintomi, funzione lacrimale	Beneficio dell'occlusione del solo condotto lacrimale inferiore
Altan-Yaycioglu et al., 2005 [311]	Occhio secco con tappo in collagene e silicone	24		Funzione lacrimale migliorata	Risultati simili con entrambi i tipi
Miyata et al., 2006 [272]	Occhio secco con tappo in atelocollagene	28	2	Miglioramento di funzione lacrimale, colorazione vitale, TBUT, punteggio di Schirmer	
Chen et al., 2007 [312]	Occhio secco con SmartPlug	54	13	Miglioramento di sintomi, colorazione vitale	
Hirai et al., 2012 [270]	Occhio secco con tappo in atelocollagene	37	2	Miglioramento di sintomi, condizione della superficie oculare	
Yung et al., 2012 [257]	Occhio secco post-LASIK con tappo	18	3	Miglioramento di sintomi, funzione lacrimale	
Kaido et al., 2012 [252]	Pazienti con TBUT breve con tappo	43	1	Miglioramento di sintomi, funzione lacrimale, colorazione vitale	
Shi et al., 2013 [313]	Occhio secco con tappo in silicone	65	6	Miglioramento di sintomi, colorazione corneale, TBUT e punteggio di Schirmer	
Capita et al., 2015 [274]	SS con occhio secco con occlusione con ipromellosa	38	2	Miglioramento di sintomi, colorazione corneale e punteggio di Schirmer	
Tong et al., 2016 [263]	Occhio secco moderato con tappo lacrimale	29	0,75	Miglioramento di sintomi, colorazione corneale	Nessun cambiamento nelle citochine lacrimali

LASIK: cheratomileusi laser in situ; N: numero dei soggetti; SS: sindrome di Sjögren; TBUT: tempo di rottura del film lacrimale.

I tappi non assorbibili o 'permanent' sono spesso a base di silicone, ed esiste una vasta gamma di modelli. Il tappo di tipo Freeman è costituito da un collare di superficie che poggia sull'apertura del condotto lacrimale, un collo e una base ampia, mentre il tappo di tipo Herrick è un tappo in silicone intracanalicolare a forma di cono [275]. Alcuni tappi in silicone presentano un canale interno per l'occlusione parziale, il che potrebbe consentire un drenaggio limitato. Lo SmartPlug™ cilindrico è un tappo intracanalicolare composto da un polimero termolabile che cambia di dimensione e forma quando viene inserito nel condotto lacrimale [276 - 279]. Il tappo intracanalicolare FORM FIT® (Oasis Medical, Glendora, CA, USA) è costituito da un idrogel iniettabile che idrata *in situ* per un periodo di 10 minuti e che si espande per adattarsi alla forma del canalico [280], eliminando così la necessità di selezionare un tappo dalle dimensioni adeguate. Il tappo viene fornito in un inseritore pre-caricato che dispensa il tappo dall'interno di una guaina in poliammide.

Oltre a tali dispositivi, esistono alcuni tipi di adesivi di cianoacrilato che possono essere utilizzati per l'occlusione puntale temporanea prima di determinare se sia necessaria un'occlusione a lungo termine [281,282]. Esistono una serie di opzioni chirurgiche che possono essere utilizzate per l'occlusione permanente, come descritto nella sezione 2.2.1.3.

2.2.1.2.2. Complicanze. La complicanza più comune dell'occlusione puntale è rappresentata dall'estrusione spontanea del tappo [265,283 - 286], che si può verificare in ben il 60% dei casi [287 - 289]. Altre complicanze segnalate includono infezioni [290 - 292], migrazione canalicolare del tappo [286,290], granuloma piogenico, allargamento puntale [286], e, raramente, tumori [293]. Le infezioni (come la cheratite, la congiuntivite, la canalicolite o la dacriocistite) si verificano più comunemente con i dispositivi intracanalicolari [291,294]. Altre complicanze meno gravi, spesso causate dalla presenza meccanica del dispositivo, includono congiuntivite, emorragia sottocongiuntivale, chemosi, epifora, eritema del condotto lacrimale, disagio e sensazione di corpo estraneo [294].

2.2.1.3. Occlusione puntale chirurgica. L'occlusione chirurgica permanente del condotto lacrimale è tipicamente riservata ai pazienti che non riescono a trattenere o tollerare i tappi lacrimali. Esiste una vasta gamma di metodi chirurgici [281], tra cui la termocauterizzazione totale o parziale [295 - 298], l'occlusione puntale con un lembo congiuntivale [299] o con innesto [300], la suturazione del tappo lacrimale [301], la distruzione totale (estirpazione) del canalico [302] e la legatura del canalico [303]. I metodi termici includono il termocauterio, la diatermia e l'impiego di un laser ad argon, e possono essere eseguiti in profondità all'interno del canalico oppure superficialmente sulla parte esterna del condotto lacrimale [259,297,298]. Al giorno d'oggi, il termocauterio palmare è il metodo più utilizzato nella pratica clinica.

Non esistono attualmente studi di livello 1 e vi sono solo un numero limitato di relazioni di livello 2 sull'efficacia dell'occlusione chirurgica del condotto lacrimale per il trattamento della DED. Le casistiche comparative hanno dimostrato che l'occlusione permanente del condotto lacrimale mediante cauterizzazione migliora significativamente i sintomi, i punteggi di Schirmer, la colorazione corneale con fluoresceina, i punteggi del rosa bengala e il TBUT in pazienti affetti da GVHD e sindrome di Stevens-Johnson [259,304].

Sono state segnalate pochissime complicanze con la cauterizzazione. L'epifora può rappresentare un potenziale problema se sia il condotto lacrimale superiore che quello inferiore vengono chiusi in modo totale e permanente. Per evitare ciò, l'occlusione incompleta dei condotti lacrimali può essere ottenuta con un termocauterio. Nei pazienti con sindrome di Sjögren, questa tecnica di occlusione parziale ha provocato un miglioramento dei sintomi, del TBUT, della colorazione congiuntivale e della colorazione corneale con fluoresceina [298]. Può verificarsi ricanalizzazione a seconda della tecnica utilizzata e della risposta infiammatoria conseguente, e in tali casi è necessaria la ripetizione della procedura per chiudere completamente il condotto lacrimale [297]. Sembra che le tecniche che coinvolgono la cauterizzazione superficiale presentino un tasso di ricanalizzazione più elevato [305], e che le procedure chirurgiche più

profonde possano aumentare il tasso di successo [296].

2.2.1.4. Riepilogo dell'occlusione puntale. L'occlusione puntale può risultare più efficace se unita ad altri trattamenti per DED [306]. Una revisione sistematica circa l'occlusione puntale per DED è stata condotta da Ervin et al., che include 7 studi con 305 soggetti [307]. La conclusione dell'autore è che, sebbene i tappi lacrimali fornissero miglioramenti sintomatici ed esiti clinici migliorati rispetto alle misurazioni al basale, pochi studi hanno dimostrato un beneficio dei tappi lacrimali rispetto a un intervento di confronto. Inoltre, gli autori hanno dichiarato che, sebbene le evidenze siano molto limitate, i dati suggeriscono che i tappi in silicone possono fornire sollievo sintomatico nell'occhio secco grave, e che, nel breve termine, i tappi di collagene temporanei appaiono tanto efficaci quanto i tappi in silicone [307].

Ad oggi, non esistono studi di grandi dimensioni di livello 1 a supporto dell'affermazione che l'occlusione puntale, in qualsiasi forma, sia efficace nella gestione della DED. Tuttavia, nella **Tabella 4** vengono elencati 14 studi di livello 2 a supporto di ciò [252,257,263,270,272,274,283,308 - 313].

2.2.2. Occhiali a camera umida e umidificatori

Gli occhiali a camera umida sono occhiali appositamente progettati per rallentare l'evaporazione delle lacrime; forniscono un ambiente umido e minimizzano il flusso d'aria sulla superficie oculare. Diversi dispositivi di questo tipo sono disponibili. Sebbene l'efficacia clinica degli occhiali a camera umida sia stata segnalata nelle relazioni di casi clinici [314,315], ad oggi, nessuno studio di alto livello ha preso in esame il valore terapeutico di tali dispositivi, ma sembra che essi possano costituire una potenziale aggiunta al trattamento prescritto, soprattutto in ambienti avversi [316].

Sono stati proposti anche dispositivi di umidificazione collocati localmente per migliorare l'umidità o la qualità dell'aria. Tuttavia, fino ad ora, solo uno studio controllato ne sostiene l'efficacia nella gestione dell'occhio secco [317].

2.3. Approcci per la simulazione lacrimale

Diversi agenti farmacologici topici che stimolano la secrezione acquosa, di mucina e/o di lipidi, sono disponibili in commercio in determinati mercati, oppure sono in fase di sviluppo.

2.3.1. Secretagoghi topici

2.3.1.1. Secretagoghi acquosi. Il diquafosol tetrasodico (Diquas®; Santen, Osaka, Giappone) è approvato come soluzione oftalmica, ad una concentrazione del 3%, in Giappone e Corea del Sud per il trattamento dell'occhio secco. È un agonista del recettore purinergico P2Y2 che stimola la secrezione di acqua e mucina dalle cellule epiteliali congiuntivali e dalle cellule mucipare calciformi, risultando in una migliore stabilità del film lacrimale nell'occhio secco [14,318,319]. Diversi studi randomizzati e controllati hanno dimostrato che l'applicazione di diquafosol topico migliora significativamente i marcatori obiettivi della DED, quali la colorazione corneale e congiuntivale con fluoresceina e, in alcuni studi, il TBUT ed i punteggi di Schirmer [38,320,321]. Il diquafosol è potenzialmente utile per vari disturbi specifici dell'occhio secco, tra cui la sindrome di Sjögren [322], ADDE [323], occhio secco con TBUT breve [324], DGM [325], occhio secco a seguito di LASIK [326] ed intervento alla cataratta [327], ed è inoltre utile anche per i portatori di lenti a contatto [325]. Recentemente, Byun et al. hanno dimostrato che il diquafosol è efficace nel promuovere la guarigione epiteliale corneale, e che tale effetto può derivare dalla proliferazione e migrazione cellulare stimolata dal recettore del fattore di crescita dell'epidermide/da chinasi regolata da segnale extracellulare mediante innalzamento del livello di calcio intracellulare mediato dal recettore P2Y2 [328]. In studi condotti negli Stati Uniti, il diquafosol tetrasodico al 2% non ha

raggiunto i suoi endpoint primari e secondari, e non è riuscito ad ottenere l'approvazione da parte della FDA [329].

La lacritina è una glicoproteina ad azione prosecretoria nella ghiandola lacrimale e ad azione mitogena nell'epitelio corneale, e che viene ridotta nelle lacrime dei pazienti affetti da sindrome di Sjögren [330] e in altre forme dell'occhio secco [128]. La lacritina somministrata a livello topico presenta potenziale terapeutico per il trattamento dell'ADDE [331].

2.3.1.2. Secretagoghi della mucina. Esistono una serie di farmaci che prendono di mira specificamente la deficienza di mucina nella DED, tra cui il quafosol tetrasodico (vedere sezione 2.3.1.1).

Al momento, la sospensione oftalmica di rebamipide (Mucosta®; Otsuka Pharmaceutical, Chiyoda, Giappone) è approvata in Giappone per il trattamento dell'occhio secco. Si tratta di un secretagogo della mucina che promuove la produzione di glicoproteine simili alla mucina nelle cellule epiteliali corneali umane aumentando i livelli di espressione di MUC1, MUC4 e MUC16 per mezzo di segnali coinvolti nell'attivazione del recettore del fattore di crescita dell'epidermide [14,332]. In uno studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo, un totale di 154 pazienti hanno ricevuto rebamipide al 2% quattro volte al giorno per 52 settimane [333]. La colorazione congiuntivale con verde di lissamina, la colorazione corneale con fluoresceina, il TBUT e i sintomi soggettivi sono migliorati significativamente alla settimana 2 rispetto al basale, e sono stati osservati ulteriori miglioramenti ad ogni visita fino alla settimana 52. Il rebamipide topico risulta inoltre potenzialmente efficace nel trattamento di altri disturbi della superficie oculare, come l'occhio secco con TBUT breve [334], l'epiteliopatia del "lid wiper" (la regione della congiuntiva marginale della palpebra a contatto con la superficie oculare) [335] e le lesioni oculari da alcali [336,337]. Il rebamipide si è anche dimostrato efficace nel migliorare l'aspetto della superficie oculare e la qualità ottica nei pazienti affetti da occhio secco sottoposti a chirurgia refrattiva [338]. Anche se approvato in Giappone, le sperimentazioni di fase III per la rebamipide negli USA non hanno fornito i dati necessari per l'approvazione da parte della FDA [329].

La galectina-3, un membro della famiglia delle lectine, è una proteina legante i carboidrati che controlla vari processi biologici all'interno dell'epitelio della superficie oculare. È stato mostrato che gli individui affetti da DED presentano una concentrazione maggiore della proteina galectina-3 nelle lacrime rispetto ai soggetti normali, e si è concluso che il rilascio della galectina-3 cellulare nelle lacrime era associata allo sviluppo di lesione epiteliale [339]. Il dipeptide derivato da estratto placentare (JBP485), un dipeptide che promuove la produzione di galectina-3, promuove l'espressione e la secrezione di mucina 5AC (MUC5AC) gel-formante nell'epitelio congiuntivale di coniglio [340]. È stato inoltre mostrato che JBP485 aumenta l'espressione delle mucine legate alla membrana (MUC1/4/16) nell'epitelio corneale di coniglio. JBP485 ha indotto secrezione lacrimale nel modello di coniglio e ha provocato una riduzione della lesione epiteliale corneale in un modello di topo di occhio secco. Pertanto, nei modelli animali JBP485 ha promosso il miglioramento sia della secrezione mucinica che della secrezione della componente acquosa lacrimale [340].

Il micofenolato mofetile (MMF) è un inibitore dei linfociti, comunemente usato nel trattamento delle malattie autoimmuni e del rigetto di trapianto. È stato segnalato che una bassa concentrazione di MMF può promuovere la proliferazione delle cellule mucipare calciformi congiuntivali umane ed aumentare la produzione da parte dell'RNA messaggero (mRNA) di MUC5AC *in vitro* [341]. Tuttavia, non sono ancora stati eseguiti studi clinici al riguardo.

L'eupatilina è un tipo di flavonoide. Essa ha potenti effetti sull'induzione della secrezione di mucine nelle cellule congiuntivali, sia in studi *in vitro* che *in vivo*, suggerendo così il proprio potenziale come trattamento futuro per la DED [342,343].

I fattori trifoglio sono prodotti escretivi delle cellule secernenti mucina. Si è scoperto che i livelli del peptide 3 della famiglia dei fattori trifoglio (TFF3) sono elevati nelle lacrime dei pazienti affetti da DED. In uno studio *in vitro* è stato mostrato che alcune citochine proinfiammatorie, ma non l'iperosmolarità, inducono anche la produzione di TFF3, suggerendo così che il TFF3 potrebbe costituire un potenziale bersaglio nel trattamento della DED [344,345].

L'NGF regola la crescita, la proliferazione e il mantenimento di alcuni neuroni. In uno studio *in vitro* è stato mostrato che l'NGF stimola la differenziazione delle cellule epiteliali congiuntivali e la produzione di mucina [346].

2.3.2. Stimolazione lipidica

Il fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1) presenta, *in vitro*, effetti di stimolazione lipidica sulle cellule delle ghiandole di Meibomio [347]. È stato scoperto, in numerosi studi di laboratorio, che gli androgeni up-regolano l'attività dei geni coinvolti nei pathway metabolici dei lipidi, mentre down-regolano l'attività di quelli coinvolti nella cheratinizzazione, nelle cellule epiteliali delle ghiandole di Meibomio umane [348 - 351]. Risultati provenienti da sperimentazioni cliniche di fase 2 hanno mostrato che il trattamento di pazienti affetti da DGM con testosterone topico migliora la qualità delle secrezioni delle ghiandole di Meibomio e riduce il disagio oculare [352]. Ulteriori sperimentazioni cliniche per il trattamento della DGM con testosterone topico sono attualmente in corso in Europa.

Ulteriori dettagli sull'impatto degli androgeni e dell'IGF-1 si possono trovare in TFOS DEWS II - Relazione su Sesso, Genere e Ormoni [353].

2.3.3. Secretagoghi orali

Sono disponibili sul mercato due agonisti colinergici somministrati per via orale, la pilocarpina e la cevimelina, per il trattamento della DED associata alla sindrome di Sjögren. Le persone affette da sindrome di Sjögren presentano autoanticorpi che legano i recettori muscarinici dell'acetilcolina nelle ghiandole esocrine, mentre la pilocarpina e la cevimelina sono agonisti del recettore muscarinico dell'acetilcolina (parasimpatomimetici) che mirano a superare tale effetto.

Le persone affette da sindrome di Sjögren trattate con pilocarpina orale per 12 settimane hanno ottenuto un effetto benefico sui sintomi e la riduzione della colorazione con rosa bengala; tuttavia, non è stato dimostrato un aumento nella produzione lacrimale [354]. Altri studi hanno mostrato un miglioramento in sintomi, colorazione corneale con fluoresceina, colorazione con rosa bengala, densità delle cellule mucipare calciformi e TBUT, ma, ancora una volta, non è stato mostrato un miglioramento nella produzione lacrimale con il test di Schirmer [355,356]. Tuttavia, la pilocarpina orale è stata in grado di aumentare l'altezza del menisco lacrimale (TMH) in persone affette da sindrome di Sjögren [357]. L'effetto collaterale più comunemente riportato per tale farmaco era la sudorazione eccessiva, verificatasi nel 25% dei pazienti [358].

Petrone et al. hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di 2 dosi di cevimelina per il trattamento della xerostomia e dell'occhio secco in pazienti affetti da sindrome di Sjögren in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo di 12 settimane [359]. I pazienti che assumevano cevimelina tre volte al giorno presentavano miglioramenti significativi nella valutazione soggettiva della secchezza oculare e della bocca secca, nonché una velocità del flusso salivare e lacrimale aumentata [359]. Gli eventi avversi frequentemente riportati includevano mal di testa, aumento della sudorazione, dolore addominale e nausea [359,360].

L'efficacia dei secretagoghi orali sembra essere maggiore nel trattamento della xerostomia rispetto a quello della secchezza oculare [361,362]. Si è notato che i pazienti affetti da sindrome di Sjögren hanno più probabilità, nel lungo termine, di continuare la terapia con cevimelina rispetto alla pilocarpina; ciò è dovuto a un numero minore

di effetti collaterali riportati con la cevimelina. L'insuccesso terapeutico di un secretagogo non ha implicato risultati simili per l'altro, mentre i pazienti alla seconda assunzione avevano maggiori probabilità di continuare il trattamento a lungo termine [358].

2.3.4. Neurostimolazione nasale

La neuromodulazione è una strategia terapeutica che prevede l'interfacciamento diretto con il sistema nervoso attraverso metodologie elettriche, elettromagnetiche, chimiche od optogenetiche [363,364]. L'obiettivo è l'attivazione, l'inibizione, la modificazione e/o la regolazione a lungo termine degli stimoli neurali al fine di correggere la disfunzione di organi o tessuti e di gestire i sintomi della malattia. Il riflesso nasolacrimale up-regola la produzione lacrimale a seguito della stimolazione chimica o meccanica della mucosa nasale [365,366]. L'arco riflesso naso-lacrimale comincia nei nervi sensitivi che rivestono la cavità nasale (il braccio afferente) e termina con l'innervazione parasimpatica dei principali tessuti bersaglio che contribuiscono alla produzione lacrimale (il braccio efferente) [367]. In uno studio prospettico caso-controllo in pazienti con produzione lacrimale normale, l'anestesia della mucosa nasale ha mostrato di ridurre la lacrimazione basale del 34% rispetto a un controllo con soluzione fisiologica [368].

È stato sviluppato un neurostimolatore lacrimale intranasale per indurre la normale produzione lacrimale mediante stimolazione del riflesso naso-lacrimale. Tale dispositivo è costituito da una unità di stimolazione palmare dotata di una duplice punta monouso in idrogel e di un caricatore esterno. Il neurostimolatore lacrimale intranasale consente l'auto-erogazione di correnti elettriche minute al nervo etmoidale anteriore, stimolando così un'immediata produzione lacrimale naturale in pazienti affetti da DED [366]. Quaranta soggetti affetti da DED da lieve a grave hanno utilizzato un prototipo di neurostimolatore lacrimale intranasale in uno studio pilota di 180 giorni in aperto, a braccio singolo, non randomizzato [369]. Ai soggetti era stato spiegato di eseguire la stimolazione con il dispositivo 2 volte o più al giorno, secondo necessità. Al giorno 180, la stimolazione con il dispositivo aveva incrementato significativamente i punteggi medi di Schirmer rispetto ai punteggi relativi alla produzione lacrimale basale non stimolata. Alla fine del periodo di follow-up i punteggi relativi alla colorazione congiuntivale e ai sintomi si erano significativamente ridotti rispetto al basale. Risultati preliminari hanno inoltre mostrato un effetto positivo del neurostimolatore sulla funzione delle cellule mucipare calciformi [370].

Il neurostimolatore lacrimale intranasale TrueTear™ (Allergan, Parkway Parsippany, NJ, USA) è stato recentemente autorizzato dalla FDA con un'indicazione approvata per l'aumento temporaneo della produzione lacrimale durante neurostimolazione in pazienti adulti. Vi sono altri studi in corso i cui risultati sono in attesa di pubblicazione [371,372].

2.3.5. Vari metodi di stimolazione lacrimale

Sono stati segnalati vari altri nuovi metodi per la stimolazione della produzione lacrimale. Tra questi vi è la respirazione addominale per 3 minuti che, stando a quanto riferito, aumenta il volume del menisco lacrimale in donne sane [373].

I termocettori corneali del freddo vengono attivati dall'asciugamento della superficie oculare, e la stimolazione di tali recettori può aumentare la produzione lacrimale [374,375]. L'esistenza del canale-recettore cationico non selettivo, sottofamiglia M, membro 8 (TRPM8) sui terminali nervosi dei termocettori del freddo della cornea è coerente con la constatazione che la stimolazione di questi ultimi con mentolo e temperature fredde può aumentare la produzione lacrimale [376,377]. Infine, la caffeina, probabilmente la sostanza psicoattiva più diffusa, sembra stimolare la secrezione lacrimale in soggetti sani non affetti da occhio secco [378].

Tabella 5
Studi di livello 2 sull'igiene palpebrale nella malattia dell'occhio secco.

Autore	Gruppo soggetti	N	Variazioni nell'igiene palpebrale	Durata del trattamento (mesi)	Benefici riportati
Paugh et al., 1990 [394]	DGM	21	Scrub palpebrale + massaggio	0,5	TBUT migliorato
Key et al., 1996 [386]	Blefarite cronica (l'80% indossava CL)	25	Scrub palpebrale vs sapone ipoa allergenico	4	Miglioramento di sintomi e aspetto della palpebra
Romero et al., 2004 [387]	DGM	37	Igiene palpebrale + soluzione salina riscaldata + AT	1,5	Miglioramento di sintomi e TBUT
Guillon et al., 2012 [395]	Blefarite e DGM	40	Igiene palpebrale con salviette (Blephaclean)	3	Condizione del margine palpebrale migliorata
Guillon et al., 2012 [396]	Blefarite e DGM	40	Igiene palpebrale con salviette (Blephaclean)	3	Sintomi migliorati
Doan et al., 2012 [397]	Blefarite cronica	33	Igiene palpebrale con soluzione per pulizia (Blephagel)	0,75	Nessun cambiamento in TBUT e AV; la routine è stata ben tollerata
Khairuddin et al., 2013 [398]	Blefarite cronica ed utilizzo di lenti a contatto	53	Igiene palpebrale (shampoo bambino)	1	Sintomi migliorati
Arrua et al., 2015 [399]	Blefarite cronica	45	Igiene palpebrale con shampoo neutro	2	Miglioramento di sintomi e segni
Ngo et al., 2017 [400]	DED	20	Combinazione di AT, detergente palpebrale (TheraTears SteriLid) e integratori orali di omega-3 (TheraTears Nutrition)	3	Miglioramento di sintomi e segni

AT: lacrime artificiali; AV: acuità visiva; CL: lenti a contatto; DGM: disfunzione della ghiandola di Meibomio; N: numero dei soggetti; TBUT: tempo di rottura del film lacrimale.

3. Trattamenti per anomalie palpebrali

3.1. Blefarite anteriore

3.1.1. Igiene palpebrale

Un'igiene palpebrale adeguata è importante per la gestione di una varietà di condizioni della palpebra che provocano l'occhio secco (in particolare la blefarite) e, se fatta in modo appropriato, può ridurre i sottoprodotti lipidici ed i batteri lipolitici associati a tali condizioni [379 - 385]. Gli scrub palpebrali che utilizzano una diluizione leggera di shampoo per bambini applicata con un tampone o con un batuffolo di cotone rappresentano la terapia di gran lunga più accettata [382,386,387]. Un recente studio di livello 1 ha dimostrato l'efficacia degli scrub palpebrali, sia con detergente per palpebre in commercio che con shampoo per bambini diluito, per la rimozione delle crosticine nella blefarite anteriore [388]. Tuttavia, rispetto allo shampoo per bambini il detergente specifico per palpebre mostrava livelli ridotti di MMP-9 sulla superficie oculare, una migliore qualità dello strato lipidico ed è stato meglio tollerato. È stato inoltre riportato che lo shampoo per bambini è associato ad una riduzione dei livelli di MUC5AC sulla superficie oculare, suggerendo così che lo shampoo per bambini potrebbe avere un effetto avverso sulla funzione delle cellule mucipare calcificiformi [388]. Al posto dell'utilizzo di shampoo per bambini esistono ora una vasta gamma di prodotti per la pulizia della palpebra che utilizzano una varietà di meccanismi di erogazione, tra cui scrub, schiume, soluzioni e salviette; la descrizione di ciascuno di essi esula dallo scopo del presente studio.

La relazione del Seminario TFOS sulla DGM riferiva che "l'igiene palpebrale è considerata in larga parte una terapia efficace per la DGM e la blefarite" [389]. Tuttavia, la conformità alle conseguenti istruzioni per l'igiene palpebrale è notoriamente scarsa. Un recente studio trasversale di 207 soggetti a cui erano state prescritte procedure di igiene palpebrale (comprese calde giornaliere e scrub palpebrali) ha riscontrato che, dopo 6 settimane di utilizzo, solo il 55% dei soggetti era conforme [390].

Nonostante le varie organizzazioni professionali suggeriscano diversi metodi per la pulizia delle palpebre, non esistono ad oggi linee guida universalmente accettate per tale procedura, e mancano evidenze nelle pubblicazioni peer-review a supporto di tali consigli; il che suggerisce che si tratta di un'area degna di studio. È opportuno fare attenzione quando si puliscono palpebre che presentano trucco, al fine di evitare la conseguente contaminazione della superficie oculare

[391 - 393].

La Tabella 5 riporta studi di livello 2 relativi ai metodi di pulizia della palpebra e al loro impatto sulla blefarite o sull'occhio secco (non sono incluse combinazioni con altri trattamenti farmacologici) [386,387,394 - 400].

3.1.1.1. Ipercolonizzazione batterica

3.1.1.1.1. *Antibiotici topici.* Nella gestione della DED associata a blefarite viene comunemente curata l'igiene palpebrale al fine di ridurre il carico batterico sul margine palpebrale [401]. Tuttavia, raggiungere tale obiettivo solo tramite prescrizione di colliri o unguenti antibiotici topici (come l'acido fusidico) non è generalmente raccomandato nel lungo termine, sebbene ciò venga adottato da parte di alcuni professionisti [402] e una breve dose di antibiotico topico sia stata raccomandata in relazioni basate sul consenso [403]. Un recente studio di livello 2 ha dimostrato che un unguento a base di ofloxacina è molto utile nella gestione dei pazienti affetti da DGM ostruttiva. L'azitromicina topica (un antibiotico macrolidici) è stata utilizzata nella gestione della DED, ma si ritiene che possieda un'azione antinfiammatoria piuttosto che la semplice capacità di ridurre la flora batterica della palpebra (vedere Sezione 4.5). Sono necessari ulteriori studi di livello 1 che esaminino il potenziale di prescrivere i soli antibiotici topici nella gestione della DED.

3.1.1.2. *Infestazione da Demodex.* L'infestazione da Demodex è un fattore causale, in molti casi, di blefarite intrattabile, ed è spesso associata ai sintomi dell'occhio secco [404], sebbene non esista attualmente alcuna evidenza che mostri un'associazione diretta con lo sviluppo della DGM [389]. Tradizionalmente, il trattamento di Demodex oculare includeva un'ampia varietà di prodotti, la maggior parte dei quali non aveva dalla sua parte alcuna evidenza di alto livello che ne giustificasse l'impiego. Tra questi figurano il gel topico con metronidazolo al 2% [405,406], l'unguento con ossido di mercurio all'1% [407] e il gel con pilocarpina al 4% [408]. Più di recente si è constatato che una gestione adeguata è possibile tramite l'impiego di prodotti topici contenenti olio di tea tree o ivermectina orale, come riassunto nella Tabella 6 [409 - 415].

Tabella 6

Studi di livello 2 relativi alla gestione di Demodex e della malattia dell'occhio secco.

Autore	Gruppo soggetti	N	Variazioni nel trattamento	Durata del trattamento (mesi)	Benefici riportati
Kheirkhah et al., 2007 [409]	Blefarite cronica con Demodex oculare	6	Scrub palpebrale con TTO al 50% una volta alla settimana + ogni giorno Shampoo al TT	2	Riduzione del numero di Demodex, miglioramento dell'irritazione oculare e segni di infiammazione corneale
Gao et al., 2007 [410]	Demodex oculare	11	Scrub palpebrale con TTO al 50% una volta alla settimana + ogni giorno Shampoo al TT	1	Riduzione del numero di Demodex
Holzchuh et al., 2011 [411]	Blefarite refrattaria con Demodex oculare	12	Ivermectina orale	1	Riduzione del numero di Demodex, funzione lacrimale migliorata
Filho et al., 2011 [412]	Blefarite cronica con Demodex oculare	19	Ivermectina orale	3	Riduzione del numero di Demodex
Koo et al., 2012 [413]	Demodex oculare	106	Scrub palpebrale con TTO ogni giorno	1	Riduzione del numero di Demodex, comfort oculare migliorato
Gao et al., 2012 [414]	Demodex oculare	24	Massaggio con unguento di TTO al 5%	1	Riduzione del numero di Demodex, prurito oculare migliorato
Salem et al., 2013 [415]	Demodex oculare/cutaneo	30	Ivermectina orale vs ivermectina + metronidazolo	1	Riduzione del numero di Demodex

N: numero dei soggetti; TT: tea tree; TTO: olio di tea tree.

3.1.1.2.1. *Olio di tea tree*. L'olio di tea tree (TTO) è un olio essenziale naturale ricavato per distillazione delle foglie di *Melaleuca alternifolia* (dal niaouli o albero del tè dalle foglie strette nativo dell'Australia) che presenta proprietà antimicrobiche, antinfiammatorie, antimicotiche e antivirali [416], ed è tossico per il Demodex [417]. In uno studio clinico di livello 2, uno scrub palpebrale una volta alla settimana con TTO al 50% accompagnato da uno scrub palpebrale giornaliero con shampoo al tea tree risultava più efficace nell'eradicare il Demodex oculare rispetto ad uno scrub palpebrale giornaliero con shampoo per bambini ad una concentrazione del 50% [417]. Tuttavia, il TTO può essere tossico per l'occhio e provocare dolore puntorio e irritazione oculare se usato in forma pura. Il componente attivo del TTO è il terpinen-4-olo [418,419], e sono ora disponibili in commercio salviette pre-formulate equivalenti al 25% del TTO intero. Queste riducono il rischio di tossicità sulla superficie oculare rispetto all'utilizzo di concentrazioni più elevate di TTO. Diversi studi hanno mostrato una considerevole riduzione del numero di Demodex sulle ciglia a seguito del trattamento con TTO [409,410,413,414,417].

Ad oggi, vi sono informazioni molto limitate in relazione all'impatto positivo del TTO sui sintomi o i segni dell'occhio secco [420] e sono necessari ulteriori studi al riguardo.

3.1.1.2.2. *Ivermectina*. L'ivermectina è un farmaco antiparassitario ad ampio spettro utilizzato principalmente nel trattamento della strongiloidiasi e per controllare l'oncocercosi. Si tratta di un farmaco a basso costo, a dose singola, che viene molto ben tollerato dai pazienti. È stato mostrato che una dose orale di ivermectina riduce con successo il numero di Demodex adiacenti alle ciglia dei pazienti affetti da blefarite [411,412]. La performance è stata migliorata combinando l'impiego di ivermectina con metronidazolo [415], oppure con crema di permetrina [421]. Sono necessari ulteriori studi per poter confermare il ruolo dell'ivermectina nel trattamento dei sintomi e dei segni della DED.

3.2. Disfunzione della ghiandola di Meibomio

La definizione data alla DGM nel 2011 dal Seminario sulla DGM della TFOS ha evidenziato l'importanza dell'ostruzione del condotto terminale in tale condizione [2], il che ha incoraggiato l'impiego di trattamenti per rimuovere l'ostruzione dal condotto terminale e dal sistema duttale delle ghiandole di Meibomio. Pertanto, i trattamenti convenzionali giocano un ruolo significativo nella gestione della DGM, inclusi i lubrificanti oculari, l'igiene palpebrale e le compresse

calde.

3.2.1. Lubrificanti oculari

Poiché la DGM si risolve in uno spessore ridotto dello strato lipidico, potrebbe essere utile rimpiazzare i lipidi con lubrificanti oculari, colliri o spray contenenti lipidi. Alcuni studi hanno notato un miglioramento nei segni e nei sintomi con l'uso di colliri a base lipidica nell'occhio secco (Tabella 7) [65,141,142,157,182,422 - 427]. Uno studio di livello 1 ha confermato un aumento nel grado dello spessore dello strato lipidico e NIBUT in occhi normali trattati con spray liposomiale [178]. Al fine di migliorare la performance potenziale dei colliri a base lipidica, nel collirio ad emulsione lipidica sono stati incorporati concetti presi dalla nanotecnologia [147,428].

3.2.2. Compresse calde

Nonostante la comprovata efficacia delle compresse calde in molti studi clinici, la conformità risulta spesso carente a causa del tempo necessario e della difficoltà a mantenere la temperatura della compressa per un periodo di tempo prolungato [389,390,429 - 432]. Un metodo per estendere il tempo in cui un panno per il viso si mantiene caldo è quello di avvolgere diversi panni un dentro l'altro in forma di involto [433].

La capacità del calore di una compressa calda di ammorbidire o liquefare le secrezioni nelle ghiandole ostruite nel caso della DGM è supportata da evidenze di livello 2 e 3 [433 - 436]. La temperatura e il tempo richiesti per lo scioglimento del materiale ostruttivo all'interno del condotto escretorio delle ghiandole di Meibomio non sono stati stabiliti definitivamente. Evidenze preliminari provenienti da più studi hanno riportato una serie di punti di scioglimento (32-45 °C) per il contenuto delle ghiandole di Meibomio, il che riflette in parte la grande complessità della miscela lipidica che costituisce la secrezione sebacea delle ghiandole [434,435,437 - 439]. Il materiale delle ghiandole di Meibomio che provoca ostruzioni gravi possiede un punto di scioglimento più elevato rispetto al materiale proveniente da ghiandole meno ostruite [434,437,440]. Evidenze di livello 2 e 3 suggeriscono che, per un trattamento ottimale con compressa calda, è probabilmente necessario riscaldare le singole ghiandole di Meibomio ad una temperatura ≥ 40 °C [433,437,441]. La raccomandazione dei 40 °C si riferisce alla temperatura della congiuntiva palpebrale e della ghiandola, non alla temperatura sulla superficie di contatto del dispositivo per il trattamento o alla temperatura della pelle esterna delle palpebre.

Tabella 7

Studi su colliri contenenti lipidi nella malattia dell'occhio secco.

Autore	Livello di evidenza	Gruppo pazienti	N	Durata del trattamento	Benefici riportati	Commenti	
Korb et al., 2005 [141]	2	DED da lieve a grave	40	Goccia singola di ciascun tipo	Emulsione LLT aumentata > collirio acquoso	Test 1 = emulsione olio in acqua, Test 2 = collirio acquoso	
Scaffidi et al., 2007 [142]	2	DED da lieve a grave	41	Goccia singola di ciascun tipo	LLT aumentato	Test 1 e 2 = due emulsioni olio in acqua	
Maissa et al., 2010 [157]	3	10 DED, 5 normali	15	Goccia singola	Sintomi migliorati, olio di ricino rilevato fino a 4 ore dopo instillazione collirio	Test = emulsione olio in acqua	
McCann et al., 2012 [422]	1	EDE da lieve a moderata	75	90 giorni	Miglioramento di sintomi, evaporazione, aumento dello strato lipidico ed emulsione TBUT > ialuronato di sodio, diminuzione della colorazione corneale e dell'osmolarità con l'emulsione	Test 1 = collirio acquoso con ialuronato di sodio, Test 2 = collirio acquoso con HPMC, Test 3 = emulsione olio in acqua	
Tomlinson et al., 2013 [65]	1	DED da lieve a moderata, controlli abbinati per età e sesso	38	2 settimane	Miglioramento di OSDI, evaporimetria, TBUT, osmolarità	Test 1 = collirio acquoso, Test 2 e 3 = due emulsioni olio in acqua	
Sindt et al., 2013 [423]	2	DGM da lieve a moderata	49	4 settimane	Miglioramento di sintomi, colorazione corneale, TBUT, espressione ghiandole di Meibomio	Test = emulsione olio in acqua	
Aguilar et al., 2014 [424]	1	EDE da lieve a moderata	49	4 settimane	Miglioramento di TBUT, colorazione corneale, colorazione congiuntivale, espressione ghiandole di Meibomio	Test = emulsione olio in acqua, controllo = cloruro di sodio	
Kaercher et al., 2014 [425]	3	ADDE da lieve a moderato, EDE e DED misto	1209	4 settimane	Miglioramento di sintomi, OSDI, TBUT, punteggio di Schirmer, diminuzione della gravità dell'occhio secco	Test = emulsione olio in acqua	
Guthrie et al., 2015 [426]	1	Utilizzatori sintomatici di lenti a contatto	106	1 mese	Miglioramento di comfort, tempo di utilizzo, epitelopatia del 'lid wiper', colorazione corneale	Test = emulsione olio in acqua, controllo = collirio per lenti a contatto non contenenti lipidi	
Simmons et al., 2015 [182]	1	DED da lieve a moderato (2 con SS)	288	3 mesi	Emulsione > collirio di controllo	Miglioramento di sintomi di secchezza soggettiva, OSDI, TBUT	Test 1, 2, 3 = tre emulsioni olio in acqua
Ousler et al., 2015 [427]	2	DED da lieve a moderato	42	2 settimane	Miglioramento di sintomi, colorazione corneale, colorazione congiuntivale, rossore congiuntivale	Test = emulsione olio in acqua	

ADDE: occhio secco da scarsa componente acquosa; DED: malattia dell'occhio secco; DGM: disfunzione della ghiandola di Meibomio; EDE: occhio secco evaporativo; HPMC: idrossipropilmetilcellulosa; LLT: spessore dello strato lipidico; N: numero dei soggetti; OSDI: indice della malattia della superficie oculare; SS: sindrome di Sjögren; TBUT: tempo di rottura del film lacrimale.

Arita e colleghi hanno valutato l'impatto di 5 dispositivi per il riscaldamento della palpebra disponibili in commercio in 10 soggetti affetti da DGM e in 10 controlli in un periodo di 2-4 settimane [442]. I 5 dispositivi consistevano in 2 metodi asciutti (non umidi) e 3 metodi umidi. Una singola applicazione di tutti e 5 i dispositivi ha migliorato i punteggi relativi ai sintomi, aumentato il TBUT e le temperature superficiali oculari, ma solo per 30 minuti. I dispositivi umidi hanno provocato umidità della superficie cutanea della palpebra, con conseguente raffreddamento evaporativo che ha teso a limitare gli effetti benefici del riscaldamento palpebrale. I loro risultati hanno mostrato che il riscaldamento ripetuto delle palpebre con un dispositivo non umido migliorava la funzionalità lacrimale nei soggetti normali, e potrebbe avere effetti benefici sia sulla funzione lacrimale che sulla funzione delle ghiandole di Meibomio nei pazienti affetti da DGM. Concludevano che, per ottenere un miglioramento stabile, era necessario un riscaldamento non umido ripetuto per 2 o 4 settimane, rispettivamente, nei soggetti normali e in quelli affetti da DGM [442].

Uno studio sull'occhio controlaterale, prospettico e randomizzato, ha consigliato l'applicazione di compresse calde, riscaldate a 45 °C, sulle palpebre esterne per almeno 5 minuti. È necessario assicurare un contatto ottimale tra la compressa e la palpebra, e le compresse devono essere sostituite ogni 2 minuti per garantire che la temperatura venga mantenuta [443]. Diversi studi preliminari su partecipanti senza occhio secco hanno preso in esame l'effetto di diverse compresse calde sulla temperatura palpebrale [433,444]. Tutte le compresse hanno mostrato un aumento della temperatura sulla

superficie congiuntivale della palpebra inferiore, e nessuna ha causato lesioni palpebrali. Tuttavia, solo l'applicazione continua a strati di panni caldi avvolti e riscaldati in un forno a microonde era in grado di mantenere una temperatura di 40 °C sulla superficie congiuntivale della palpebra inferiore [433]. Questo studio ha concluso che una superficie bagnata migliora la trasmissione del calore attraverso la palpebra, e che un metodo umido è da preferire rispetto ai trattamenti secchi [433]. Al fine di evitare lesioni termiche è necessario prestare attenzione a che la cute palpebrale non venga scaldata sopra i 45 °C [445,446]. Fortunatamente, una garanzia contro tale eventualità è rappresentata dalla risposta al dolore dell'individuo, che protegge da lesioni termiche estese alla cute palpebrale, in quanto un paziente non tollererà un panno eccessivamente caldo [447].

Una probabile fonte di preoccupazione è il riscaldamento della cornea da circa 36 °C a 39,4 °C dopo circa 8 min [448]. Se l'occhio viene sfregato quando la temperatura corneale è elevata, ciò può provocare deformazione corneale ed offuscamento della vista [449]. I rischi del massaggio oculare a temperatura corneale elevata rendono necessario istruire il paziente su come eseguire la procedura in modo ottimale [448,450].

Uno studio su soggetti affetti da DGM ha mostrato che 12 settimane di terapia con riscaldamento palpebrale ha portato a un beneficio terapeutico, con una riduzione dell'attività in eccesso delle fosfolipasi (dannosa per la stabilità del film lacrimale) sulla superficie oculare [451].

Oltre alle compresse preparate in casa, ad oggi sono disponibili in commercio una grande varietà di dispositivi per la gestione delle

anormalità delle palpebre che aumentano la temperatura palpebrale per un periodo di tempo prolungato [431,432].

3.2.2.1. Blephasteam. Il dispositivo Blephasteam® (Thea Pharmaceuticals, Newcastle under Lyme, Regno Unito) assomiglia ad un paio di occhialini da nuoto ed è collegato a una presa elettrica per fornire calore latente, senza pressione, sulle palpebre. Un inserto inumidito viene collocato in ciascuna camera stagna impermeabile per fornire un ambiente caldo e ad alta umidità su ciascun occhio. Uno studio preliminare su soggetti normali ha riscontrato che il dispositivo aumentava la temperatura palpebrale [433], ed uno studio su pazienti affetti da occhio secco ha riportato che l'evaporazione del film lacrimale veniva ridotta del 32% subito dopo il trattamento [452]. Due studi randomizzati, controllati, in cieco per lo sperimentatore, hanno riscontrato maggiore efficacia con Blephasteam® piuttosto che con un trattamento con panni caldi [429,453], ed uno studio di crossover, randomizzato, in cieco per lo sperimentatore, condotto su volontari sani ha riscontrato che Blephasteam® riscaldava la palpebra inferiore per un periodo significativamente più lungo rispetto alle compresse calde [453]. L'acuità visiva risultava inoltre significativamente migliorata dopo l'impiego di Blephasteam® [453]. Due studi prospettici, non randomizzati, hanno riscontrato il miglioramento dei sintomi in pazienti affetti da DGM [430,454] e un aumento del TBUT. È stata inoltre osservata una diminuzione del diametro e dell'area acinosa nei soggetti che non rispondono al trattamento con compresse calde [430].

3.2.2.2. MGDRx EyeBag®. MGDRx EyeBag® (The EyeBag Company, West Yorkshire, Regno Unito) è una compressa calda riutilizzabile, costituita da un sacchetto di cotone e seta contenente semi di lino, che viene riscaldata in un forno a microonde per 30 s. Studi condotti su occhi normali hanno riscontrato che MGDRx EyeBag® raggiungeva temperature oculari più elevate rispetto ad un'altra maschera calda [455], e che, in studi condotti sia *in vitro* che *in vivo*, manteneva inoltre il calore più a lungo di un semplice panno riscaldato per il viso [431,432]. Uno studio controllaterale, randomizzato, in cieco per lo sperimentatore, ha riportato un miglioramento dei sintomi dopo l'uso di MGDRx EyeBag® due volte al giorno per due settimane [456]. I benefici sono durati fino a 6 mesi, con occasionali sessioni di trattamento ripetuto che hanno portato a un comfort ancora maggiore.

3.2.2.3. Maschera EyeGiene®. La maschera EyeGiene® (Eyedetek Medical, Danville, CA, USA) utilizza unità riscaldanti a pressione monouso [455]. Uno studio randomizzato, controllato, in cieco per l'esaminatore, ha riscontrato che la maschera EyeGiene® era simile in quanto ad efficacia ad un panno caldo, ma non era altrettanto efficace quanto Blephasteam® [429] o quanto una maschera oculare a base di semi di lino nell'aumentare la temperatura oculare [457].

3.2.2.4. Dispositivo per compressione calda a infrarossi. Il dispositivo per compressione calda a infrarossi consiste in una maschera oculare con due bende rigide sugli occhi. Ogni benda è munita di 19 diodi che emettono luce, la cui radiazione infrarossa va dagli 850 ai 1050 nm, con un picco a 940 nm. Il dispositivo per compressione calda a infrarossi è stato utilizzato per trattare 37 soggetti affetti da DGM ostruttiva in una casistica interventistica, non comparativa, prospettica, per 5 minuti due volte al giorno per 2 settimane con palpebre chiuse. Il punteggio totale relativo ai sintomi soggettivi è migliorato e vi è stato inoltre un miglioramento significativo dei tassi di evaporazione lacrimale durante l'ammiccamento forzato, della colorazione con fluoresceina e rosa bengala, e del punteggio relativo all'ostruzione dell'orifizio delle ghiandole di Meibomio [458].

3.2.3. Trattamenti fisici

Lo scopo di applicare il trattamento fisico alle ghiandole di Meibomio è quello di migliorare e/o ripristinare la funzione delle ghiandole migliorando o rimuovendo l'ostruzione duttale, e permettendo così alle ghiandole di diventare funzionali [459]. L'estrusione fisica per il miglioramento terapeutico del materiale ostruttivo non deve essere confusa con l'estrusione diagnostica, in cui vengono utilizzate forze minime al fine di determinare se la ghiandola sia funzionale [441].

Esistono tre metodi comprovati per il trattamento fisico dell'ostruzione duttale: le compresse calde e i vari dispositivi riscaldanti, che utilizzano il calore per aumentare la temperatura al fine di ammorbidire o preferibilmente liquefare il materiale ostruttivo; la forza fisica, utilizzata per comprimere le ghiandole in modo da estrarre fisicamente il materiale dalla ghiandola ostruita; e il sondaggio intradutale, che introduce un cavo sottile nell'orifizio ostruito per poi utilizzare la forza per espellere il materiale ostruttivo.

3.2.3.1. Estrusione forzata. Vi è una lunga storia che descrive una varietà di metodi per l'estrusione forzata delle ghiandole di Meibomio senza l'applicazione di calore [460 - 462]. Tali metodi includono isolare la palpebra da estrarre tra le dita dell'esaminatore ed esercitare forza schiacciando le palpebre l'una contro l'altra, oppure utilizzare un oggetto rigido sulla superficie interna della palpebra e il pollice o l'indice, o un altro oggetto rigido, sulla palpebra esterna per esercitare forza [460,463]. Tuttavia, una limitazione di tutti questi metodi è il dolore provato dal paziente, che viene ridotto solo minimamente dagli anestetici topici. La quantità di dolore aumenta rapidamente quando la forza di estrusione supera i 0,35 kg per centimetro quadrato (KSC) [464]. La forza massima solitamente tollerabile è di 1,05 KSC, spesso marginale o insufficiente per estrarre materiale ostruttivo [464].

Uno studio ha preso in esame l'efficacia di quattro estrusioni forzate eseguite in ambulatorio nel corso di un periodo di 6 mesi in combinazione con la terapia con compressione calda giornaliera [461]. Il numero di ghiandole estraibili, la qualità della secrezione e lo spessore dello strato lipidico risultavano notevolmente migliorati, e tutti i pazienti riportavano un miglioramento nel comfort e una diminuzione dei sintomi associati alla DED [461].

3.2.3.2. LipiFlow. LipiFlow® (TearScience, Morrisville, NC, USA) è stato progettato per aggirare gli ostacoli legati al trasferimento di calore attraverso il tessuto palpebrale e per evacuare allo stesso tempo il contenuto ghiandolare riscaldando le ghiandole a livelli terapeutici di 42,5 °C [459,465]. In sperimentazioni cliniche randomizzate, controllate e non controllate è stato dimostrato che la procedura singola di 12 minuti con il sistema LipiFlow® è sicura ed efficace per il trattamento della DGM, e che il suo effetto può essere mantenuto [465]. Il primo studio prospettico, in aperto, randomizzato, crossover, multicentrico ha confrontato un trattamento singolo con LipiFlow® alla terapia con compressa calda giornaliera [459]. Il gruppo sottoposto a trattamento con LipiFlow® ha mostrato un significativo miglioramento dei sintomi, della secrezione delle ghiandole di Meibomio e del TBUT a un mese, mentre il gruppo con compresse calde ha mostrato un miglioramento solo nei sintomi. In seguito alla somministrazione del trattamento di crossover, anche il gruppo con compresse calde ha mostrato un miglioramento significativo nella funzione delle ghiandole e nel TBUT.

Più di recente, una sperimentazione clinica prospettica, randomizzata, di crossover, in cieco per l'osservatore, ha confrontato un trattamento singolo con LipiFlow® con un robusto regime di 3 mesi di compresse calde due volte al giorno in combinazione con massaggio e igiene palpebrale [72]. I soggetti sono stati valutati per sei mesi, dimostrando che un trattamento singolo con LipiFlow® rende almeno quanto un rigoroso regime a base di igiene, calore e massaggio due volte al giorno, e che gli effetti del trattamento singolo con LipiFlow® si mantenevano per sei mesi [466]. Una più recente

sperimentazione clinica prospettica, multicentrica, in aperto di 12 mesi ha randomizzato 200 soggetti (400 occhi) e ha riferito che l'effetto di un trattamento singolo con LipiFlow®, con funzionalità delle ghiandole e sintomi dell'occhio secco migliorati, può essere mantenuto fino a 12 mesi [467]. Uno studio osservazionale, a centro singolo, non controllato ha rilevato un miglioramento significativo e prolungato della funzione delle ghiandole di Meibomio e dei sintomi fino a 3 anni dopo un singolo trattamento [468].

3.2.3.3. *Luce pulsata ad alta intensità (IPL)*. La luce pulsata ad alta intensità (IPL) viene utilizzata in dermatologia per distribuire intensi impulsi di luce non coerente, con lunghezza d'onda dai 500 ai 1200 nm, per il trattamento di varie condizioni, tra cui la pigmentazione cutanea, le lesioni solari e l'acne [469]. Un erogatore di luce palmare, controllato con computer, distribuisce la luce appropriata, che viene filtrata per azioni specifiche.

L'IPL era stata segnalata per la prima volta oltre 15 anni fa a livello aneddotico per il trattamento della DGM. Un più recente studio ad occhi appaiati, prospettico, in doppio cieco, controllato con placebo, ha confrontato l'effetto di impulsi multipli di IPL su un occhio mentre l'altro occhio riceveva un trattamento placebo. Il trattamento ha permesso un miglioramento della qualità del film lacrimale e una riduzione dei sintomi [470]. Un'analisi retrospettiva di cartelle cliniche ha dimostrato in maniera indipendente un miglioramento del 77% nella funzionalità delle ghiandole di Meibomio in almeno un occhio e un miglioramento dell'89% nei sintomi dell'occhio secco quando l'IPL veniva utilizzata in combinazione con l'estrusione manuale delle ghiandole di Meibomio [471]. Una revisione di coorte retrospettiva, multicentrica di 100 pazienti affetti da DGM trattati con IPL ha mostrato simili miglioramenti clinici e ha concluso che la terapia con IPL è un trattamento sicuro ed efficace per l'EDE [472].

3.2.3.4. *Sondaggio intraduttale*. Il sondaggio intraduttale delle ghiandole di Meibomio è stato descritto per la prima volta nel 2010 [473]. La pubblicazione iniziale riportava dati provenienti da una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche di 25 pazienti consecutivi che presentavano tutti i segni e i sintomi di DGM ostruttiva. 24 dei 25 pazienti hanno provato sollievo immediato a seguito del sondaggio, e tutti i pazienti hanno provato sollievo dai sintomi a 4 settimane dalla procedura. Cinque pazienti hanno necessitato di una o due sessioni di ripetizione del trattamento. Ai pazienti sottoposti ad un trattamento singolo è stato fatto un follow-up a 11,5 mesi in media dopo il trattamento. Nessuno dei pazienti mostrava sintomi durante l'ultima visita di follow-up [473]. Uno studio prospettico, longitudinale ha eseguito sondaggi su un occhio di 16 individui che mostravano DGM, mentre l'altro occhio veniva utilizzato come controllo. Il tempo di rottura, la visione, il dolore e la fotofobia erano tutti migliorati a una settimana e a 6 mesi dopo il trattamento [474]. Uno studio su tre pazienti affetti da DGM ostruttiva refrattaria ha esaminato la quantità e il cambiamento nella viscosità della secrezione sebacea delle ghiandole di Meibomio dopo il sondaggio. Tutti i pazienti mostravano miglioramenti nei livelli lipidici e nella viscosità, e 2 su 3 mostravano un miglioramento nel TBUT [475]. Uno studio ha inoltre riportato un miglioramento nei sintomi dopo aver eseguito sondaggi in 10 pazienti affetti da rosacea oculare, DGM e malattia della superficie refrattaria alla gestione convenzionale. I sintomi erano migliorati in circa il 50% dei soggetti a 1 e 6 mesi, la doxiciclina veniva sospesa in 9 dei 10 pazienti e tutti i pazienti riferivano di aver ridotto l'utilizzo di lubrificanti oculari [476].

Mentre sono ancora necessarie ulteriori ricerche al riguardo, in particolare in considerazione della natura invasiva della procedura, della possibilità di lesionare un sistema duttale complesso e del piccolo campione di soggetti finora analizzato, i dati riportati suggeriscono che il sondaggio intraduttale può offrire sollievo ai pazienti affetti da DGM che non rispondono al trattamento

convenzionale.

3.2.3.5. *Rimozione tramite sbrigliamento*. Uno dei meccanismi primari che provoca l'ostruzione delle ghiandole di Meibomio è l'ipercheratinizzazione del margine palpebrale e degli orifici duttali [477]. Dal momento che il materiale cheratinizzato si accumula intorno e all'interno dell'orificio, la ghiandola risulta ostruita e la secrezione sebacea non riesce a raggiungere il film lacrimale. Lo sbrigliamento della linea di Marx, che segna la giunzione mucocutanea e il margine palpebrale cheratinizzato, è stato riportato per la prima volta nel 2013 [478]. Si ritiene che tale tecnica funzioni rimuovendo meccanicamente i detriti accumulati e le cellule cheratinizzate dal margine palpebrale al fine di consentire un maggior flusso della secrezione sebacea verso il film lacrimale. Lo studio prospettico, in cieco per lo sperimentatore, effettuato da Korb e colleghi ha incluso un gruppo sperimentale di 16 soggetti e un gruppo di controllo di 12 soggetti, tutti mostrandoti sintomi da occhio secco e cambiamenti visibili alla linea di Marx [478]. La linea di Marx colorata e l'intera larghezza del margine palpebrale inferiore cheratinizzato sono stati sbrigliati nel gruppo sperimentale utilizzando una spatola 'a mazza da golf' in acciaio inossidabile. A un mese dal trattamento sono stati osservati miglioramenti significativi a livello di sintomi nel 22% dei soggetti e a livello di funzione ghiandolare nel 46% dei soggetti [478]. Recentemente è stato pubblicato uno studio pilota prospettico, randomizzato, in aperto e controllato volto a determinare l'effetto dello sbrigliamento palpebrale in soggetti affetti da sindrome di Sjögren [479]. Tutti e 14 i soggetti erano di sesso femminile, di cui sette sono state randomizzate al gruppo di trattamento e sette in funzione di controllo. A un mese dalla rimozione tramite sbrigliamento i soggetti riportavano miglioramento nei sintomi e riduzione della colorazione oculare; inoltre, è stato dimostrato il ristabilimento della funzione ghiandolare [479].

Bisogna tuttavia tenere in considerazione che in entrambi gli studi mancava un trattamento placebo e che le procedure si sono svolte in aperto [478,479]. Sono necessari studi più ampi e disegni di studio ulteriori al fine di confermare i meccanismi di azione in grado di spiegare i risultati positivi finora riportati.

3.3. Anomalie nell'ammiccamento ed esposizione oculare

L'ammiccamento incompleto o l'incapacità di chiudere gli occhi completamente durante il sonno possono provocare l'asciugamento della superficie oculare [480 - 482]; pertanto, nella gestione dei pazienti che presentano segni o sintomi di DED è opportuno prendere in considerazione misure appropriate per risolvere eventuali anomalie legate all'ammiccamento o alla chiusura della palpebra.

Ulteriori dettagli relativi all'impatto dei pattern di ammiccamento e di chiusura oculare anomali sulla DED vengono forniti in TFOS DEWS II - Relazione sulla Patofisiologia [483].

3.3.1. Trattamento per l'esposizione corneale

Gli studi che prendono in esame i trattamenti per qualsiasi forma di chiusura palpebrale insufficiente sono per lo più di livello 3 [481,484 - 487], ed includono valutazioni di integratori lacrimali, unguenti (tipicamente instillati di notte), occhiali a camera umida, protezioni oculari notturne che consentono la chiusura meccanica della palpebra, e tecniche di chiusura temporanea forzata della palpebra tramite bende o cerotti. Esistono metodi alternativi per coloro che non vogliono o che non sono in grado di applicare fisicamente i cerotti sulle palpebre per la notte, come i soggetti interessati da dermatite da contatto o a cui preoccupa la depilazione ciliare iatrogena [481,484]. Tali metodi includono le conchiglie oculari, in modelli e materiali diversi, e l'impiego di sottili pellicole polimeriche (come le buste alimentari in plastica). Evidenze di livello 1 suggeriscono che le pellicole forniscono una migliore protezione alla cornea esposta e causano meno complicanze rispetto ai lubrificanti

[488]. È stato riportato che la chiusura meccanica delle palpebre effettuata per mezzo di vari metodi in popolazioni criticamente affette protegge la cornea esposta allo stesso modo o meglio, e con meno complicanze, dei lubrificanti [488,489]. Tuttavia, sebbene sia universalmente accettato che la chiusura meccanica delle palpebre è obbligatoria nella gestione della cheratopatia da esposizione grave, non esistono studi clinici controllati, prospettici, randomizzati volti a stabilire l'efficacia o la superiorità dei diversi trattamenti.

I casi persistenti o gravi di esposizione corneale possono richiedere una tra le tante procedure chirurgiche disponibili, tra cui l'impianto di pesi nelle palpebre superiori [481,490,491], molle palpebrali, ricostruzione palpebrale o tarsorrafia parziale/totale. Anche le lenti sclerali gas-permeabili rigide possono rappresentare un'opzione nei casi di cheratite da esposizione, come dettagliato nella sezione 3.3.3.2.

3.3.2. Entropion ed ectropion

L'entropion e l'ectropion provocano l'esposizione della superficie oculare, e l'entropion spesso provoca trichiasi concomitante, causando i sintomi dell'occhio secco [492]. La paralisi del nervo facciale provoca ectropion paralitico della palpebra inferiore e la retrazione della palpebra superiore a causa dell'attività ridotta del muscolo orbicolare dell'occhio. Altre cause includono trauma, tumori, chirurgia facciale e lassità palpebrale legata all'età.

La gestione sia dell'entropion che dell'ectropion è di solito di tipo chirurgico, e le tecniche utilizzate includono lo stiramento dei tendini cantali e la rimozione di cicatrice o altra ragione meccanica della malposizione palpebrale [493 - 497]. In uno studio di livello 2 la correzione dell'entropion migliora visione, cheratopatia puntata e TBUT, ma non i punteggi di Schirmer [498]. Un ulteriore studio di livello 2 ha mostrato che la tarsorrafia è una procedura di successo per l'entropion e che favorisce la guarigione epiteliale in occhi gravemente secchi [499].

3.3.3. Lenti a contatto

L'utilizzo di lenti a contatto per la correzione dell'errore di rifrazione negli occhi sani può essere accompagnato da sintomi di secchezza e disagio, e le opzioni per la gestione di tali disagi sono state affrontate in dettaglio altrove [500]. Nonostante vengano associate a secchezza, le lenti a contatto giocano un potenziale ruolo nella gestione della DED. Nell'ambito della relazione originale del TFOS DEWS, l'uso delle lenti a contatto è stato elencato, insieme alla occlusione puntale permanente e alle lacrime di siero, tra le opzioni disponibili per la DED più avanzata [1]. La ragione principale per cui l'utilizzo delle lenti a contatto era stato riservato alla gestione delle forme più gravi di DED è quella di riconoscere che l'OSD e l'utilizzo di lenti a contatto sono entrambi fattori di rischio di cheratite microbica, nonostante il fattore di rischio aggregato non sia noto. Il meccanismo per cui l'utilizzo di lenti a contatto risulta terapeutico deve ancora essere elaborato in dettaglio, ma gli aspetti rilevanti includono la protezione meccanica e la riduzione dell'essiccazione corneale.

La decisione di utilizzare una lente a contatto nella gestione terapeutica della DED deve tener conto dei rischi e dei benefici del singolo caso. Sono emerse segnalazioni di cheratite microbica in pazienti con lenti a contatto durante la gestione dell'OSD [501], inclusi casi di progressione ad endoftalmite [502]. Le lenti a contatto indossate per la DED grave sono spesso utilizzate in modo prolungato; il che è associato ad un aumento del rischio di cheratite microbica rispetto all'utilizzo giornaliero [503 - 506].

La gestione della DED può essere effettuata con lenti morbide o rigide. A seconda della gravità e della natura dell'OSD le lenti a contatto terapeutiche morbide, spesso chiamate lenti per bendaggio, possono essere prescritte per utilizzo a breve termine (giorni) o a

lungo termine (anni), e possono essere pertanto indossate giornalmente o in modo prolungato.

3.3.3.1. *Lenti a contatto terapeutiche morbide (lenti per bendaggio)*. Lo scopo di una lente a contatto è quello di migliorare il comfort oculare e ridurre gli effetti di un ambiente avverso. La disponibilità di materiali per lenti morbide in idrogel silconico, ad elevata trasmissibilità di ossigeno, ha incoraggiato l'applicazione di tali dispositivi per la gestione terapeutica dell'OSD, e vengono comunemente utilizzate in modo prolungato [507].

Le lenti per bendaggio sono considerate un'utile opzione aggiuntiva nella gestione di una varietà di patologie della superficie oculare, tra cui l'erosione corneale ricorrente [508], l'abrasione corneale [509], la cheratopatia bollosa [510] e a seguito di chirurgia corneale [511 - 514]. È stato suggerito che le lenti per bendaggio possono stabilizzare il film lacrimale ed aiutare nel ripristino del ricambio delle cellule epiteliali [515], oltre ad aiutare potenzialmente nella gestione del dolore corneale isolando i nervi corneali sensibilizzati dalla stimolazione ambientale [516,517]. Non è stato chiarito il meccanismo esatto attraverso il quale una lente per bendaggio morbida allevia il dolore, ma esso coinvolge probabilmente la protezione diretta dei nocicettori sulla superficie oculare o il sostegno alla struttura cellulare e agli elementi della matrice extracellulare che rivestono un ruolo protettivo. Un effetto protettivo può emergere dalla prevenzione dell'asciugamento o del raffreddamento della superficie oculare, o dalla protezione dei nocicettori della superficie oculare da traumi che coinvolgono palpebra e congiuntiva tarsale, ad esempio nelle malattie cicatrizzanti. L'utilizzo di lenti per bendaggio morbide per la DED è supportato da evidenze di livello 3 in base alle quali il sollievo dal dolore può essere ottenuto con lenti a contatto morbide in malattie corneali diverse dalla DED [518], ad esempio in presenza di dolore nocicettivo a seguito di trauma ed intervento chirurgico [519].

Ad oggi la letteratura relativa all'applicazione specifica di lenti per bendaggio nella gestione della DED è relativamente carente. Un recente studio prospettico e randomizzato (livello 1) di 40 soggetti affetti da sindrome di Sjögren, che ha confrontato l'efficacia delle lenti per bendaggio al siero autologo, concludeva che le lenti a contatto in idrogel silconico (indossate come lenti per bendaggio) sono efficaci nella gestione della DED associata alla sindrome di Sjögren [223]. Dopo sei settimane, i soggetti dotati di lenti per bendaggio mostravano un significativo miglioramento nella migliore acuità visiva corretta (che è rimasta stabile fino a sei settimane dopo l'interruzione dell'utilizzo delle lenti a contatto) e punteggi OSDI significativamente migliorati rispetto ai soggetti trattati con siero autologo. Entrambi i gruppi di intervento mostravano inoltre miglioramenti relativi al punteggio della qualità della vita, al tempo di rottura lacrimale e alla colorazione corneale rispetto al basale; in entrambi i gruppi non sono stati osservati eventi avversi. Inoltre, in uno studio di livello 2 che ha coinvolto sette pazienti affetti da GVHD e DED da moderata a grave, si è riscontrato che l'utilizzo di lenti in idrogel silconico, indossate continuamente per sette notti nel corso di un mese, riduce i sintomi dell'occhio secco e migliora l'acuità visiva rispetto al pre-trattamento [515].

Il trattamento tempestivo di eventuali epiteliopatie corneali è considerato importante per ridurre al minimo il rischio di sviluppare dolore cronico; una volta centralizzato il dolore neuropatico, una lente per bendaggio, che potrebbe ridurre la segnalazione periferica, può risultare insufficiente nella riduzione dei sintomi [516].

3.3.3.2. *Lenti sclerali gas-permeabili rigide*. Sta crescendo la consapevolezza che l'utilizzo giornaliero di lenti sclerali gas-permeabili rigide può svolgere un ruolo importante nella gestione della DED da moderata a grave, probabilmente a causa del fatto che

queste sono in grado di fornire un deposito per lacrime tra la lente e la superficie oculare. L'utilizzo di lenti sclerali è stato studiato per altre condizioni, quali GVHD cronica [520 - 522] e la sindrome di Stevens-Johnson [523]. L'utilizzo di lenti sclerali come dispositivo protesico in una serie di pazienti, inclusi quelli affetti da OSD, è stato riportato per la prima volta negli Stati Uniti nel 1990 [524], mentre altre segnalazioni analoghe emergevano in tutto il mondo durante lo stesso decennio [525,526]. Una casistica (con evidenze di livello 3) ha descritto l'applicazione a lungo termine di lenti a contatto sclerali in alternativa alla tarsorrafia in tre pazienti che avevano sviluppato lagoftalmia unilaterale e anestesia corneale secondaria a paralisi del nervo facciale in seguito ad operazione chirurgica [527]. Era stato riferito che la modalità della lente sclerale forniva una protezione efficace alla superficie oculare e ottimizava la funzione visiva in tali pazienti. L'utilizzo di lenti sclerali per l'OSD è stato riferito più diffusamente in varie revisioni [528 - 530].

Studi clinici recenti hanno riferito una buona riuscita nella gestione della DED per mezzo di lenti sclerali, lenti mini-sclerali e PROSE (sostituzione protesica dell'ecosistema della superficie oculare) [520,522,527,531 - 538].

4. Terapia antinfiammatoria

4.1. Glucocorticoidi topici

I corticosteroidi vengono utilizzati con successo nel trattamento di una vasta gamma di malattie infiammatorie, tra cui la DED.

4.1.1. Ricerca di base

Lo stress da essiccazione può provocare lesioni sulla superficie oculare e generare risposte immunitarie innate e adattative. Tali cascate infiammatorie possono causare ulteriori lesioni della superficie oculare e lo sviluppo di un ciclo infiammatorio perpetuo. L'infiammazione può causare inoltre alterazioni alla neurobiologia della superficie oculare, come descritto in TFOS DEWS II - Relazione su Dolore e Sensazione [539].

Gli steroidi si sono rivelati utili nella modulazione del dolore neurale, e ciò potrebbe essere utile per la gestione del dolore neuropatico, ma tale modulazione non è stata valutata negli occhi [540]. Risulta evidente, grazie a numerosi studi sperimentali su modelli animali, che i corticosteroidi topici sono efficaci nel rompere il circolo vizioso delle risposte immunitarie nella DED. Il trattamento con metilprednisolone (1%) topico ha soppresso la MMP-9, l'espressione delle citochine infiammatorie e l'attivazione delle proteine chinasi attivate da mitogeno nell'epitelio corneale dell'occhio secco murino sperimentale. Conseguentemente è diminuita la desquamazione delle cellule epiteliali corneali apicali ed è stata mantenuta l'integrità delle strette giunzioni epiteliali corneali [541,542]. Nella DED indotta con iniezione di tossina botulinica B all'interno della ghiandola lacrimale in un modello di topo, il fluorometolone allo 0,1% topico, da solo o in combinazione con ciclosporina A, è stato in grado di ripristinare parzialmente la produzione lacrimale e di migliorare significativamente la superficie oculare [543]. Studi murini hanno esplorato nuovi agenti terapeutici per la DED. Uno studio ha mostrato una significativa diminuzione osservata nella colorazione corneale con fluoresceina in seguito a trattamento topico con metilprednisolone all'1%, con l'antagonista del recettore dell'interleuchina (IL)-1 al 5% e con ciclosporina A allo 0,05% [544]. Sono state inoltre dimostrate una diminuzione significativa del numero di cellule CD11b⁺ corneali centrali, la crescita linfatica corneale e l'espressione di IL-1 β corneale a seguito di trattamento con l'antagonista del recettore di IL-1 e con il metilprednisolone, che non erano stati osservati dopo il trattamento con veicolo [544].

Come bersaglio terapeutico per la DED possono essere anche utilizzati gli agonisti selettivi del recettore dei glucocorticoidi. Nel modello di coniglio di occhio secco indotto da atropina gli agonisti selettivi del recettore dei glucocorticoidi e il desametasone allo 0,1% si sono dimostrati ampiamente efficaci, ed hanno mantenuto il volume e il tempo di rottura lacrimali [545]. Entrambi gli agenti non hanno mostrato effetti sulla pressione intraoculare (IOP) o sul peso corporeo, mentre il desametasone ha significativamente aumentato la IOP e ha inibito l'aumento del peso corporeo a causa di perdita muscolare [545]. Inoltre, l'inibizione selettiva del recettore di cicloossigenasi-2/eicosanoidi-prostanoidi (recettore di COX-2/EP) viene suggerita come obiettivo terapeutico in un modello murino di DED [546]. Gli inibitori topici del recettore di COX-2/EP riducono il numero di cellule CCR7⁺CD11b⁺ sulla superficie oculare con l'inibizione dello homing cellulare dei linfonodi e la soppressione delle risposte immunitarie provocate da Th17. La perdita di cellule mucipare calcificiformi congiuntivali causata dall'occhio secco è stata invertita e l'erosione corneale migliorata da tutti i trattamenti topici [546].

4.1.2. Studi clinici

Al fine di modulare l'infiammazione del segmento anteriore si possono utilizzare un certo numero di preparati corticosteroidi topici, e studi multipli hanno mostrato il valore clinico del loro utilizzo nel breve termine per la gestione della DED. Sono state pubblicate diverse RCT che hanno preso in esame il valore dell'utilizzo di diverse formulazioni di corticosteroidi nella gestione della DED (Tabella 8) [547 - 557].

Di recente interesse è che anche l'imaging (piuttosto che le valutazioni cliniche tipicamente associate alla valutazione dell'occhio secco) può essere prezioso nello stabilire il potenziale predittivo per la gestione della DED con corticosteroidi topici [555,558].

4.1.3. Complicanze

Sebbene sembri che i corticosteroidi topici possano rivelarsi preziosi nella gestione della DED, il loro utilizzo nel lungo termine non è privo di rischi di complicanze. Tra queste figurano l'ipertensione oculare, la cataratta e le infezioni opportunistiche, anche dopo brevi periodi di utilizzo [547]. Per i pazienti con malattia da moderata a grave, non controllata con altre terapie, la terapia pulsata ripetuta nel breve termine con corticosteroidi può rappresentare un approccio alternativo. Cinquantatré pazienti affetti da sindrome di Sjögren sono stati trattati con metilprednisolone all'1% topico, senza conservanti, 4 volte al giorno per 2 settimane, e successivamente rivalutati, e il farmaco è stato diminuito fino a quando i pazienti non mostravano più alcuna colorazione corneale con fluoresceina o sintomi [559]. I pazienti, per la maggior parte, sono rimasti liberi da malattia per un periodo relativamente lungo (57 settimane) dopo la prima terapia pulsata, mentre 11 individui (21%) hanno sperimentato una recidiva di sintomi o segni. Dopo la seconda terapia pulsata è stato osservato un periodo libero da malattia di 72 settimane, e solo l'1,9% dei pazienti ha avuto una recidiva. Non sono state riscontrate complicanze gravi (come aumento dell'IOP o la formazione di cataratte) durante l'intero periodo di follow-up [559].

Può essere preso in considerazione anche l'impiego di steroidi topici, come il fluorometolone e il loteprednolone, che hanno una minore probabilità di aumentare l'IOP e indurre la formazione di cataratte [560 - 562]. Tuttavia, è stato riferito che anche il fluorometolone causa cataratte dopo un periodo di 4 mesi di applicazione continuativa [563].

Tabella 8

Studi di livello 1 e 2 su corticosteroidi topici per la gestione della malattia dell'occhio secco.

Autore	Gruppo soggetti/farmaco	N	Durata del trattamento	Benefici riportati	Commenti
Marsh & Pflugfelder, 1999 [547]	SS. Metilprednisolone all'1% senza conservanti	21	2 settimane	Miglioramento di sintomi, colorazione corneale, cheratite filamentosa	Casistiche retrospettive. Il trattamento prolungato fino a 6 mesi ha portato ad un aumento di IOP e cataratte
Sainz de la Maza Serra et al., 2000 [548]	SS. Metilprednisolone all'1% senza conservanti	15	2 mesi	Miglioramento di sintomi, colorazione corneale	Prospettico. 15 soggetti trattati con tappi puntali dopo corticosteroide. Anche altri 15 soggetti trattati solo con tappi lacrimali.
Avunduk et al., 2003 [549]	CCS con o senza SS. 3 gruppi: Solo ATS; ATS più CANS (flurbiprofene); ATS più corticosteroide topico (FML allo 0,1%)	32	1 mese	Il gruppo ATS più corticosteroide presentava sintomi migliorati, CFS e colorazione con rosa bengala ridotte, aspetto migliorato delle cellule mucipare calcificanti e riduzione delle cellule infiammatorie	RCT prospettica, in singolo cieco
Pflugfelder et al., 2004 [550]	CCS. Loteprednol etabonato al 0,5% vs veicolo	64	1 mese	Miglioramento di sintomi e iperemia in soggetti più gravi	RCT prospettica, in doppio cieco, controllata con placebo. Nessun aumento in IOP rispetto a placebo
Lee et al., 2006 [551]	CCS. Collirio con prednisolone allo 0,1% in un occhio e collirio con HA allo 0,1% nell'altro	41	1 mese	Miglioramento di sintomi, livelli di NGF e punteggi della citologia ad impressione solo in occhi trattati con prednisolone	RCT prospettica, in doppio cieco
Yang et al., 2006 [552]	CCS. FML allo 0,1%	30	1 mese	Miglioramento di sintomi, CFS, punteggio di Schirmer, tempo di rottura del fil lacrimale, iperemia congiuntivale	Prospettico, in aperto
Jonisch et al., 2010 [553]	OSD. Desametasone allo 0,01% (senza conservanti)	31	3 mesi	Il 65% riportava risoluzione moderata o completa dei sintomi, il 22% presentava un lieve miglioramento e il 13% non ha visto cambiamenti nei sintomi. Nessun aumento rilevante dell'IOP.	Revisione retrospettiva delle cartelle cliniche
Sheppard et al., 2014 [554]	EDE da lieve a moderata. Loteprednol etabonato (LE) o ATS prima dell'inizio della terapia topica con ciclosporina A (CsA)	61	6 settimane	LE pre-trattamento ha ridotto significativamente il dolore puntorio da CsA. Entrambi i gruppi mostravano punteggi dell'OSDI significativamente migliorati, mentre LE mostrava un miglioramento ulteriore dell'OSDI. Entrambe le strategie di pre-trattamento miglioravano sintomi, punteggi di Schirmer, CFS, colorazione con lissamina ed uso aggiuntivo di ATS.	Prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli
Kheirkhah et al., 2015 [555]	CCS a causa di DGM. 3 gruppi: Solo ATS; loteprednol etabonato allo 0,5%; loteprednol etabonato allo 0,5% + tobramicina allo 0,3%	60	1 mese	I soggetti trattati con solo ATS o loteprednol, e con fibra nervosa sottobasale con basale vicino al normale, mostravano un significativo miglioramento di sintomi e CFS	RCT prospettica, in doppio cieco
Lin & Gong, 2015 [556]	SS. FML allo 0,1% e HA allo 0,1% vs CsA allo 0,5% e HA allo 0,1%	40	2 mesi	Miglioramento di sintomi, CFS, iperemia congiuntivale, GCD, TBUT (FML > CsA)	RCT prospettica a gruppi paralleli
Pinto-Fraga et al., 2016 [557]	CCS. FML allo 0,1% vs ATS con PVA	41	21 giorni	I soggetti trattati con FML mantenevano la condizione della superficie oculare in seguito a esposizione ad ambiente avverso; quelli trattati con lacrime con PVA presentavano notevole compromissione nella colorazione corneale e congiuntivale ed iperemia	RCT prospettica, in doppio cieco, controllata con placebo. Includeva 2 ore di esposizione ad ambiente avverso

ATS: soluzione di lacrime artificiali; CANS: collirio antinfiammatorio non steroideo; CCS: cheratocongiuntivite secca; CFS: colorazione corneale con fluoresceina; CsA: ciclosporina A; DGM: disfunzione della ghiandola di Meibomio; FML: fluorometolone; GCD: densità delle cellule mucipare calcificanti; HA: acido ialuronico; IOP: pressione intraoculare; N: numero dei soggetti; NGF: fattore di crescita nervoso; OSD: malattia della superficie oculare; OSDI: indice della malattia della superficie oculare; PVA: alcool polivinilico; SS: sindrome di Sjögren; TBUT: tempo di rottura del film lacrimale.

Un recente studio di sicurezza retrospettivo, che elenca 77 studi pubblicati, ha concluso che il trattamento topico con loteprednol etabonato ha un effetto minimo sull'IOP quando utilizzato nel trattamento di un'ampia gamma di disturbi della superficie oculare e di disturbi infiammatori intraoculari, quali allergie oculari, DED, uveite anteriore, cheratoplastica penetrante, cheratoplastica endoteliale, e dolore postoperatorio ed infiammazione a seguito di procedura chirurgica oculare [564].

4.1.4. Pre-trattamento con steroidi

In una RCT prospettica, in doppio cieco, multicentrica, la terapia con loteprednol allo 0,5%, due settimane prima dell'inizio della terapia con ciclosporina allo 0,05% topica a lungo termine, ha fornito un miglioramento più rapido in punteggio di Schirmer, colorazione

corneale con fluoresceina, colorazione con verde di lissamina e nei sintomi rispetto alla sola ciclosporina topica o alle sole lacrime artificiali [554]. La terapia di induzione con loteprednol etabonato ha significativamente diminuito l'incidenza del dolore puntorio e dell'interruzione della terapia con ciclosporina topica [554]. Allo stesso modo, il trattamento con metilprednisolone all'1% topico e ciclosporina per un periodo iniziale di tre settimane ha fornito un rapido sollievo dei sintomi e un miglioramento nei segni oculari rispetto alla sola ciclosporina topica [565].

4.1.5. Opzioni prive di conservanti

È ora generalmente accettato che l'utilizzo di conservanti nella DED è dannoso per la superficie oculare [98,566,567], e sta pertanto crescendo l'impiego di steroidi topici senza conservanti. In uno studio caso-controllo randomizzato a gruppi paralleli, l'efficacia di HA allo

0,1% e fluorometolone allo 0,1% in combinazione con ciclosporina allo 0,05% senza conservanti è stata confrontata con l'efficacia di HA allo 0,1% con conservanti e fluorometolone allo 0,1% in combinazione con ciclosporina allo 0,05% nel trattamento della DED [118]. I colliri senza conservanti miglioravano i sintomi soggettivi, TBUT, il punteggio di Schirmer e i risultati della citologia ad impressione più del collirio con conservanti [118]. Allo stesso modo, una revisione retrospettiva di 31 pazienti trattati con desametasone topico senza conservanti allo 0,01% ha mostrato un significativo miglioramento soggettivo nei sintomi dell'84% dei soggetti affetti da irritazione cronica e/o lacerazione della superficie oculare, refrattari a vari steroidi topici con conservanti, tra cui loteprednolo allo 0,2%, fluorometolone allo 0,1% e prednisolone allo 1% [553]. Ulteriori dettagli su questo argomento vengono trattati in TFOS DEWS II - Relazione sull'Occhio Secco Iatrogeno [102].

4.1.6. Steroidi sessuali

Una considerevole quantità di scienza di base e di ricerca clinica ha preso in esame i ruoli svolti dagli steroidi sessuali (androgeni, estrogeni e progestine) nella regolazione dei tessuti della superficie oculare e degli annessi. Studi clinici hanno anche esplorato l'efficacia di tali ormoni nel trattamento della DED. Tali informazioni vengono dettagliate in TFOS DEWS II - Relazione su Sesso, Genere e Ormoni [353].

4.2. Immunomodulatori non glucocorticoidi

Con l'eccezione della ciclosporina, sono stati effettuati relativamente pochi studi clinici che utilizzano farmaci immunomodulanti in soggetti affetti da DED; tuttavia, la dimostrazione della loro efficacia all'interno di tale gruppo terapeutico offre indizi potenzialmente importanti circa la patogenesi della malattia, e può stimolare ulteriori ricerche che, a loro volta, potrebbero portare allo sviluppo commerciale di composti che potrebbero offrire benefici dimostrabili per i pazienti.

4.2.1. Ciclosporina A

La relazione del TFOS DEWS iniziale ha rilevato l'importanza dell'infiammazione della superficie oculare non solo nello sviluppo, ma anche come effetto a valle e come propagatore, della DED, e ha esaminato una varietà di terapie che funzionano, almeno in parte, attraverso meccanismi di azione antinfiammatori [1].

La ciclosporina è intesa come un farmaco immunomodulante con

proprietà antinfiammatorie, oltre a possedere altri effetti rilevanti per la gestione della DED [568 - 570]. La ciclosporina è un antimetabolita fungino che inibisce l'attivazione di IL-2 da parte dei linfociti [570]. Viene usata sistematicamente come trattamento anti-rigetto nei pazienti con trapianti di organi [571,572] e nelle malattie autoimmuni [573,574], nonché topicamente nel trattamento della disfunzione allergica e atopica delle cellule staminali limbari, e nella malattia infiammatoria oculare autoimmune [575 - 578]. La ciclosporina è stata approvata dalla FDA per il trattamento della DED da moderata a grave nel 2003 sulla base del miglioramento nella produzione lacrimale misurato tramite test di Schirmer nel 15% dei pazienti, rispetto al 5% dei controlli trattati con veicolo. Il trattamento con ciclosporina riduce molti marcatori dell'infiammazione [579,580] e riduce inoltre l'osmolarità lacrimale elevata [63]. La ciclosporina possiede inoltre effetti anti-apoptotici rilevanti per la nota inversione del normale rapporto cellule epiteliali/leucociti nella DED [581,582], un effetto non prodotto dal trattamento con corticosteroidi [583 - 585]. Inoltre, è stato riportato che il trattamento con ciclosporina si traduce in un recupero della densità ridotta delle cellule mucipare calciformi nella congiuntiva dei soggetti affetti da DED [586,587].

Sono stati pubblicati un certo numero di studi di livello 1 [588 - 591] e livello 2 [592,593] (Tabella 9) e diverse meta-analisi [594 - 597] (Tabella 10) a supporto dell'efficacia della ciclosporina nella gestione della DED. Tuttavia, le misure degli esiti (sia sintomi che segni) e le scale di valutazione differiscono sostanzialmente in tali studi; una situazione che rende complicato il confronto del materiale pubblicato. Ciononostante, considerato nella sua totalità, il materiale offre forti evidenze di livello 1 a sostegno dell'utilizzo della ciclosporina topica nel trattamento della DED. Tuttavia, vi sono una serie di eccezioni e riserve. È importante notare che la ciclosporina A è risultata inefficace nel trattamento della DED causata da procedure chirurgiche, impiego di lenti a contatto e nella orbitopatia tiroidea; ha inoltre dimostrato un miglioramento delle lesioni della superficie oculare solo nel 53% (9/17) delle sperimentazioni cliniche randomizzate [595].

Studi sulla qualità della vita hanno concluso che la ciclosporina topica è economicamente conveniente per il trattamento della DED rispetto all'impiego dei lubrificanti oculari [598]. Uno studio di livello 1 ha anche riferito il valore aggiunto della terapia topica con ciclosporina nei pazienti muniti di tappi lacrimali [306]. Un numero minore di studi ha fatto una distinzione tra i pazienti con ADDE e quelli con EDE, ma diversi studi di livello 1 [599 - 602] (Tabella 11) hanno riportato risultati positivi (ancora una volta, con misure degli esiti e con scale diverse) a seguito di trattamento con ciclosporina per DED evaporativo/DGM.

Tabella 9
Studi di livello 1 e 2 sulla ciclosporina topica per la gestione della malattia dell'occhio secco.

Autore	Gruppo soggetti	N	Durata del trattamento (mesi)	Benefici riportati	Commenti
Studi di livello 1					
Baiza-Duran et al., 2010 [588]	DED da moderata a grave (ispanici)	183	3,5	Miglioramento di secchezza, lacrimazione, FBS, TBUT, colorazione corneale, punteggio di Schirmer	Soluzione acquosa allo 0,1% e 0,05%
Chen et al., 2010 [589]	DED da moderata a grave (cinesi)	233	2	Miglioramento di secchezza, FBS, colorazione corneale, punteggio di Schirmer	Formulazione dell'emulsione con BAK
Su et al., 2011 [590]	DED da lieve a grave	100	6	Miglioramento di OSDI, TBUT, colorazione corneale, colorazione congiuntivale, punteggio di Schirmer	Dosaggio una volta al giorno vs due volte al giorno
Deveci et al., 2014 [591]	SS	26	1	Miglioramento di dolore, bruciore, TBUT, punteggio di Schirmer	
Level 2 studies					
Salib et al., 2006 [592]	DED a seguito di LASIK	42	3	Punteggio di Schirmer migliorato	
Perry et al., 2008 [593]	DED lieve, moderata e grave	158	3	Miglioramento di OSDI, TBUT, punteggio di Schirmer, colorazione corneale, colorazione congiuntivale	

BAK: cloruro di benzalconio; DED: malattia dell'occhio secco; FBS: sensazione di corpo estraneo; LASIK: cheratomileusi laser in situ; N: numero dei soggetti; OSDI: indice della malattia della superficie oculare; SS: sindrome di Sjögren; TBUT: tempo di rottura del film lacrimale.

Tabella 10

Meta-analisi pubblicate sulla ciclosporina topica per la gestione della malattia dell'occhio secco.

Autore	N. revisioni/pt. n. totale	Beneficio nei sintomi	Beneficio nei segni	Commenti
Alves et al., 2013 [594]	6 studi/1514	In tutti gli studi	In tutti gli studi	
Sacchetti et al., 2014 [595]	18 studi/2479	Sintomi migliorati nel 100% degli studi,	Miglioramento del punteggio di Schirmer nel 72%, colorazione corneale nel 53%, TBUT nel 47%	Grande eterogeneità nelle scale di valutazione, durata del trattamento
Zhou et al., 2014 [596]	12 studi/1660	OSDI migliorato	Miglioramento del punteggio di Schirmer con anestesia, TBUT	
Wan et al., 2015 [597]	12 studi/1367		Miglioramento di OSDI, TBUT, colorazione corneale, punteggio di Schirmer senza anestesia, GCD	

DED: malattia dell'occhio secco; GCD: densità delle cellule mucipare calciformi; OSDI: indice della malattia della superficie oculare; TBUT: tempo di rottura del film lacrimale.

Il trattamento dei pazienti affetti da DED con ciclosporina topica deve essere continuato per periodi di tempo prolungati, come dimostrato dalla rarità di una 'cura' clinica (assenza di sintomi a seguito di interruzione del farmaco) [603]. La scarsa solubilità in acqua della ciclosporina ne rende difficile la formulazione in collirio oculare topico. È stata recentemente pubblicata in Europa una nuova formulazione di ciclosporina allo 0,1% in una emulsione cationica monodose senza conservanti [604]. La formulazione del principio attivo è risultata superiore al veicolo per il cambiamento della colorazione corneale con fluoresceina rispetto al basale e per la riduzione di infiammazioni, come dimostrato dalla risposta dell'antigene leucocitario umano-DR (HLA-DR) nel corso di 6 mesi, ma non è stato rilevato alcun cambiamento nei sintomi tramite OSDI nel corso del tempo, e il 29% dei soggetti provava ancora disagio durante l'instillazione rispetto al 9% dei soggetti che utilizzavano il veicolo [604].

4.2.2. Tacrolimus

Il tacrolimus, un macrolide prodotto da *Streptomyces tsukubaensis*, è stato scoperto nel 1984 in Giappone durante la ricerca di nuovi agenti immunosoppressori e chemioterapici per il cancro. Come la ciclosporina, esso blocca l'attività dei linfociti T, ma il suo potenziale immunosoppressivo è superiore a quello della ciclosporina [605].

In uno studio prospettico, in aperto, con 14 pazienti affetti da GVHD con DED grave e intolleranza alla ciclosporina topica, ai pazienti era stata data indicazione di instillare il tacrolimus allo 0,03% topico una volta al giorno per tre mesi [606]. I sintomi e i segni dell'occhio secco erano migliorati significativamente con il tacrolimus, e gli autori concludevano che il tacrolimus allo 0,03% topico può rappresentare una valida alternativa per i pazienti con intolleranza alla ciclosporina topica o in pazienti in cui la risposta alla ciclosporina topica è scarsa. In uno studio prospettico, in doppio cieco sul tacrolimus allo 0,03% topico instillato due volte al giorno in 24 pazienti affetti da occhio secco associato a sindrome di Sjögren, i punteggi medi della colorazione corneale con fluoresceina e con rosa bengala erano migliorati statisticamente dopo sette giorni di

trattamento e avevano continuato a migliorare nel corso di 90 giorni [607]. I valori di Schirmer e TBUT rimanevano invariati fino a 21 giorni dopo il trattamento, ma mostravano un miglioramento dopo 28 giorni di trattamento rispetto al basale.

4.2.3. Farmaci antinfiammatori non steroidei

Una varietà di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono stati utilizzati per il trattamento della DED, tra cui il pranoprofene allo 0,1% [608], diclofenac allo 0,1% [609,610], ketorolac allo 0,4% [611] e la indometacina allo 0,1% [610]. L'effetto osmoprotettivo di diversi FANS è stato valutato da Sawazaki et al. in un modello di ratto [612]. Il diclofenac è stato in grado di sopprimere l'apoptosi indotta da iperosmolarità e l'arresto della crescita cellulare. Al contrario, il bromfenac non ha esercitato tale azione protettiva.

Studi clinici hanno mostrato che l'impiego di FANS è seguito da una riduzione del disagio oculare nei pazienti affetti da DED [613]. Tuttavia, sono state pubblicate relazioni sporadiche di casi di fusione corneale in individui affetti da DED grave [614]. Fino ad ora, la maggior parte degli studi pubblicati che trattano di FANS nella DED hanno una durata non superiore a 1 mese [608,611,613], nonostante la DED sia una malattia cronica. È stato studiato l'effetto del trattamento con FANS sulla sensibilità corneale nei soggetti normali e nei pazienti affetti da DED. I risultati di tali studi sembrano dimostrare che alcuni FANS, in particolare il diclofenac, hanno l'effetto di ridurre la sensibilità corneale sia nei soggetti normali che nei soggetti affetti da occhio secco [615]. Pertanto, è stato suggerito che i FANS devono essere utilizzati con cautela nei pazienti affetti da sindrome di Sjögren [610,616].

In una sperimentazione clinica prospettica, randomizzata, in singolo cieco, su 32 pazienti affetti da CCS, con o senza sindrome di Sjögren, Avunduk et al. hanno preso in esame gli eventuali effetti terapeutici dei colliri antinfiammatori (corticosteroidi e FANS) [549]. I soggetti randomizzati a ricevere lacrime artificiali più collirio corticosteroidico topico presentavano punteggi relativi alla gravità dei sintomi significativamente più bassi, minore colorazione corneale con fluoresceina e con rosa bengala, e meno cellule positive ad HLA-DR nei giorni 15 e 30 rispetto ai soggetti nei gruppi di controllo. Gli autori

Tabella 11

Studi di livello 1 sul trattamento topico con ciclosporina per la gestione dell'occhio secco evaporativo/difunzione della ghiandola di Meibomio.

Autore	N	Durata del trattamento (mesi)	Beneficio nei sintomi	Beneficio nei segni
Perry et al., 2006 [599]	33	3		Infiammazione palpebrale, inclusioni GM
Rubin et al., 2006 [600]	30	3	Offuscamento della vista, bruciore, prurito	Punteggio di Schirmer, TBUT, qualità della secrezione
Schechter et al., 2009 [601]	37	3	OSDI	TBUT, punteggio di Schirmer, colorazione corneale
Prabhasawat et al., 2013 [602]	70	3	OSDI	TBUT, infiammazione palpebrale, espressibilità GM

GM: ghiandole di Meibomio; N: numero dei soggetti; OSDI: indice della malattia della superficie oculare; TBUT: tempo di rottura del film lacrimale.

concludevano che i corticosteroidi topici, ma non i FANS topici, avevano avuto un effetto benefico sui sintomi e i segni della DED da moderata a grave [549].

4.2.4. Agenti biologici

4.2.4.1. *Lubrificina*. La lubrificina (proteoglicano-4) è una glicoproteina lubrificante simile alla mucina che venne identificata per la prima volta nel liquido sinoviale [617]. Più di recente, la lubrificina è stata scoperta sulla superficie oculare e nelle ghiandole di Meibomio [618]. Si tratta un lubrificante limite molto efficace che riduce l'attrito, sia su superfici sintetiche che tissutali, funziona sinergicamente con l'HA [619 - 621] e possiede proprietà antinfiammatorie [622 - 624]. È stato dimostrato che la lubrificina riduce l'attrito e previene lo stress da taglio sull'interfaccia cornea-palpebra, mentre la carenza di lubrificina determina un aumento dello stress da taglio e della colorazione corneale [618]. Recentemente, lubrificina umana ricombinante intera è stata prodotta e caratterizzata *in vitro* [625].

Al momento non sono disponibili in commercio lubrificanti a base di lubrificina. Un recente studio a gruppi paralleli, randomizzato, in doppio cieco, di due settimane su 39 soggetti affetti da DED moderata, ha messo a confronto una formulazione topica di lubrificina umana ricombinante con un collirio con HA allo 0,18% [626]. Si è constatato che la lubrificina umana ricombinante offre un miglioramento significativo sia nei segni che nei sintomi della DED rispetto all'HA, con notevoli miglioramenti in numerose variabili cliniche, tra cui TBUT, colorazione corneale con fluoresceina e rossore congiuntivale e palpebrale.

4.2.4.2. *Fattore di crescita nervoso umano ricombinante (RH-NGF)*. L'NGF è coinvolto nella regolazione di crescita, proliferazione e sopravvivenza dei neuroni, e si trova naturalmente nelle lacrime [627 - 629]. È stato riportato che l'NGF ha effetti trofici sulla superficie oculare attraverso l'attivazione del recettore tropomiosina chinasi A (TrkA) e del recettore della neurotrofina p75 [630]. NGF e TrkA sono espressi in tutta la superficie oculare, comprese le cellule epiteliali corneali e i neuroni sensoriali [631,632].

L'applicazione topica di NGF può migliorare le caratteristiche funzionali e di produzione del film lacrimale, migliorando la sensibilità corneale e con un miglioramento altresì dei segni della superficie oculare in cani con occhio secco indotto chirurgicamente [633]. Negli esseri umani sono stati osservati inoltre miglioramenti in sensibilità corneale, produzione del film lacrimale ed acuità visiva a seguito di somministrazione topica di collirio con NGF di derivazione murina (ad una concentrazione di 200 µg/ml ogni 2 ore per 2 giorni, seguita da una goccia sei volte al giorno fino a guarigione dell'ulcera) [634]. Uno studio su conigli ha mostrato che alcuni di tali miglioramenti possono essere dovuti alla rigenerazione nervosa. Questo studio ha mostrato che l'NGF topico accelerava il recupero del plesso nervoso sottobasale a seguito di chirurgia LASIK [635].

Il tavilermide (MIM-D3) è un peptidomimetico di NGF a basso peso molecolare che aumenta il fluido lacrimale ed altri fluidi simili alla mucina, e che riduce la colorazione corneale con fluoresceina in un modello di ratto di occhio secco [14,636]. In una sperimentazione clinica randomizzata di fase 2 per studiare l'effetto di MIM-D3 topico in pazienti affetti da DED successivamente a esposizione ad una camera ad ambiente avverso controllato al fine di esacerbare la gravità dell'occhio secco, MIM-D3 all'1% riduceva la colorazione corneale con fluoresceina e la colorazione congiuntivale con verde di lissamina dopo 28 giorni di trattamento rispetto al placebo [637]. Allo stesso modo, MIM-D3 al 5% riduceva i sintomi della secchezza oculare rispetto al placebo. Nei pazienti con i sintomi più gravi, entrambe le concentrazioni di MIM-D3 all'1% e al 5% mostravano una riduzione significativa dei sintomi rispetto al placebo [637]. Tuttavia, va notato che la sperimentazione clinica su MIM-D3 non ha soddisfatto gli endpoint primari prespecificati rispetto alla colorazione corneale con

fluoresceina totale e al punteggio relativo ai sintomi peggiori [637].

4.2.4.3. *Gene/proteina 6 stimolato dal fattore di necrosi tumorale-α (TSG-6)*. Le cellule staminali/stromali mesenchimali (MSC) sopprimono l'infiammazione nei modelli animali di infarto miocardico, lesione corneale e peritonite [638 - 640]. È stato suggerito che le MSC riducono l'infiammazione attraverso la secrezione del gene/proteina 6 stimolato dal fattore di necrosi tumorale (TNF)-α (TSG-6), che ha mostrato effetti terapeutici nei modelli sperimentali di infiammazione corneale [641 - 643]. In uno studio che ha preso in esame l'effetto di TSG-6 in modelli murini di occhio secco e di sindrome di Sjögren, l'applicazione topica di TSG-6 migliorava la produzione lacrimale, riduceva la colorazione corneale con fluoresceina ed aumentava la densità delle cellule mucipare calciformi rispetto ai controlli trattati con soluzione tampone fosfato [644]. Inoltre, TSG-6 riduceva i livelli di IL-2, interferone gamma (IFN-γ), IL-1β e IL-6 nella ghiandola infraorbitale. Sulla superficie oculare, TSG-6 riduceva in modo significativo i livelli di IL-2, IFN-γ, IL-1β e IL-6 rispetto ai controlli [644]. In uno studio di comparazione per valutare gli effetti della somministrazione topica di TSG-6, ciclosporina e prednisolone in un modello di topo di occhio secco, TSG-6 mostrava un effetto simile alla ciclosporina e al prednisolone, con conseguente miglioramento nella produzione lacrimale e nella densità delle cellule mucipare calciformi [642]. Inoltre, TSG-6 e la ciclosporina hanno avuto un effetto simile, con la riduzione della colorazione corneale con fluoresceina e la repressione dei livelli di IFN-γ e TNF-α sulla superficie oculare e all'interno della ghiandola lacrimale [642].

4.2.4.4. *Antagonista del recettore dell'interleuchina-1 (IL-1Ra)*. L'antagonista del recettore dell'interleuchina-1 (IL-1Ra) è una proteina prodotta principalmente dai monociti attivati e dai macrofagi tissutali, ma anche dalle cellule epiteliali. Questa proteina inibisce l'azione proinfiammatoria di IL-1α e IL-1β bloccando in modo competitivo il loro legame con il recettore cellulare 1 di IL-1 (IL-1R1); quando IL-1Ra lega IL-1R1 non viene generato alcun segnale, e pertanto la proteina è un ligando antagonista di IL-1 [645 - 647]. Il gene di IL-1Ra è generalmente up-regolato in condizioni infiammatorie [646]. Il trattamento con IL-1Ra umana ricombinante topica riduce l'infiammazione nei modelli animali di infiammazione della superficie oculare [647 - 650]. In un modello murino di occhio secco, il trattamento topico con IL-1Ra risultava più efficace della CMC nel ridurre la colorazione con verde di lissamina e nell'aumentare la secrezione lacrimale. La IL-1Ra topica riduceva inoltre l'acidificazione aberrante delle cellule mucipare calciformi e la cheratinizzazione patologica [651]. In uno studio che ha confrontato gli effetti di IL-1Ra topica, ciclosporina e metilprednisolone nei topi con occhio secco, la riduzione della colorazione corneale con fluoresceina era comparabile tra i tre trattamenti. Tuttavia, solo IL-1Ra e il metilprednisolone hanno ridotto il numero di cellule CD11b+ corneali centrali, la crescita linfatica corneale e l'espressione corneale di IL-1β corneale [544]. In una sperimentazione clinica randomizzata di fase 2 che ha valutato gli effetti di IL-1Ra (anakinra; Kineret®) topica e del veicolo tre volte al giorno per 12 settimane, il trattamento con IL-1Ra al 2,5% ha ridotto significativamente la colorazione corneale con fluoresceina rispetto ai valori del basale, e ha ridotto significativamente i sintomi rispetto al veicolo [652]. Inoltre, il trattamento con IL-1Ra ha indotto clearance totale della colorazione corneale con fluoresceina bilaterale nel 29% dei soggetti, rispetto al 7% nei soggetti trattati con il veicolo.

4.2.4.5. *Terapia anti-fattore di necrosi tumorale-α (TNF-α)*. TNF-α è una citochina con effetti proinfiammatori e costimolatori in vari tipi di cellule; regola il traffico e l'attivazione delle cellule immunitarie [653,654]. L'espressione di TNF-α è elevata nella congiuntiva e nel fluido lacrimale in modelli animali e nei pazienti affetti da sindrome di Sjögren ed altri tipi di DED [655 - 657]. Alcuni studi hanno valutato l'effetto del trattamento sistemico con gli agenti bloccanti di TNF-α,

come infliximab ed etanercept, con risultati riferiti contraddittori [658 - 661]. Un ulteriore studio, che ha messo a confronto infliximab topico e soluzione salina bilanciata per il trattamento di topi con occhio secco indotto, ha mostrato che i topi trattati con infliximab presentavano un aumento del volume lacrimale e una diminuzione dei livelli di citochine infiammatorie congiuntivali IL-1 β , IL-6, IL-17 e IFN- γ , così come una migliorata densità delle cellule mucipare caliciformi [662]. I ricercatori hanno inoltre mostrato che entrambi i bloccanti di TNF- α , HL036 ed etanercept, diminuivano l'infiammazione nella ghiandola lacrimale e nella cornea di topi con occhio asciutto indotto sperimentalmente, sopprimendo IFN- γ , IL-21 e IL-6 [663].

4.2.4.6. Terapia anti-interleuchina-17 (IL-17). Le cellule Th17 sono state implicate nella patogenesi di numerose malattie autoimmuni. È stato dimostrato che una maggiore espressione di citochine IL-17 associata a Th17 promuove la rottura della barriera epiteliale corneale, svolgendo così un ruolo nella patogenesi della DED [664 - 666]. In un modello di occhio secco *in vivo*, il trattamento con anticorpo anti-IL-17 riduceva significativamente la colorazione corneale con fluoresceina nei topi [665]. Un altro studio ha mostrato che la neutralizzazione anticorpale di IL-17 nei topi con occhio secco sperimentale migliora la disfunzione della barriera epiteliale corneale (riducendo la permeabilità alla fluoresceina) e l'espressione di MMP-3 ed MMP-9 [666]. Inoltre, è stato mostrato che il trattamento con anticorpo anti-IL-17 riduce significativamente la linfoangiogenesi nei topi con occhio secco; il che può contribuire alla riduzione dell'immunità associata a DED [667].

In sintesi, le molecole biologiche hanno un futuro promettente nel trattamento della DED. Tuttavia, sebbene molti agenti biologici siano stati accuratamente studiati nei modelli animali, gli studi su esseri umani rimangono scarsi e sono necessarie sperimentazioni su esseri umani ben disegnate al fine di valutare ulteriormente il loro ruolo terapeutico.

4.2.5. Neuropeptidi

La sostanza P, il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), il neuropeptide Y (NPY) e il peptide intestinale vasoattivo (VIP) sono stati valutati in diversi studi di laboratorio e in studi clinici su occhi normali e nella DED. I ridotti livelli lacrimali di NPY e CGRP nella DED sono correlati alla ridotta funzione lacrimale [629]. Tali risultati suggeriscono che NPY e CGRP potrebbero diventare degli utili biomarcatori ed esercitare un'attività terapeutica nell'occhio secco [629,668].

L'effetto di VIP è stato testato su cellule epiteliali delle ghiandole di Meibomio umane immortalizzate [669]. Le cellule trascrivono e traducono i recettori VIP e mACh; VIP attiva il pathway dell'adenilato ciclastasi; VIP aumenta il [Ca²⁺] intracellulare nelle cellule delle ghiandole di Meibomio; e VIP stimola la proliferazione delle cellule delle ghiandole di Meibomio quando in combinazione con la forskolina.

Fino ad ora la maggior parte degli studi che prendono in esame i neuropeptidi sono stati eseguiti per la cheratite neurotrofica moderata e grave con DED concomitante, ma non direttamente nelle persone affette da DED [670].

4.2.6. Conclusioni

La gamma dei meccanismi di azione dei farmaci discussi nella presente sezione, che offrono per lo meno un certo grado di efficacia dimostrabile nel trattamento dei pazienti affetti da DED, offre una visione approfondita della complessa patofisiologia della malattia. Ulteriori ricerche sono chiaramente necessarie al riguardo.

4.3. Antagonista dell'antigene-1 associato alla funzione linfocitaria (LFA-1)

Una strategia per inibire o diminuire l'infiammazione mediata dalle cellule T nella DED è quella di impedire che le cellule T interagiscano con altri elementi cellulari immunologicamente attivi. Le integrine sono recettori della superficie cellulare eterodimerici presenti in una varietà di processi cellulari e fisiologici, tra cui l'adesione, la migrazione e l'attivazione cellulare; tutte fasi cruciali per l'attività e la sopravvivenza delle cellule T [671]. Dei 24 eterodimeri di integrina noti, la sottofamiglia $\beta 2$ delle integrine si trova solo nei linfociti [671]. L'antigene-1 associato alla funzione linfocitaria (LFA-1) è un membro di tale famiglia di integrine. Il ligando primario per LFA-1 è la molecola-1 di adesione intercellulare (ICAM-1), espressa su una varietà di cellule, tra cui le cellule endoteliali ed epiteliali e le cellule che presentano l'antigene [672]. Il legame tra LFA-1 e ICAM-1 è stato descritto come una "sinapsi immunologica" ed un passo fondamentale nel pathway per l'attivazione delle cellule T [673].

4.3.1. Lifitegrast

Il lifitegrast è un antagonista dell'integrina, a basso peso molecolare, progettato per simulare il dominio di legame di ICAM-1 con LFA-1, che si ritiene agisca come un antagonista competitivo per bloccare il legame tra LFA-1 e ICAM-1, determinando l'inibizione della migrazione di cellule T nei tessuti bersaglio, la riduzione del rilascio di citochine e la riduzione dell'ulteriore reclutamento di cellule T [674 - 676].

La soluzione oftalmica con lifitegrast al 5% è stata studiata come trattamento topico per DED, e fino ad ora sono state pubblicate cinque sperimentazioni cliniche. In una sperimentazione clinica di fase 2 su 230 pazienti [677] è stata osservata una risposta significativa per gli endpoint secondari prespecificati relativi alla variazione media dal basale al giorno 84 della colorazione corneale inferiore e per una sottoscala della funzione correlata alla visione, ma non per l'endpoint di efficacia primario relativo alla colorazione corneale inferiore media. In uno studio clinico di fase 3 (OPUS-1), che ha coinvolto 588 soggetti affetti da DED [678] è stata riportata una risposta significativa per la variabile di efficacia primaria relativa alla variazione media dal basale al giorno 84 della colorazione corneale inferiore, così come per altri endpoint di efficacia secondari (colorazione corneale totale e colorazione congiuntivale con verde di lissamina). Tuttavia, lo studio non ha soddisfatto l'endpoint co-primario relativo ai sintomi (la sottoscala della funzione correlata alla visione di OSDI), anche se è stato riportato un significativo miglioramento nei soggetti trattati per diversi endpoint di efficacia secondari relativi ai sintomi. Un secondo studio clinico di fase 3, OPUS-2, ha riportato i risultati per 718 partecipanti trattati con lifitegrast al 5% o placebo nel corso di 84 giorni [679]. In questa sperimentazione sono stati riportati significativi miglioramenti per l'endpoint di efficacia primario (variazione dal basale al giorno 84 nel punteggio sulla secchezza oculare; scala analogica visiva), nonché per l'endpoint secondario relativo ai sintomi del disagio oculare. Tuttavia, a differenza dei risultati di OPUS-1, non è stato osservato un miglioramento nei soggetti trattati con lifitegrast per l'endpoint co-primario relativo alla variazione media dal basale al giorno 84 della colorazione corneale inferiore. Lo studio sulla sicurezza a lungo termine SONATA ha riferito su 331 pazienti trattati con lifitegrast due volte al giorno o con placebo per 350 giorni [680]. Lifitegrast è apparso sicuro e ben tollerato, senza segnalazioni di eventi avversi oculari gravi, e con un profilo di sicurezza simile a quello di studi precedentemente pubblicati.

Nel complesso, questi studi di livello 1 hanno dimostrato l'efficacia di lifitegrast, e la FDA, nel luglio 2016, ha approvato Xiidra™ (soluzione oftalmica con lifitegrast al 5%; Shire, Lexington, MA, USA) in formato a dose singola, per il trattamento dei segni e dei sintomi della DED.

4.4. Modulazione dell'infiammazione con antibiotici sistemici e topici

4.4.1. Terapia con tetraciclina

La tetraciclina e i suoi analoghi (minociclina, doxiciclina) sono antibiotici ad ampio spettro che inibiscono la sintesi proteica inibendo il legame di aminoacil-tRNA al complesso mRNA-ribosoma. Viene ipotizzato che una diminuzione degli esoenzimi lipolitici che producono batteri [681,682] e l'inibizione della produzione di lipasi [683], con la conseguente diminuzione dei prodotti da degradazione lipidica delle ghiandole di Meibomio, possa contribuire al miglioramento dei parametri clinici nella DGM e nella blefarite anteriore associata a DED. Tali agenti possiedono inoltre proprietà antinfiammatorie. Riducono l'attività delle collagenasi, delle fosfolipasi A2 e di diverse MMP, e diminuiscono la produzione di mediatori infiammatori come IL-1 e TNF- α in una vasta gamma di tessuti, incluso l'epitelio corneale [541,542,684 - 686]. Nei modelli murini sperimentali di occhio secco è stato riscontrato che la doxiciclina applicata a livello topico conserva l'uniformità e la funzione di barriera dell'epitelio corneale [541,542] e che allevia l'infiammazione della superficie oculare [687]. In modo simile, la minociclina riduce la produzione di digliceridi e di acidi grassi liberi nelle secrezioni delle ghiandole di Meibomio [681]. Tuttavia, vi sono evidenze che suggeriscono che la doxiciclina, la tetraciclina e la minociclina non riproducono la capacità dell'azitromicina di stimolare la differenziazione e l'accumulazione lipidica nelle cellule epiteliali delle ghiandole di Meibomio umane [688].

La tetraciclina e i suoi analoghi vengono spesso usati per trattare i disturbi associati alla DED, come l'acne rosacea, la DGM e la blefarite. La doxiciclina e la minociclina raggiungono concentrazioni più elevate nei tessuti, hanno una clearance renale inferiore, un'emivita maggiore e un livello di legame alle proteine sieriche più elevato rispetto alla tetraciclina e all'ossitetraciclina [689], e vengono spesso prescritte nei casi di malattie infiammatorie oculari in virtù di tali proprietà.

La rosacea, comprese le sue manifestazioni oculari, è un disturbo infiammatorio che si verifica principalmente negli adulti, con gravità massima nella terza e quarta decade. Vi sono evidenze che suggeriscono che la condizione sia fortemente correlata alla DGM [690] e che l'infestazione da Demodex possa essere associata al suo sviluppo [691-694]. Esistono forti evidenze che l'acido azelaico, l'ivermectina, la brimonidina, la doxiciclina e l'isotretinoina, tutti a livello topico, e le tetraciclina orali (doxiciclina e minociclina) rappresentino trattamenti efficaci per la rosacea [695,696]. Tuttavia, esistono anche forti evidenze che mostrano che l'isotretinoina distrugge le ghiandole di Meibomio umane ed induce la cheratinizzazione dei condotti delle ghiandole stesse [477,697], e pertanto il suo uso topico per il trattamento della superficie oculare potrebbe non essere consigliabile.

È stato mostrato che la tetraciclina e i suoi analoghi riducono i sintomi soggettivi e l'iperemia associati a rosacea oculare in piccole

casistiche cliniche [698,699], con una singola dose giornaliera di doxiciclina dimostrata efficace a partire dai 40 mg [700,701]. Una sperimentazione di crossover parziale, prospettica, randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo, ha messo a confronto la capacità dell'ossitetraciclina di fornire sollievo sintomatico della blefarite in 43 pazienti con e senza rosacea [702]. Solo il 25% dei pazienti affetti da blefarite senza rosacea ha risposto all'antibiotico, mentre il 50% ha risposto quando entrambe le malattie erano presenti. Uno studio di comparazione, prospettico, interventistico, composto da 44 soggetti, ha mostrato che i livelli elevati di MMP-8 nel film lacrimale della superficie oculare di individui affetti da rosacea sono stati ridotti significativamente dopo 4 e 8 settimane di trattamento con doxiciclina orale [703]. Una revisione ha suggerito che ulteriori studi di livello 1 sono necessari al fine di valutare ulteriormente l'efficacia delle tetraciclina nella gestione della rosacea oculare [696].

La blefarite cronica è caratterizzata generalmente da infiammazione delle palpebre, ed esistono molti sottotipi di tale condizione [381]. Le tetraciclina sono utilizzate per il trattamento della blefarite cronica in virtù dei loro effetti antimicrobici ed antinfiammatori, e diversi studi hanno descritto gli effetti benefici della minociclina e della doxiciclina [681,683,704]. Tuttavia, ad oggi non esistono RCT randomizzate, controllate e in doppio cieco che dimostrino l'efficacia degli antibiotici rispetto all'igiene palpebrale o ad altri trattamenti [705,706].

Gli effetti delle tetraciclina nei pazienti affetti DGM sono stati riportati in una relazione di caso clinico [707]. Uno studio controllato, randomizzato, in aperto, prospettico ha messo a confronto dosi diverse di doxiciclina in 150 pazienti affetti da DGM cronica e che non avevano risposto all'igiene palpebrale né alla terapia topica per più di 2 mesi [708]. I soggetti erano stati randomizzati in tre gruppi: un gruppo ad alto dosaggio (doxiciclina, 200 mg due volte al giorno), un gruppo a basso dosaggio (doxiciclina, 20 mg due volte al giorno) e un gruppo di controllo (placebo). Dopo un mese, sia il gruppo con doxiciclina ad alto dosaggio che il gruppo a basso dosaggio mostravano miglioramenti statisticamente significativi nel TBUT e nei sintomi.

È stato condotto uno studio di crossover, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per studiare l'efficacia della doxiciclina, a una dose bassa di 20 mg due volte al giorno, nel trattamento dei sintomi clinici della sindrome di Sjögren [709]. Solo 5 dei 16 soggetti con doxiciclina hanno riportato miglioramenti significativi nei propri sintomi. Un'altra sperimentazione clinica randomizzata, in aperto, prospettica, composta da 60 soggetti affetti da DGM da moderata a grave, ha mostrato che la minociclina a una dose giornaliera di 50 mg migliorava significativamente i segni clinici della DGM, tra cui il TBUT, la colorazione congiuntivale e corneale, l'aspetto delle palpebre e la qualità della secrezione delle ghiandole di Meibomio rispetto ad un gruppo di controllo trattato con lubrificanti oculari [710]. I mediatori infiammatori della superficie oculare, tra cui IL-6, IL-1 β , IL-17 α , TNF- α e IL-12p70, risultavano significativamente ridotti dopo

Tabella 12

Studi di livello 1, 2 e 3 sull'azitromicina per la gestione della malattia dell'occhio secco.

Autore	Gruppo soggetti	N	Variazioni nel trattamento	Durata del trattamento (mesi)	Benefici riportati
Luchs et al., 2008 [730]	Blefarite	21	Topico 1%	0,5	Miglioramento di sintomi e segni
Haque et al., 2010 [731]	Blefarite grave	26	Topico 1%	1	Miglioramento di sintomi e segni
Igami et al., 2011 [720]	Blefarite grave	13	Orale 500 mg/die per 3 giorni in 3 cicli con intervalli di 7 giorni	1,8	Miglioramento di sintomi e segni, funzione lacrimale
Optiz et al., 2011 [732]	Blefarite	33	Topico 1%	1	Miglioramento di sintomi e segni
Nichols et al., 2012 [733]	Occhio secco da lente a contatto	50	Topico 1%	1	Miglioramento di sintomi e segni
Fadlallah et al., 2012 [734]	Blefarite grave	67	Topico 1,5%	3	Miglioramento di sintomi e segni
Hosseini et al., 2016 [735]	Blefarite	907	Desametasone allo 0,1% topico; azitromicina all'1% topica; combinazione di entrambi; veicolo	0,5	Miglioramenti di sintomi e segni nei gruppi con combinazione e con desametasone allo 0,1%

due mesi di trattamento [710].

4.4.1.1. Dosaggio e sicurezza. Lo schema di somministrazione ottimale delle tetracicline per il trattamento della DED non è stato stabilito, mentre sono stati proposti una varietà di regimi di dosaggio. Questi includono 50 mg o 100 mg di doxiciclina una volta al giorno [711], 200 mg due volte al giorno per 1 mese seguiti da 200 mg ogni giorno o da una dose iniziale di 50 mg al giorno per le prime 2 settimane seguiti da 100 mg al giorno per un periodo di 2,5 mesi in modo intermittente [681-683,707]. Altri hanno proposto l'impiego di una dose minima di doxiciclina (20 mg) a lungo termine [708].

Oltre agli effetti collaterali noti delle tetracicline, che includono sintomi gastrointestinali e fotosensibilità, sono stati sollevati dubbi in relazione alla sicurezza della terapia antibiotica a lungo termine. Al fine di ridurre i rischi al minimo, uno studio recente ha suggerito che un ciclo di tre mesi con 100 mg di minociclina potrebbe essere sufficiente per riportare sotto controllo la meibomianite significativa, in quanto è stato mantenuto un controllo costante per almeno tre mesi dopo l'interruzione della terapia [707]. La doxiciclina (40 mg ogni giorno) è l'unica tetraciclina approvata dalla FDA nel trattamento della rosacea fino a 16 settimane. A tale livello il trattamento a lungo termine con doxiciclina non esercita una pressione selettiva antibiotica sul microbiota, prevenendo in tal modo lo sviluppo di resistenza antibiotica [712,713]. Tali raccomandazioni possono essere controbilanciate da segnalazioni secondo le quali nelle donne il rischio di sviluppare il cancro al seno e la morbilità del cancro al seno aumentano cumulativamente con la durata dell'utilizzo di antibiotici, comprese le tetracicline [714,715], sebbene un altro studio non abbia confermato tali risultati [716]. Ulteriori studi sono necessari al fine di determinare se esistano rischi associati all'utilizzo a lungo termine della tetraciclina.

4.5. Terapia con macrolidi

Vi sono alcune segnalazioni dell'impatto positivo dell'azitromicina sistemica nel trattamento della DGM, in particolare in persone affette da intolleranza ad altri antibiotici sistemici [717 - 720]. Un recente studio di laboratorio ha messo a confronto l'effetto di azitromicina, doxiciclina, minociclina o tetraciclina, per 5 giorni, sulle cellule epiteliali delle ghiandole di Meibomio umane immortalizzate [688]. L'azitromicina, ma non gli altri antibiotici, ha aumentato significativamente l'accumulo cellulare di colesterolo, esteri del colesterolo, fosfolipidi e lisosomi. Gli autori concludevano che gli effetti stimolatori dell'azitromicina sulla funzionalità delle cellule epiteliali delle ghiandole di Meibomio umane sono unici e non vengono riprodotti dagli altri antibiotici in valutazione [688].

L'azitromicina può rappresentare un'opzione preziosa quando la DGM si presenta in associazione con rosacea [721 - 723], e si ritiene che le sue proprietà antinfiammatorie possano essere di aiuto nel controllo della flora batterica e dell'infiammazione palpebrale [706,724-726]. Gli effetti collaterali più comuni dell'azitromicina orale sono diarrea, nausea e vomito.

Il dosaggio ideale per l'azitromicina sistemica rimane controverso e non vi è generale accordo al riguardo. Studi precedenti ne hanno mostrato l'efficacia ad una dose orale giornaliera di 250 mg o 500 mg nel trattamento della rosacea [721,723,727]. È stato proposto un trattamento pulsato con azitromicina orale per l'acne pustolosa [728,729], e lo stesso concetto sembra avere successo per la gestione della DGM, utilizzando 500 mg al giorno per 3 giorni in 3 cicli ad intervalli di 7 giorni [720]. È necessario eseguire ulteriori RCT in doppio cieco al fine di chiarirne l'efficacia a lungo termine ed il dosaggio ideale.

La **Tabella 12** riassume diversi studi clinici che prendono in esame l'impiego dell'azitromicina orale e topica nella gestione della DED [720,730-735]. Ove disponibile, l'azitromicina all'1% topica viene ben

tollerata e sembra essere efficace nella gestione di DGM e DED evaporativo, nonostante il basso numero di studi esistenti ben disegnati contribuisca a rendere tale terapia ancora alquanto controversa. In un recente studio su larga scala di Hosseini e colleghi, che ha valutato 907 soggetti affetti da blefarite, una combinazione di azitromicina e desametasone topici, utilizzata per 14 giorni due volte al giorno, si è rivelata sicura e ben tollerata [735]. Tale collirio a combinazione ha fatto ottenere una risoluzione clinica completa in una percentuale maggiore di pazienti (8,2%) rispetto all'azitromicina all'1% (5,2%), al desametasone allo 0,1% (5,7%) o al veicolo (4,7%).

Ulteriori studi sono necessari al fine di valutare se la combinazione con azitromicina sistemica e topica offra un beneficio per migliorare il trattamento di DED evaporativo, specialmente nella gestione dei casi refrattari o gravi.

Ad oggi, due studi hanno messo a confronto l'efficacia della doxiciclina e dell'azitromicina per la gestione della DGM [717,736]. In uno studio, un regime con azitromicina orale di cinque giorni è stato confrontato con un regime con doxiciclina (200 mg) di un mese (evidenza di livello 2) [717]. Sebbene entrambi i trattamenti migliorassero significativamente i punteggi clinici ed i sintomi, l'azitromicina risultava più efficace nel migliorare i segni clinici. Nel secondo studio di livello 2, sia l'azitromicina all'1% topica per quattro settimane che 100 mg di doxiciclina orale due volte al giorno per due mesi diminuivano significativamente i segni clinici della DGM. Il trattamento con doxiciclina orale si è rilevato leggermente meno efficace dell'azitromicina topica nel migliorare la sensazione di corpo estraneo ed i segni correlati ai tappi lacrimali e alla secrezione [736].

È degna di nota una recente relazione che ha valutato il ruolo degli antibiotici orali per la OSD correlata alle ghiandole di Meibomio [737]. Tale studio concludeva che non esistono evidenze di livello 1 e, in generale, esistono solo evidenze scarse a sostegno dell'impiego di antibiotici orali nella gestione dell'OSD correlata alle ghiandole di Meibomio.

5. Approcci chirurgici

5.1. Tarsorrafia

La tarsorrafia è una procedura chirurgica temporanea o permanente in cui le palpebre vengono chiuse, parzialmente o totalmente, mediante sutura. Oltre alla chiusura temporanea con suture, la tarsorrafia temporanea può essere ottenuta con nastro adesivo, colla o paralisi del muscolo elevatore tramite iniezione di tossina botulinica [738]. Tutti i tipi di tarsorrafia riducono l'esposizione della superficie oculare, l'evaporazione del film lacrimale e, in ultima analisi, producono una riduzione dell'essiccazione e dell'asciugamento della superficie oculare. La procedura viene eseguita principalmente in caso di difetti epiteliali persistenti e viene riservata per l'occhio secco grave refrattario ai trattamenti medici e all'occlusione puntale [499]. Probabilmente a causa del fatto che, normalmente, tale procedura costituisce l'ultima opzione disponibile in caso di fallimento di tutti gli altri trattamenti, solo il 20% dei pazienti ha riferito di non essere soddisfatto dell'effetto estetico [739].

Ad oggi non esistono studi che mettano a confronto l'efficacia della tarsorrafia con altre modalità di trattamento nella DED.

5.2. Trattamento chirurgico per congiuntivocalasi

La congiuntivocalasi è caratterizzata da una congiuntiva bulbare inferiore lassa, ridondante, non edematosa, localizzata tra il globo oculare e la palpebra. Si tratta di un disturbo oculare legato all'età, spesso trascurato, e che impatta negativamente la qualità della vita [740]. La congiuntivocalasi si trova comunemente associata all'occhio secco, con una prevalenza riferita del 54% in individui affetti da DED [741], mentre un'altra relazione suggerisce che la sua presenza abbia un valore predittivo positivo del 93% nella diagnosi di DED [742]. La

gravità della congiuntivocalasi può essere valutata registrando il punteggio relativo alle pieghe congiuntivali parallele al margine palpebrale (LIPCOF), con i punteggi più alti positivamente correlati con i sintomi più gravi dell'occhio secco [743]. Il meccanismo che collega la congiuntivocalasi ai sintomi dell'occhio secco può avere a che fare con il suo impatto sulla TMH inferiore [744,745]. Anche l'epifora è un sintomo della congiuntivocalasi, specialmente quando è localizzata medialmente, e può essere alleviata mediante la correzione della congiuntivocalasi [746,747].

Nei casi gravi di congiuntivocalasi non rispondente ai lubrificanti oculari, alla ciclosporina topica o all'occlusione puntale, può essere presa in considerazione la resezione del tessuto congiuntivale in eccesso [748]. Sono stati riferiti diversi approcci per la riduzione delle pieghe congiuntivali in eccesso, tra cui l'elettrocoagulazione o la termocauterizzazione [749,750], il semplice fissaggio alla sclera [751] e la congiuntivoplastica con laser ad argon [752]. In tutti gli studi (evidenze di livello 3), un certo livello di miglioramento dei sintomi è stato riportato in oltre il 75% dei pazienti.

5.3. *Trattamento del blefarospasmo essenziale con neurotossina botulinica*

Il blefarospasmo essenziale (BE) è una distonia focale cranica che coinvolge i muscoli delle palpebre e della fronte. È stato riferito che dal 40 al 60% dei pazienti affetti da BE presentano i sintomi dell'occhio secco e punteggi di Schirmer ridotti [753 - 756]. Inoltre, i livelli di citochine proinfiammatorie nel fluido lacrimale risultano inoltre aumentati nei pazienti affetti da occhio secco con BE rispetto a quelli che presentano solo DED [757].

L'iniezione con tossina botulinica A per la gestione di BE causa una denervazione farmacologica temporanea del muscolo orbicolare dell'occhio. Alcuni studi caso-controllo (evidenze di livello 2) riferiscono un miglioramento dei sintomi dell'occhio secco e un aumento del tempo di TMH, TBUT e della clearance lacrimale a seguito di iniezione con tossina botulinica A [757 - 759]. Tuttavia, tali effetti durano solo 3 mesi [760]. Al contrario, se le iniezioni di tossina botulinica A vengono effettuate troppo in prossimità della ghiandola lacrimale, la produzione lacrimale può risultare compromessa [753,761,762].

5.4. *Correzioni palpebrali*

5.4.1. *Dermatocalasi*

Dermatocalasi è un termine usato per descrivere la presenza di pelle palpebrale lassa e ridondante, ed è un segno comune dell'invecchiamento. In base ad evidenze di livello 2 e 3, il 46-51% dei pazienti con dermatocalasi lamenta disturbi da occhio secco, e il 55-86% dei pazienti ottengono miglioramenti soggettivi nei sintomi a seguito di blefaroplastica della palpebra superiore [763,764]. Tuttavia, è stato mostrato che i parametri oggettivi non cambiano significativamente dopo la blefaroplastica [764], ed i miglioramenti riportati potrebbero, perciò, essere esclusivamente a livello psicologico.

5.4.2. *Blefaroptosi (ptosi)*

La malattia dell'occhio secco può rappresentare un fattore di rischio per la blefaroptosi, in quanto provoca un aumento di attrito tra la palpebra superiore e la superficie oculare, il che può contribuire alla disinserzione o all'assottigliamento dell'aponeurosi del muscolo elevatore. Uno studio prospettico, caso-controllo (evidenze di livello 2) ha mostrato che un punteggio di Schirmer basso è più frequente nei pazienti con ptosi aponeurogenica acquisita che nei controlli [765].

Nonostante la correzione chirurgica della ptosi, la qualità lacrimale può continuare a deteriorarsi. In una casistica interventistica, i punteggi di Schirmer e il TBUT hanno rivelato una diminuzione della quantità e della qualità lacrimale a seguito di intervento chirurgico [766]. Anche il volume lacrimale può diminuire a seguito di intervento

chirurgico della ptosi [767,768].

5.4.3. *Blefaroplastica della palpebra inferiore*

La lassità della palpebra inferiore e l'ectropion si verificano comunemente con l'età che avanza, e vengono solitamente trattati con blefaroplastica transcutanea della palpebra inferiore. Tuttavia, anche a seguito di interventi chirurgici apparentemente efficaci, i pazienti lamentano spesso secchezza, epifora e chemosi in sede postoperatoria [769 - 771].

La malattia dell'occhio secco è una delle complicanze più comuni dopo qualsiasi tipo di intervento chirurgico alle palpebre [102], ad eccezione della tarsorrafia [772]. Le cause comuni dell'occhio secco in sede postoperatoria includono chemosi, aumentata esposizione della superficie oculare, lagoftalmo, malposizione della palpebra inferiore, o riflesso di ammiccamento diminuito a causa di anestesia chirurgica o edema [102,483]. Questi ultimi vengono descritti in modo più dettagliato in TFOS DEWS II - Relazione sull'Occhio Secco Iatrogeno/Relazione sulla Patofisiologia.

5.5. *Chirurgia congiuntivale e trapianti di membrana amniotica*

Gli individui con disturbi congiuntivali quali pterigio, pinguecola, sindrome di Stevens-Johnson e pemfigoide della membrana mucosa spesso sviluppano DED. Il pterigio avanzato provoca la distribuzione irregolare e l'evaporazione nel punto focale delle lacrime sulla superficie oculare, aggravando così i sintomi dell'occhio secco. I pazienti affetti da occhio secco con infiammazione grave e cicatrizzazione della superficie oculare potrebbero beneficiare di un trattamento chirurgico con ricostruzione congiuntivale, nonché della rimozione dei tessuti infiammati e dei fibroblasti attivati [773 - 775]. Tuttavia, nei pazienti con pemfigoide della membrana mucosa, eventuali interventi chirurgici alla superficie oculare ed alle palpebre devono essere eseguiti dopo che la malattia sia stata adeguatamente controllata attraverso immunosoppressione sistemica al fine di evitare la riacutizzazione della malattia. L'autotrapianto congiuntivale o limbare riduce la ricorrenza del pterigio rispetto alla mera escissione sclerale ed al trapianto di membrana amniotica, ed è diventato una terapia standard [776]. L'applicazione concomitante di mitomicina C riduce ulteriormente il rischio di recidiva, tuttavia questa è associata a complicanze potenzialmente gravi come l'assottigliamento sclerale, l'ulcerazione e l'epitelizzazione congiuntivale ritardata [777].

La DED grave può causare difetti epiteliali persistenti, ulcerazione corneale e cicatrici corneali. I trapianti di membrana amniotica possono essere presi in considerazione per i difetti epiteliali persistenti nei casi di pemfigoide cicatrizzale oculare, sindrome di Stevens-Johnson ed altre OSD gravi [499,775,778-782]. Tali membrane contengono un'ampia varietà di neuropeptidi e neurotrasmettitori, tra cui l'acetilcolina e la catecolamina [783 - 787].

Una particolare forma di trapianto di membrana amniotica è rappresentato da PROKERA® e da PROKERA® SLIM, più sottile (Bio-Tissue, Doral, FL, USA). Questi dispositivi contengono membrana amniotica umana trattata con un tipo di crioconservazione che mantiene l'attività biologica del tessuto. La membrana è contenuta all'interno in un anello termoplastico che consente di inserire il dispositivo in modo analogo ad una lente sclerale, e che mantiene il tessuto saldamente in posizione. Gli innesti si dissolvono generalmente in circa una settimana, e l'anello conformatore può quindi essere rimosso [788]. Ad oggi, sono stati pubblicati solo pochi studi di caso circa il loro utilizzo [782,789,790]. Uno studio ha effettivamente mostrato un miglioramento sintomatico, mantenuto per quattro mesi, in soggetti affetti da occhio secco che portavano PROKERA® SLIM per circa cinque giorni in media [782]. Gli autori riferivano inoltre una riduzione della colorazione corneale e congiuntivale e una maggiore acuità visiva.

5.6. Serbatoi lacrimali meccanici

Nella DED grave gli individui con punteggi di Schirmer ≤ 1 mm potrebbero necessitare dell'applicazione di gocce lubrificanti ogni pochi minuti, il che intralcia gravemente le attività quotidiane e comporta una marcata riduzione nella qualità della vita. In simili casi sono stati utilizzati dispositivi meccanici che erogano gocce lubrificanti da un serbatoio attraverso un catetere al fine di lubrificare continuamente la superficie oculare. Uno studio su conigli ha mostrato che una pompa per microinfusione, originariamente sviluppata per il trattamento dell'insulina nei diabetici, era in grado di erogare una dose di lacrime artificiali simile a quella riscontrata negli occhi normali [791]. Inoltre, gli occhi trattati con corticosteroidi erogati tramite questa pompa guarivano più velocemente di quelli trattati con corticosteroidi topici.

In una sperimentazione prospettica, non randomizzata di 21 soggetti con un punteggio di Schirmer ≤ 1 mm, era stato impiantato un serbatoio da 60 ml sotto i tessuti sottocutanei della parete addominale anteriore, per poi collegarlo ad un catetere in silicone che risaliva, a livello sottocutaneo, lungo il petto, il collo e la tempia fino al fornice congiuntivale superiore [792,793]. Tutti i soggetti riportavano un miglioramento dei sintomi e mostravano un TBUT prolungato con riduzione in colorazione corneale ed iperemia congiuntivale. Sebbene non riportate nello studio, si possono verificare infezioni del serbatoio o del catetere che possono richiedere l'espianto del dispositivo.

Anche se rari, risulta chiaro che i serbatoi lacrimali meccanici possono rappresentare un'opzione preziosa nei casi di grave insufficienza della componente acquosa lacrimale, in cui tutte le altre misure meno invasive non siano riuscite a produrre un sollievo soggettivo sufficiente.

5.7. Trapianto delle ghiandole salivari principali

Lo scopo del trapianto delle ghiandole salivari è quello di fornire una certa quantità di tessuto esocrino funzionante all'occhio gravemente secco. Le possibili indicazioni possono includere l'alacrimia primaria (congenita) o la grave insufficienza della componente acquosa secondaria a congiuntivite cicatriziale (dovuta a pemfigoide della membrana mucosa, sindrome di Stevens-Johnson, ustioni chimiche), lesioni chirurgiche o radioablazione del tessuto lacrimale (come quello riscontrato nella neoplasia della testa). Oltre ad essere una fonte costante di lubrificazione, una ghiandola salivare funzionante fornisce inoltre fattori epiteliotropi che sono anche presenti e funzionalmente rilevanti nelle lacrime [794].

Le tre ghiandole salivari principali, la ghiandola parotide, sottomandibolare e sottolinguale, sono state tutte utilizzate per la lubrificazione della superficie oculare, sebbene il tentativo di trapiantare una ghiandola sottolinguale nello spazio sottocongiuntivale non sia riuscito a causa di ischemia del tessuto trapiantato [795]. Per quanto riguarda la ghiandola parotide e sottomandibolare, gli approcci chirurgici sono completamente diversi e richiedono entrambi la competenza di un chirurgo orale esperto.

5.7.1. Trasposizione del dotto parotideo

In questa procedura, il dotto escretore della ghiandola parotide viene spostato dalla sua posizione premolare originaria nella bocca al fornice congiuntivale inferiore [796]. Dato che l'innervazione della ghiandola viene conservata, si produce epifora da riflesso gustativo con secrezione puramente sierosa. L'evidenza del suo successo è limitata a relazioni retrospettive di casi o a casistiche prive di dati quantitativi di follow-up. Le complicanze includono la blefarite e la cheratite da secrezione eccessiva, per le quali è stato riscontrato che misure come gli anticolinergici sistemici o la denervazione parasimpatica della ghiandola erano impraticabili o inefficaci, e sembra che tale tecnica sia stata abbandonata [797].

5.7.2. Trapianto microvascolare della ghiandola sottomandibolare

La ghiandola sottomandibolare libera, parziale o totale insieme al peduncolo vascolare e al dotto escretore, viene trasferita alla tempia. Viene fatta un'anastomosi microvascolare con i vasi facciali e il dotto viene suturato nella fornice congiuntivale [798,799]. Nonostante la procedura richieda diverse ore di anestesia generale, essa offre alcuni importanti vantaggi rispetto ad altre procedure che utilizzano i tessuti delle ghiandole salivari, tra cui: (i) un'alimentazione sanguigna stabilita per garantire la vitalità delle ghiandole, (ii) una secrezione in grado di sostituire la mucosa e la componente sierica del film lacrimale, (iii) assenza di riflesso salivare a causa di denervazione simpatica intraoperatoria dell'innesto e (iv) una conservata secrezione basale dovuta alle cellule sopravvissute del ganglio intraghiandolare parasimpatico [800].

In ratti e conigli le ghiandole sottomandibolari trapiantate sono rimaste vitali e attive per almeno sei mesi dopo il trapianto [801,802]. Diversi gruppi hanno pubblicato risultati clinici in soggetti con grave insufficienza della componente acquosa [798,799,803-807]. Nonostante l'eventualità di complicanze microvascolari, è stato riportato che, stando ad esame oftalmologico clinico o a scintigrafia, tra il 66 e il 100% rimaneva vitale per almeno cinque anni [808]. I trapianti allogenei richiedono immunosoppressione a lungo termine [809]. La maggior parte delle relazioni provengono da chirurghi maxillo-facciali od otorinolaringoiatri che spesso possiedono solo dati limitati su particolari risultati relativi alla superficie oculare. La valutazione ad oggi più sistematica è rappresentata da una casistica prospettica e controllata con follow-up di più di 40 mesi [805,807]. I risultati hanno mostrato un miglioramento sostanziale nel punteggio di Schirmer, TBUT, utilizzo di sostituti lacrimali e sintomi rispetto ai controlli (occhi controlaterali senza trapianto di ghiandola sottomandibolare vitale) da tre mesi fino alla fine del follow-up. Non sono migliorate né l'acuità visiva (probabilmente a causa di cicatrici corneali preesistenti e di altre comorbidità) né l'infiammazione congiuntivale o la metaplasia squamosa [807].

Nel confronto tra trapianto totale e parziale delle ghiandole sottomandibolari, Qin e colleghi hanno riferito di epifora grave in 19 pazienti su 22 con trapianto totale di ghiandola sottomandibolare rispetto a 6 occhi su 20 con trapianto parziale [799]. La secrezione della ghiandola veniva stimolata con calore o attività fisica, e poteva essere bloccata per mezzo di anticolinergici [799,805,810,811]. L'ipersecrezione può essere anche controllata chirurgicamente riducendo la dimensione della ghiandola o per mezzo di legatura parziale del dotto [805,812].

Nonostante la lubrificazione risultante contenga molte proteine ed altri componenti abbondanti nelle lacrime, essa presenta una marcata ipoosmolarità rispetto alle lacrime stesse, e tale ipoosmolarità può indurre edema epiteliale microcistico nei casi di trapianti con eccesso di secrezione [190,794,807,813]. Di conseguenza, non è riuscito il 100% dei cinque trapianti di cornea eseguiti in seguito a trapianto di ghiandola sottomandibolare, a causa di rigetto, infezione, calcificazione o edema epiteliale associato a epifora, con perforazione corneale successiva [807].

In sintesi, la ghiandola sottomandibolare è l'unica ghiandola salivare principale attualmente utilizzata per fornire lubrificazione all'occhio per mezzo di trapianto. Ciò è indicato solo in pazienti con insufficienza assoluta della componente acquosa lacrimale caratterizzata da disagio grave persistente, e quando tutti gli altri metodi hanno fallito. Tali pazienti possono godere di un sollievo sostanziale dai sintomi gravi e da alcuni segni dell'occhio secco, ma la procedura non consente di ottenere una buona riabilitazione visiva.

5.8. Autotrapianto delle ghiandole salivari minori

La mucosa orale e nasale può essere utilizzata nella ricostruzione dei fornici e per fornire mucina alla superficie oculare, ma tale procedura non consente una lubrificazione sufficiente che possa mantenere un trapianto corneale sano [814,815]. La mucosa labiale (che riveste le labbra) è stata utilizzata come trapianto complesso nel fornice congiuntivale nell'occhio secco grave, con un ottimo successo in termini di vitalità dell'innesto [795,797]. La secrezione delle ghiandole salivari minori è prevalentemente mucinosa, mentre le ghiandole salivari buccali mostrano la velocità di flusso più elevata [816]. Il trapianto ha portato ad un aumento del punteggio di Schirmer e TBUT, e ha inoltre fornito sollievo sintomatico [817].

Marinho ha riferito i risultati di 14 pazienti e Sant'Anna di 19 pazienti affetti da DED grave secondaria a sindrome di Stevens-Johnson che hanno subito trapianto di ghiandola salivare labiale [817,818]. Fino ai 14 mesi successivi all'operazione il volume lacrimale risultava migliorato in oltre il 70% dei pazienti. La trasparenza corneale e l'acuità visiva risultavano migliorate nel 72% dei pazienti, ed i sintomi diminuiti rispettivamente del 54% e del 100%. Le potenziali complicanze includono l'ipoestesia labiale e temporale o la necrosi dell'innesto, la sensazione di occhio 'acquoso' o la voluminosità e lassità delle palpebre, che provocano entropion, oltre alla morbilità del sito donatore.

6. Modifiche alla dieta

Esistono evidenze sempre maggiori che la dieta e l'integrazione nutrizionale svolgono un ruolo nella DED. Sono inoltre degni di considerazione i contributi offerti dallo stato di idratazione generale e da altri interventi, quali l'integrazione con lattoferrina ed antiossidanti.

6.1. Stato di idratazione generale

È stato avanzato che lo stato di idratazione dell'intero organismo rivesta un ruolo potenziale nel controllo della DED. I livelli dell'osmolarità lacrimale nei soggetti adulti sani aumentano a causa della modesta disidratazione dell'intero organismo (2-3% di perdita di massa corporea) durante l'esercizio fisico [819,820], un effetto modificabile con l'assunzione di fluidi [819]. I dati osservazionali suggeriscono che lo stato di idratazione dell'intero organismo può anche influenzare direttamente l'espressione clinica della DED. In uno studio trasversale di 111 partecipanti con almeno 60 anni di età, è stato riscontrato che i soggetti classificati come aventi DED presentavano una maggiore osmolarità plasmatica, indice di una scarsa idratazione, rispetto agli individui senza DED [821]. Sono necessari ulteriori studi al fine di stabilire se migliorare l'idratazione dell'intero organismo con intervento di fluidi possa offrire un vantaggio terapeutico alle persone affette da DED. In particolare, rimane la necessità di sperimentazioni interventistiche controllate per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'ottimizzazione dello stato di idratazione come terapia non farmacologica per la DED.

6.2. Acidi grassi essenziali

Gli acidi grassi essenziali (EFA) sono chiamati 'essenziali' perché sono necessari per i processi metabolici sani [822]. Gli esseri umani non sono in grado di produrre EFA *in vivo* e devono perciò ingerirli da altre fonti dietetiche. Due EFA fondamentali sono gli acidi grassi omega-3 (ω -3) e omega-6 (ω -6) a 18 atomi di carbonio. Gli EFA ω -3 esistono nei sottotipi a catena breve (acido α -linolenico, ALA) e lunga (acido eicosapentaenoico, EPA, e acido docosaesaenoico, DHA). Entrambi i sottotipi possono essere assunti direttamente dal cibo, mentre le forme a catena lunga possono essere anche prodotte

partendo dalle forme a catena breve all'interno dell'organismo, attraverso la desaturazione/elongazione degli EFA a catena breve. Le fonti alimentari comuni per ALA includono i semi di lino, le noci, i semi di chia e l'olio di semi di soia. Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) ω -3 a catena lunga, EPA e DHA, sono presenti in concentrazioni elevate nel pesce grasso (come tonno, salmone, trota, sardine e sgombero) e, in misura minore, in crostacei e molluschi (come gamberetti, ostriche e cozze). Gli EFA ω -6 vengono comunemente ricavati dagli oli vegetali, come l'olio di cartamo e l'olio di semi di mais, sotto forma di acido linolenico (LA), che, una volta ingerito, viene desaturato ed elongato per formare acido γ -linolenico (GLA) ed acido arachidonico (AA) [823].

All'interno dell'organismo, gli EFA ω -3 e ω -6 competono per gli enzimi che regolano il proprio metabolismo, e producono eicosanoidi che modulano l'infiammazione sistemica. Gli eicosanoidi derivati da ω -6, pathway AA-dipendenti, tra cui la prostaglandina-E2 (PGE2), il trombossano-A2 e il leucotriene-B4, sono proinfiammatori. Mentre la maggior parte degli eicosanoidi derivati da ω -6 promuovono infiammazione [824], il metabolismo di GLA può comportare la produzione di prostaglandina-E1 (PGE1) e trombossano-A1, che sono mediatori antinfiammatori [824]. L'effetto/i potenziale/i dell'EFA ω -6 sull'infiammazione è/sono pertanto complesso/i. Gli EFA ω -3 a catena lunga spingono il metabolismo della prostaglandina verso la produzione di eicosanoidi antinfiammatori, tra cui le resolvine e le protectine, essenziali per limitare e risolvere l'infiammazione [825]. In quanto tale, il rapporto relativo di EFA ω -3 consumato rispetto a ω -6 influenza la condizione infiammatoria generale dell'organismo [824].

In tempi moderni è cambiato l'equilibrio nell'assunzione dietetica degli acidi grassi essenziali (EFA) ω -3 e ω -6, alterando così l'equilibrio delle citochine infiammatorie [826]. Nelle attuali diete occidentali il rapporto nell'assunzione di ω -6: ω -3 è tipicamente di 15:1, mentre si ritiene generalmente che il rapporto ideale sia di 4:1 [827]. Di conseguenza, vi è interesse scientifico nel capire se aumentare i livelli sistemici di EFA ω -3 attraverso l'intervento nutrizionale, al fine di abbassare il rapporto ω -6: ω -3, possa produrre effetti antinfiammatori sistemici che siano di beneficio alle condizioni caratterizzate da infiammazione, tra cui la DED.

6.2.1. Studi scientifici di base

Agli EFA ω -3 vengono riconosciuti un'ampia gamma di effetti antinfiammatori sistemici, tra cui l'inibizione della produzione di diverse citochine proinfiammatorie chiave (quali IL-1, IL-2 e TNF- α) [828 - 830] e la prevenzione della proliferazione dei linfociti T [831,832]; tutti processi implicati nella patogenesi della DED.

Diversi studi di laboratorio hanno mostrato che l'arricchimento dell'acido grasso può apportare cambiamenti alla ghiandola lacrimale ed alterare la risposta della superficie oculare ai modelli farmacologicamente indotti di DED [833 - 838]. Due studi recenti di laboratorio hanno valutato l'impatto degli EFA sulla funzione delle cellule epiteliali delle ghiandole di Meibomio umane [833,834]. Lo studio di Liu et al. ha mostrato che gli EFA influenzano la qualità e la quantità dei lipidi intracellulari, con conseguente aumento del contenuto cellulare di trigliceridi da 2,4 a 3,7 volte dopo il trattamento rispettivamente con ω -3 e ω -6. Nei ratti, l'integrazione dietetica con ω -3 (EPA + DHA) per tre mesi è stata associata alla loro incorporazione nei tessuti della ghiandola lacrimale [835]. L'arricchimento dietetico per due mesi con PUFA ω -3 (EPA + DHA) e ω -6 (GLA) riduceva la cheratite corneale, riduceva al minimo la sovraespressione del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) congiuntivale II e inibiva l'up-regolazione della prostaglandina (PG) E1 e PGE2 nella ghiandola lacrimale dopo 28 giorni di intervento con scopolamina [836].

Tabella 13

Principali sperimentazioni cliniche interventistiche pubblicate sull'integrazione orale con EFA ω -3 per la malattia dell'occhio secco.

Autore, Anno	N	Periodo dello studio	Intervento con ω -3 orale (dose giornaliera)	Controllo	Livello di evidenza	Parametri con miglioramenti significativi rispetto al controllo ^a	Parametri senza effetto significativo rispetto al controllo ^a
Macsai, 2008 [849].	38 ^f	12 mesi	Olio di semi di lino 3300 mg	Placebo (olio di oliva)	1	Primario: Sintomi (OSDI)	Secondario: TBUT, punteggi secrezione sebacea (meibum), punteggio di Schirmer, colorazione corneale.
Wojtowicz et al., 2011 [850]	36	90 giorni	EPA 450 mg + DHA 300 mg + olio di semi di lino 100 mg	Placebo (olio di germe di grano)	1 ^e	Sintomi (OSDI)	Punteggio di Schirmer, evaporimetria, composizione lipidica delle secrezioni GM, TBUT
Bhargava et al., 2013 [851]	518	3 mesi	EPA 650 mg + DHA 350 mg	Placebo (olio di mais)	1	Sintomi, TBUT e punteggio di Schirmer	Colorazione con rosa bengala e citologia ad impressione congiuntivale
Olenik et al., 2013 [852]	61 ^b	3 mesi	EPA 127,5 mg + DHA 1050 mg ^c	Placebo ^c (olio di semi di girasole)	1	Sintomi (OSDI), TBUT, infiammazione margine palpebrale, espressione GM e punteggio di Schirmer	Nessuno
Kawakita et al., 2013 [853]	27	12 settimane	EPA 1245 mg + DHA 540 mg	Placebo (trigliceridi a catena media)	1	Sintomi e TBUT	Punteggio di Schirmer, colorazione superficiale oculare con fluoresceina o rosa bengala
Kangari et al., 2013 [854]	64	30 giorni	EPA 360 mg + DHA 240 mg	Placebo (trigliceridi a catena media)	1	Primario: TBUT Secondario: Sintomi (OSDI) e punteggio di Schirmer	Nessuno
Pinazo-Duran et al., 2013 [855]	66 ^d	3 mesi	EPA 85 mg + DHA 700 mg + DPA 60 mg + antiossidante	Nessuno (in aperto)	2	Non pertinente	Riduzione citochine lacrimali infiammatorie (solo rispetto al basale)
Olenik, 2014 [856]	905	12 settimane	EPA 127,5 mg + DHA 1050 mg + DPA 90 mg	Nessuno (in aperto)	2	Non pertinente	Sintomi ^g (solo rispetto al basale)
Bhargava, 2015 [857]	256	45 giorni	EPA 720 mg + DHA 480 mg	Placebo (olio di oliva)	1	Primario: Sintomi. Secondario: TBUT e citologia congiuntivale	Secondario: Punteggio di Schirmer
Deinema et al., 2017 [858]	60	90 giorni	Olio di krill (EPA 945 mg + DHA 510 mg) e olio di pesce (EPA 1000 mg + DHA 500 mg)	Placebo (olio di oliva)	1	Primario: Osmolarità lacrimale e sintomi (OSDI). Secondario: TBUT, rossore bulbo oculare, livelli lacrimali della citochina proinfiammatoria IL-17A.	Secondario: NIBUT, punteggio di Schirmer, TMH, livelli di altre citochine lacrimali IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α .
Epitropoulos et al., 2016 [859]	105	12 settimane	EPA 1680 mg + DHA 560 mg EFA ω -3 riesterificati	Olio di cartamo (3136 mg)	1	Primario: Osmolarità lacrimale. Secondario: TBUT, sintomi (OSDI), positività MMP-9.	Secondario: Colorazione corneale con fluoresceina, test di Schirmer.

DHA: acido docosaesaenoico; DPA: acido docosapentaenoico; EPA: acido eicosapentaenoico; GM: ghiandola di Meibomio; IFN: interferone; IL: interleuchina; MMP-9: matrice metalloproteinasi-9; N: numero dei soggetti; NIBUT: tempo di rottura del film lacrimale non invasivo; OSDI: indice della malattia della superficie oculare; TBUT: tempo di rottura del film lacrimale; TMH: altezza del menisco lacrimale; TNF: fattore di necrosi tumorale.

^a Non sono state valutate misurazioni cliniche oggettive.

^b La popolazione in studio ha coinvolto solo individui con DGM.

^c Sia al gruppo di intervento che a quello di controllo era stata data istruzione di effettuare anche l'igiene palpebrale e di utilizzare ogni giorno lacrime artificiali senza conservanti per tutta la durata dello studio.

^d La popolazione in studio ha coinvolto sia individui con DED (n = 30) che i controlli sani (n = 36).

^e Studio pilota controllato, in doppio cieco, randomizzato, inadeguato a livello di potenza per poter rilevare differenze significative tra i gruppi in studio.

^f La popolazione in studio ha coinvolto individui con DGM e blefarite.

^g Gli esiti primari e secondari sono specificati qualora definiti dagli autori.

In modelli murini di DED è stato mostrato che le formulazioni topiche degli EFA ω -3 riducono i livelli di colorazione corneale con fluoresceina [837,838] e riducono sia il numero di cellule CD11b(+) sia l'espressione congiuntivale di IL-1a e TNF- α [837]. Si è inoltre riscontrato che gli EFA ω -3 topici, con e senza aggiunta di HA allo 0,1%, migliorano l'irregolarità corneale e riducono la rottura della barriera epiteliale [838].

L'evidenza sperimentale è a supporto del potenziale terapeutico di una classe di immunomodulatori endogeni di derivazione lipidica, le resolvine, ricavate da EPA (resolvina E1) e da DHA (resolvina D1), come trattamento antinfiammatorio per la DED [14,839,840]. Le resolvine E1 e D1 promuovono la risoluzione dell'infiammazione nelle cellule mucipare calciformi congiuntivali in coltura riducendo i leucotrieni cisteinici [839,840]. È stato riportato che, nei modelli murini di DED, la resolvina E1 aumenta la produzione lacrimale, migliora la regolarità corneale e diminuisce l'infiltrazione macrofagica [841], riduce la rottura della barriera epiteliale corneale e attenua la perdita di cellule mucipare calciformi [842]. L'applicazione topica di un profarmaco di resolvina E1, RX-10045 (0,1%), che viene rapidamente idrolizzato alla sua forma attiva nelle matrici biologiche, può ridurre l'opacità dello stroma corneale a seguito di lesione

corneale su coniglio [843]. In un recente studio clinico RX-10045 non è riuscito a soddisfare un endpoint primario relativo alla colorazione corneale [329]. Nonostante le sperimentazioni riguardanti la resolvina D1 siano meno diffuse, va notato che tali agenti svolgono un ruolo nella salute corneale. Per esempio, un derivato di DHA, NPD₁, è importante per la rigenerazione nervosa e per la sensibilità corneale [844,845].

6.2.2. Dati osservazionali sugli esseri umani

Tabella 14

Principali sperimentazioni cliniche interventistiche pubblicate sull'integrazione orale con EFA ω -6 per la malattia dell'occhio secco.

Autore, Anno	N	Periodo dello studio	Intervento con ω -6 orale (dose giornaliera)	Controllo	Livello di evidenza	Parametri con miglioramenti significativi rispetto al controllo ^f	Parametri senza effetto significativo rispetto al controllo ^f
Manthorpe et al., 1984 [867]	36 ^a	3 settimane	acido <i>cis</i> -linoleico 365 mg + GLA 45 mg	Placebo	1	Punteggio del test di Schirmer	TBUT, colorazione con verde di lissamina, lisozima lacrimale e sensibilità corneale
Oxholm et al., 1986 [868]	28 ^a	8 settimane	acido <i>cis</i> -linoleico 2190 mg + GLA 270 mg	Placebo	1	Nessuno	Nessun miglioramento in punteggio di Schirmer, TBUT o colorazione con verde di lissamina
Theander et al., 2002 [869]	90 ^a	6 mesi	Due dosi testate: (1) GLA 800 mg; (2) GLA 1600 mg	Placebo (olio di mais)	1	Nessuno.	Nessun miglioramento con nessuna delle due dosi per dolore oculare, sintomi dell'occhio secco, test di Schirmer o colorazione con verde di lissamina
Barabino et al., 2003 [872]	26 ^d	45 giorni	LA 57 mg + GLA 30 mg ^e	Placebo ^e	1	Sintomi, riduzione espressione HLA-DR congiuntivale e colorazione con verde di lissamina.	TBUT, punteggio test di Schirmer
Aragona et al., 2005 [870]	40 ^a	1 mese	LA 112 mg + GLA 15 mg	Placebo (fruttosio)	1	Sintomi, aumento livelli di PGE1 e CFS lacrimali	TBUT, secrezione basale lacrimale
Pinna et al., 2007 [871]	57 ^a	6 mesi	LA 28,5 mg + GLA 15 mg	Nessuno	2 ^b	Non pertinente	Sintomi, torbidità secrezione GM e ostruzione GM (solo rispetto al basale)

CFS: colorazione corneale con fluoresceina; GLA: acido γ -linolenico; HLA-DR: antigene leucocitario umano-DR; LA: acido linolenico; N: numero dei soggetti; PGE1: prostaglandina E1;

TBUT: tempo di rottura del film lacrimale.

^a La popolazione in studio ha coinvolto solo individui con DGM.^b In cieco solo per lo sperimentatore.^c La popolazione in studio ha coinvolto solo individui con sindrome di Sjögren primaria.^d La popolazione in studio ha coinvolto solo individui con DED da scarsa componente acquosa.^e Sia al gruppo di intervento che a quello di controllo era stata data istruzione di utilizzare ogni giorno lacrime artificiali senza conservanti per tutta la durata dello studio.^f Gli esiti primari e secondari sono specificati qualora definiti dagli autori.

Il Women's Health Study (Studio sulla salute delle donne), che ha coinvolto più di 32.000 donne, ha descritto l'associazione tra una bassa assunzione dietetica di EFA ω -3 e la DED nelle donne [846]. Lo studio ha riportato una riduzione del 30% del rischio di DED con ciascun grammo supplementare di EFA ω -3 consumato ogni giorno. Un rapporto ω -6: ω -3 alimentari maggiore è stato inoltre associato ad un rischio maggiore di DED (per $\geq 15:1$ vs $< 4:1$, rapporto di probabilità: 2,51; CI al 95%: 1,13, 5,58, $p = 0,01$). Inoltre, recentemente, è stato mostrato che il rapporto ω -6: ω -3 nei lipidi lacrimali è maggiore nelle persone affette da DED, e che ciò avviene in proporzione al grado di disfunzione del film lacrimale e della colorazione corneale [847]. Il livello di assunzione dietetica degli EFA ω -3 è inoltre associato alle differenze nel pattern lipidico polare delle secrezioni delle ghiandole di Meibomio nelle donne affette da sindrome di Sjögren [848].

6.2.3. Sperimentazioni cliniche sugli integratori di EFA

Sono state condotte sperimentazioni cliniche per valutare il potenziale beneficio dell'integrazione orale con EFA ω -3 e ω -6, sia da soli che in combinazione, per il trattamento della DED. La maggior parte di tali sperimentazioni interventistiche è stata eseguita in centri singoli e con numeri di partecipanti relativamente piccoli (dimensione del campione < 70). Le sperimentazioni cliniche hanno utilizzato diversi tipi di procedure in cieco, sia per i partecipanti che per i valutatori degli esiti, e con poche in doppio cieco.

Tutte le sperimentazioni cliniche per la valutazione degli EFA ω -3 in monoterapia (Tabella 13) [849 - 859] sono state condotte per tre mesi o meno, ad eccezione di uno studio pilota che ha preso in esame l'efficacia degli EFA ω -3 (ALA) a catena corta per il trattamento di DGM e blefarite per 12 mesi [849]. Gli interventi con gli EFA ω -3 hanno variato sia in termini di sottotipo (formulazioni a catena breve e/o lunga) e di dose. Ad oggi solo uno studio ha valutato l'efficacia relativa delle diverse forme di EFA ω -3 a catena lunga per il trattamento della DED, mettendo a confronto l'olio di krill, in forma prevalentemente fosfolipidica, all'olio di pesce, in forma di trigliceride [858]. Tale sperimentazione clinica randomizzata, controllata con placebo ha suggerito che gli EFA ω -3 in forma fosfolipidica (olio di krill) potrebbero offrire un ulteriore beneficio terapeutico nella DED, ma ulteriori sperimentazione cliniche sono necessarie al fine di valutare tale potenziale. Sono state prese in considerazione varie

misure degli esiti, che riguardano innanzitutto la quantificazione dei cambiamenti nella sintomatologia del paziente, nonché misurazioni cliniche oggettive relative alla stabilità e/o alla produzione lacrimale. Più di recente sono stati inoltre dimostrati gli effetti benefici degli integratori orali con EFA ω -3 nella DED, con specificazione dell'osmolarità lacrimale in qualità di misura dell'esito primario [858,859]. In aggiunta, un recente studio pilota ha dimostrato gli effetti neuroprotettivi sulla cornea centrale dell'integrazione di una dose moderata di ω -3 (EPA 1000 mg/die + DHA 500 mg/die) per tre mesi nella DED [860]. Tentando di riassumere le migliori evidenze disponibili, una metanalisi concludeva che l'integrazione con EFA ω -3 migliora il TBUT e i punteggi di Schirmer in individui affetti da DED, senza modificare in modo significativo i punteggi OSDI [861].

Sebbene molti pazienti si automedicino utilizzando gli integratori con EFA ω -3 dietro il presupposto dei loro benefici per la salute, ampiamente pubblicizzati, l'impiego di tali integratori richiede alcune precauzioni. Esistono diverse, importanti controindicazioni sistemiche, tra cui l'epatopatia, la fibrillazione atriale e i disturbi emorragici; in tali casi è necessario cercare il consiglio di un medico prima di cominciare l'integrazione. L'assunzione di dosi elevate di EFA ω -3 (EPA + DHA > 2000 mg/die) può presentare rischi potenziali per la salute in termini di un rischio aumentato di emorragia [862], e le persone affette da disturbi ematologici devono consultare un medico prima di assumere integratori con EFA ω -3 [863]. È stata anche suggerita l'eventualità che gli individui di sesso maschile con concentrazioni sieriche elevate di PUFA ω -3 a catena lunga presentino un rischio aumentato di tumore alla prostata [864], sebbene ciò rimanga controverso [865,866]. Sia la FDA che il National Health and Medical Research Council (NHMRC), il Consiglio nazionale per la salute e la ricerca medica, in Australia raccomandano un limite massimo giornaliero di 3 g (3000 mg) per il consumo di acidi grassi ω -3; e ciò include gli acidi grassi ω -3 ricavati sia dal cibo che dagli integratori. È importante notare che tale dosaggio si riferisce alla quantità del contenuto di acido grasso ω -3, piuttosto che alla dimensione della capsula dell'integratore *in sé*. Per esempio, molte capsule di olio di pesce da 1 g (1000 mg) contengono EPA 180 mg + DHA 120 mg; quindi solo circa il 30% del contenuto della capsula dell'integratore a base di olio di pesce è costituito da acidi grassi ω -3 a catena lunga.

Tabella 15

Principali sperimentazioni cliniche interventistiche pubblicate sull'integrazione orale di EFA ω -3 e ω -6 in combinazione per la malattia dell'occhio secco.

Autore, Anno	N	Periodo dello studio	Intervento con ω -6 orale (dose giornaliera)	Controllo	Livello di evidenza	Parametri con miglioramenti significativi rispetto al controllo ^a	Parametri senza effetto significativo rispetto al controllo ^a
Creuzot et al., 2006 [873]	71	6 mesi	EPA 28 mg + DHA 392 mg + GLA 82 mg + LA 126 mg	Placebo (acido oleico basico)	1 ^b	Riflesso lacrimale e iperemia bulbare	Punteggio di Schirmer, TBUT, colorazione superficiale oculare con fluoresceina e verde di lissamina
Larmo et al., 2010 [874]	86 ^c	3 mesi	Olio di olivello spinoso (2 g): EFA ω -3 a catena lunga 149 mg + ω -6 245 mg	Placebo (trigliceridi a catena media)	1	Rossore bulbo e bruciore oculare	Osmolarità lacrimale, punteggio di Schirmer, TBUT
Brignole-Baudouin et al., 2011 [875]	106	3 mesi	EPA 427,5 mg + DHA 285 mg + olio di borragine 15 mg + zinco 10 mg + vitamine	Placebo (trigliceridi a catena media)	1	Riduzione percentuale di cellule positive ad HLA-DR congiuntivale.	Punteggio di Schirmer, TBUT e colorazione superficie oculare
Jackson et al., 2011 [876]	43	6 mesi	ALA 1000 mg + GLA 500 mg	ALA 1000 mg + GLA 500 mg + ciclosporina topica 2x al giorno negli ultimi 3 mesi	2 ^d	Non pertinente	Entrambi i gruppi mostravano miglioramenti in sintomi e TBUT solo rispetto al basale
Creuzot-Garcher et al., 2011 [877]	181	6 mesi	EPA 28 mg + DHA 392 mg + GLA 82 mg + LA 126 mg	Placebo (acido oleico basico)	1	TBUT, riduzione punteggio affaticamento oculare	Punteggio di Schirmer, colorazione superficie oculare.
Sheppard et al., 2013 [878]	38 ^e	6 mesi	ALA 196 mg + EPA 128 mg + DHA 99 mg + DPA 39 mg + LA 710 mg + GLA 240 mg	Placebo (olio di semi di girasole)	1	Sintomi (OSDI), indice asimmetria superficie corneale ed espressione HLA-DR congiuntivale	TBUT, colorazione congiuntivale con fluoresceina e verde di lissamina, punteggio di Schirmer.

ALA: acido α -linolenico; DHA: acido docosaesaenoico; DPA: acido docosapentaenoico; EFA: acidi grassi essenziali; EPA: acido eicosapentaenoico; GLA: acido γ -linolenico; HLA-DR: antigene leucocitario umano-DR; LA: acido linolenico; OSDI: indice della malattia della superficie oculare; N: numero dei soggetti; TBUT: tempo di rottura del film lacrimale.

^a Gli esiti primari e secondari sono specificati qualora definiti dagli autori.

^b Le procedure in cieco non sono chiare.

^c Sia il gruppo di intervento che quello di controllo includevano portatori di lenti a contatto.

^d Né i valutatori degli esiti clinici né i partecipanti erano in cieco (studio in aperto).

^e La popolazione in studio ha coinvolto solo donne in età post-menopausale.

Le sperimentazioni cliniche interventistiche per la valutazione delle formulazioni di EFA ω -6 per il trattamento della DED sono state eseguite in centri singoli, e hanno variano in durata dalle tre settimane ai sei mesi, e con notevoli variazioni in termini di dose giornaliera (Tabella 14) [867-871]. La maggior parte degli studi ha preso in considerazione popolazioni in studio con sindrome di Sjögren, con esiti variabili riportati in relazione ai cambiamenti nei sintomi dell'occhio secco, nei marcatori dell'infiammazione oculare o in altri segni clinici (quali la colorazione della superficie oculare, TBUT, punteggio di Schirmer).

Le sperimentazioni cliniche che hanno preso in esame l'integrazione con gli EFA ω -3 e ω -6 in combinazione hanno variato in durata dai tre ai sei mesi, e includono sia studi a centro singolo che multicentrici (Tabella 15) [872 - 877]. Una metanalisi del 2014 che ha preso in considerazione l'efficacia complessiva dell'integrazione con PUFA per il trattamento della DED concludeva che, rispetto al placebo, tali interventi avevano determinato una significativa riduzione sia nel punteggio relativo ai sintomi (quantificati utilizzando l'OSDI) sia nel tasso di positività delle cellule all'HLA-DR [878]. Nel 2014 è stato inoltre pubblicato un protocollo di revisione sistematica Cochrane su tale argomento, attualmente in corso [879].

6.2.4. Riepilogo degli acidi grassi essenziali

Il ruolo dell'integrazione con EFA ω -3 e/o ω -6 per il trattamento della DED non è stato ancora interamente compreso. Sebbene sia stato condotto un numero notevole di sperimentazioni cliniche (Tabelle 13 - 15), la maggior parte di queste era di breve durata e ha mostrato risultati contrastanti. Esistono poche sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate di alta qualità che possano illuminare la pratica clinica. Di conseguenza, manca attualmente un consenso riguardo al protocollo ottimale, in particolare riguardo alla dose, alla

composizione o alla durata del trattamento. Inoltre, la maggior parte degli studi clinici non ha misurato la conformità agli interventi dello studio con test degli acidi grassi nel siero sanguigno. Ciò è considerato essenziale per la precisa valutazione degli effetti dell'integrazione sulla salute, in particolare in quanto le comuni fonti di EFA ω -3 (quali, per esempio, gli integratori a base di olio di pesce) presentano potenziali effetti collaterali gastrointestinali, tra cui il retrogusto di pesce e diarrea, che possono influire negativamente sulla conformità [880]. È attualmente in corso una sperimentazione multicentrica, randomizzata, controllata con placebo su larga scala (studio DREAM) per valutare l'efficacia e la sicurezza dei PUFA ω -3 (dosati a EPA 2000 mg + DHA 1000 mg/die) nel corso di 24 mesi finanziata dal National Institute of Health (Istituto nazionale di salute) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02128763>). Tale studio prevede di rendere note delle raccomandazioni di trattamento per l'utilizzo dei PUFA ω -3 a dosi elevate nel trattamento della DED.

6.3. Lattoferrina

La lattoferrina è una glicoproteina lacrimale multifunzione con proprietà antibatteriche, antinfiammatorie e antiangiogeniche. I livelli di lattoferrina lacrimale sono considerati un indicatore della funzione secretiva delle ghiandole lacrimali [881]. Sono stati riportati livelli ridotti di lattoferrina in alcune popolazioni cliniche affette da DED [881 - 886], e ciò ha fornito il razionale scientifico per la valutazione del potenziale beneficio dell'integrazione dietetica con lattoferrina come intervento per l'occhio secco. La lattoferrina orale conserva la funzione della ghiandola lacrimale nei topi invecchiati riducendo le lesioni ossidative e bloccando l'infiammazione ghiandolare [887]. In uno studio pilota su sette individui affetti da sindrome di Sjögren l'integrazione orale con lattoferrina (270 mg/die) per un mese migliorava i sintomi dell'occhio secco, il TBUT, i punteggi della

colorazione vitale della superficie oculare, i punteggi relativi alla sensibilità corneale e alla citologia ad impressione, con inversione dei miglioramenti una volta interrotto il trattamento [888]. Una recente sperimentazione clinica controllata, a centro singolo, prospettica, randomizzata ha riportato un miglioramento rispetto al placebo nei sintomi dell'occhio secco, in TBUT e punteggi di Schirmer, con l'assunzione di lattoferrina orale in sede postoperatoria per due mesi (350 mg/die) successivamente ad un piccolo intervento di incisione della cataratta [889]. Ulteriori ricerche sono necessarie al fine di chiarire il ruolo dell'integrazione con lattoferrina nel trattamento della DED.

6.4. Altre considerazioni sulla dieta

Lo stress ossidativo, che genera specie di ossigeno reattivo che danneggiano le cellule, può essere coinvolto nella lesione cellulare che porta all'OSD, tra cui l'occhio secco [890]. In una sperimentazione di crossover, randomizzata, controllata con placebo riguardante un integratore antiossidante somministrato per via orale (contenente beta-carotene, vitamine E, C, B, B6, D, zinco e rame) in individui affetti da DED marginale, sono stati dimostrati miglioramenti relativi della stabilità lacrimale, della densità delle cellule mucipare calciformi e della metaplasia squamosa all'endpoint di un mese dello studio [891]. Un'altra piccola sperimentazione clinica randomizzata e controllata su un antiossidante in combinazione con un integratore minerale (zinco) orale ha riportato miglioramenti rispetto al placebo in TBUT e punteggi di Schirmer, nonché sintomi oculari ridotti in persone affette da DED nel corso di 12 settimane [892]. Una sperimentazione pilota in aperto, non controllata, che ha coinvolto 13 soggetti affetti da DED, ha mostrato che l'integrazione orale giornaliera di antiossidanti, con estratto di bacche di *Aristotelia chilensis* (30 mg), determinava miglioramenti relativi dei sintomi dell'occhio secco e dei punteggi di Schirmer rispetto al basale nel corso di due mesi [893].

Anche l'acido alfa-lipoico, un composto di disolfuro presente in natura, possiede proprietà antiossidanti [894]. In un modello animale di occhio secco postmenopausale è stato riscontrato che un'integrazione dietetica con acido alfa-lipoico per 16 settimane aumentava l'attività della perossidasi lacrimale e migliorava la produzione lacrimale [895]. Rimane da esaminare se l'acido alfa-lipoico offra un'applicazione clinica per la DED negli esseri umani.

Kawashima e colleghi hanno mostrato che la restrizione calorica preserva la funzione della ghiandola lacrimale attenuando le lesioni ossidative nella ghiandola stessa, suggerendo così che i cambiamenti nella dieta e una riduzione del consumo calorico possono essere di beneficio nella gestione dell'occhio secco [896]. Lavori più recenti da parte dello stesso gruppo in una sperimentazione clinica sia con modelli di ratto che umani dell'occhio secco hanno mostrato il valore, nel breve termine, dei cambiamenti nella dieta per i segni ed i sintomi dell'occhio secco [897]. Un recente studio a visita singola, trasversale ha anche dato supporto alla nozione che un aumento del grasso corporeo può portare ad un aumento dei sintomi dell'occhio secco [898]. L'assunzione di alcool induce occhio secco transitorio in individui sani [899], suggerendo così che il suo consumo può aggravare i sintomi ed i segni dell'occhio secco.

Recentemente è stato descritto che l'uso di occhiali contenenti estratti di quattro piante medicinali con riferite proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie, tre volte al giorno per otto settimane, migliorava sia i segni soggettivi che oggettivi dell'occhio secco, rispetto ad un intervento con placebo, in individui affetti da DED lieve [900]. I risultati ottenuti da tali studi preliminari richiedono ulteriori conferme nel contesto di sperimentazioni cliniche sufficientemente ampie, adeguatamente controllate e multicentriche.

7. Considerazioni ambientali locali

Molti fattori 'ambientali' sono stati implicati nella DED, inclusi i farmaci sistemici e topici, le condizioni essiccatrici, l'utilizzo di dispositivi digitali e di lenti a contatto [102]. Tenere in considerazione simili fattori di rischio è importante perché tali informazioni possono fornire ulteriori informazioni in merito alla risposta individuale di un paziente nei confronti della terapia prescritta.

La modifica di eventuali fattori ambientali rilevanti rappresenta un'opzione potenzialmente utile nella gestione precoce della condizione, in quanto i cambiamenti iniziali alla superficie oculare che culminano nella DED possono essere impediti o potenzialmente invertiti rimuovendo i fattori di rischio ambientali associati.

7.1. Farmaci topici cronici

Alcuni studi hanno dimostrato che i conservanti possono essere associati a reazioni allergiche, tossiche o infiammatorie, in particolare nei pazienti che usano farmaci topici a lungo termine. I conservanti come il BAK irritano la superficie oculare [98], e sia i sintomi (quali bruciore, secchezza e sensazione di corpo estraneo) che i segni risultano significativamente più frequenti in pazienti che utilizzano farmaci per il glaucoma con conservanti [901,902]. Diversi studi hanno suggerito che i farmaci per il glaucoma possono contribuire all'OSD e allo sviluppo dell'occhio secco [903,904], e la gravità dell'OSD è stata correlata con il numero di farmaci con conservanti utilizzati e con la gravità del glaucoma [905 - 907].

Due grandi sperimentazioni cliniche multicentriche europee hanno mostrato che il passaggio a farmaci per il glaucoma senza conservanti (SC) provocava una riduzione significativa dei segni e sintomi dell'OSD nei pazienti [901,902]. I farmaci SC disponibili per la terapia del glaucoma includono gli analoghi di prostaglandine (PGA), il tafluprost SC, i betabloccanti, il timololo maleato SC e una combinazione a dose fissa sotto forma di dorzolamide/timololo SC. Il timololo senza conservanti è disponibile da diversi anni negli Stati Uniti e in Europa, e presenta meno effetti negativi sui sintomi e segni dell'OSD e sui test della funzionalità lacrimale [908]. Ciancaglini et al. hanno eseguito microscopia confocale della congiuntiva e citologia ad impressione al fine di dimostrare che l'uso del levobunololo senza conservanti è associato a minori cambiamenti congiuntivali [909]. Renieri et al. riferivano di una sperimentazione clinica di crossover su 2298 soggetti che passavano da varie terapie conservate con BAK a terapia con dorzolamide/timololo senza conservanti, e riscontrarono una migliore tollerabilità a livello locale nell'80% dei pazienti [910]. Uusitalo et al. fecero passare 158 pazienti da latanoprost conservato con BAK a tafluprost senza conservanti per 3 mesi [911]. Riscontrarono significative diminuzioni in sintomi, colorazione corneale con fluoresceina, iperemia congiuntivale, nel numero di cellule congiuntivali anomale (in base a HLA-DR e MUC5AC) e miglioramenti in TBUT e punteggi di Schirmer.

Oltre alla disponibilità di farmaci SC, sono stati sviluppati conservanti alternativi per ridurre al minimo l'effetto tossico del BAK [912]. Il poli-quaternario-1 (Polyquad®) è un conservante di ammonio quaternario considerato meno tossico per la superficie oculare, in base a studi che ne hanno preso in esame la tossicità per le cellule epiteliali corneali e congiuntivali. Labbe et al. [913] hanno mostrato che Polyquad induceva notevolmente meno tossicità rispetto a BAK *in vivo*, e che produceva risultati simili al controllo in quanto a test di Schirmer, lampada a fessura, colorazione corneale con fluoresceina ed istologia [913]. SofZia™ è un sistema di conservazione ossidativo utilizzato in una preparazione di travoprost, e diversi studi hanno mostrato un miglioramento nei sintomi e segni dell'OSD in seguito al passaggio dai farmaci conservati con BAK alle gocce conservate con SofZia [914 - 916].

Si possono trovare ulteriori informazioni sulle interazioni dei

conservanti con la superficie oculare in TFOS DEWS II - Relazione sull'occhio Secco Iatrogeno [102].

7.2. Farmaci sistemici

Molti farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie croniche possono contribuire alla DED. È stata riportata una maggiore incidenza dell'occhio secco in soggetti che utilizzano antistaminici, betabloccanti, antidepressivi, diuretici, ansiolitici, antipsicotici, farmaci anti-Parkinson, isotretinoina, terapia estrogenica e chemioterapia sistemica [102,917]. Le strategie per ridurre o eliminare gli effetti collaterali sistemici indotti dai farmaci includono la modifica della via di somministrazione da orale a topica, l'interruzione dei farmaci, l'aggiustamento della dose, il passaggio ad un altro farmaco o una gestione più aggressiva dell'occhio secco indotto [102].

7.3. Diminuzione del tasso di ammiccamento

L'ammiccamento è fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi del film lacrimale preoculare sulla superficie oculare [918]. La diminuzione del tasso di ammiccamento o l'ammiccamento incompleto influenzano la dinamica lacrimale, allungando il periodo durante il quale la superficie oculare risulta esposta alla perdita d'acqua prima dell'ammiccamento successivo, e contribuendo così allo sviluppo della DED [919,920]. Un fattore importante che influenza la velocità dell'ammiccamento è l'utilizzo di videoterminali (VDT) e di altri dispositivi digitali, la lettura e una varietà di altre attività visive e funzioni cognitive. Con l'aumento esponenziale dell'uso di computer nei posti di lavoro è stato riportato un aumento proporzionale del numero di relazioni su epidemiologia e patologia di tale condizione [921,922]. La percentuale di lavoratori che utilizzano VDT e che presentano diagnosi di occhio secco è aumentata fino al 10% negli impiegati di sesso maschile e nel 20% nelle impiegate di sesso femminile in Giappone [923]. I principali meccanismi attraverso i quali i VDT possono indurre i segni o i sintomi dell'occhio secco includono l'aumento della velocità di evaporazione del film lacrimale, lo sviluppo di DGM in età precedente, il volume lacrimale ridotto [924,925], la diminuzione della concentrazione di MUC5AC nelle lacrime [926] e l'aumento dello stress ossidativo [927].

Il trattamento principale per gli individui che presentano tali cambiamenti della superficie oculare è la prevenzione dell'essiccazione, e l'impiego frequente di lubrificanti oculari senza conservanti rappresenta spesso il trattamento iniziale preferito. Tuttavia, i dispositivi o i software informatici che stimolano l'ammiccamento in maniera più frequente rappresentano un potenziale meccanismo per ridurre al minimo l'effetto dei VDT. Miura et al. hanno mostrato che un nuovo tipo di dispositivo con diodi ad emissione luminosa (LED) aumentava la frequenza di ammiccamento sia nel gruppo con occhio secco che in quello di controllo [928]. Cardona et al. hanno presentato una strategia in cui il riflesso di ammiccamento veniva causato da una improvvisa distorsione del testo sullo schermo al fine di aumentare il tasso di ammiccamento spontaneo [929]. Per gli utenti di VDT che si devono sottoporre a periodi prolungati di sforzo visivo vengono consigliati pause frequenti ed esercizi di consapevolezza dell'ammiccamento. I fattori ergonomici, quali l'abbassamento dello schermo, consentono all'utente di dispositivi digitali di guardare verso il basso, esponendo così un'area minore della superficie oculare all'aria ambientale, e riducendo altresì la perdita del film lacrimale ed i sintomi dell'occhio secco [930].

7.4. Condizioni che causano essiccazione ed inquinanti ambientali

La superficie oculare è la superficie mucosa corporea più esposta all'ambiente esterno, dovendo affrontare sfide quali l'esposizione al vento, la bassa umidità relativa, gli sbalzi estremi di temperatura, le radiazioni UV, gli irritanti, gli inquinanti e il fumo di tabacco. L'esposizione a condizioni ambientali avverse quali la bassa umidità e/o l'aumento/diminuzione della temperatura atmosferica e/o dei movimenti d'aria, porta ad una maggiore instabilità ed evaporazione lacrimale [931]. Tali condizioni promuovono lo sviluppo dei sintomi dell'occhio secco in individui normali e peggiorano inoltre i sintomi ed i segni in quelli affetti da DED [932 - 935]. La secchezza cronica della superficie oculare produce una cascata di eventi a valle che favoriscono infiammazione, apoptosi epiteliale, perdita di cellule mucipare caliciformi ed alterazioni delle ghiandole di Meibomio. Vi sono studi che hanno dimostrato l'efficacia di alcuni trattamenti in risposta a condizioni ambientali sfavorevoli. Tra questi figurano l'impiego di lacrime artificiali [43,936,937], i farmaci che bloccano le risposte infiammatorie [584,842,938-940], i farmaci che inducono la secrezione mucosa [941] ed i farmaci che riducono l'apoptosi [942].

Mentre evitare l'esposizione a condizioni avverse che possono aumentare l'instabilità e l'evaporazione lacrimale rappresenta la tattica iniziale da adottare, un valido approccio è anche quello di ricreare le condizioni che imitano un ambiente adeguato per la superficie oculare. Tra questi figurano l'uso di umidificatori [317,943] e la ritenzione del fluido lacrimale per mezzo di occhiali a camera umida, lenti a contatto e tappi lacrimali [307,944-946].

L'aumento dell'inquinamento atmosferico è associato all'occhio secco [947] e fattori quali il fumo di sigaretta possono causare disfunzione del film lacrimale [948 - 950]. Il fumo di tabacco contiene molte sostanze ossidanti e tossiche, che espongono chi le inala ad una quantità enorme di radicali liberi. Matsumoto et al. hanno confermato l'effetto deleterio dell'esposizione cronica e cumulativa al fumo di tabacco sul film lacrimale, con conseguente aumento dei livelli di esanoil lisina lacrimale, un marcatore dello stress ossidativo da perossidazione lipidica [951]. Risultati simili sono stati osservati da Rummenie et al. a seguito di esposizione passiva al fumo di sigaretta [952]. Gli effetti avversi del fumo di tabacco passivo sul film lacrimale vengono evidenziati da un aumento delle citochine infiammatorie lacrimali, da prodotti della perossidazione lipidica e da una diminuzione della difesa mucosale, con conseguente instabilità e lesioni all'epitelio della superficie oculare [948,951]. L'inibizione dello stress ossidativo a livello terapeutico potrebbe agire "rompendo il ciclo" della citotossicità, dell'infiammazione e del decesso cellulare.

7.5. Utilizzo di lenti a contatto

Vi sono molti fattori che contribuiscono al disagio correlato alle lenti a contatto ed alla DED, tra cui i problemi connessi con le lenti a contatto stesse (quali i materiali delle lenti, il loro design, il periodo prima della loro sostituzione e il sistema impiegato per la loro cura) [953] e con la superficie oculare [954]. Una precedente relazione TFOS ha analizzato le strategie per la riduzione del disagio causato dalle lenti a contatto [500]. Tali strategie includono la regolazione della frequenza per la sostituzione delle lenti, l'eliminazione o la modificazione del sistema impiegato per la loro cura, l'impiego di modelli diversi, l'aggiunta di integratori lacrimali e l'occlusione puntuale [500].

In conclusione, vi sono molti fattori ambientali che i medici devono prendere in considerazione quando devono trattare individui affetti da DED, e delle strategie di gestione adeguate rappresentano spesso delle utili integrazioni a qualsiasi terapia prescritta.

8. Farmaci complementari

A causa di varie questioni economiche, culturali e regolatorie, molti paesi mostrano una carenza di farmaci approvati per la DED.

Una serie di farmaci complementari sono stati utilizzati come strategie alternative per la gestione della DED.

8.1. Prodotti naturali e a base di erbe

Prodotti naturali e a base di erbe topici e orali sono stati ampiamente utilizzati in molti paesi nel corso dei millenni. Tuttavia, relativamente poche RCT hanno messo a confronto la medicina a base di erbe con le terapie convenzionali a causa delle difficoltà inerenti nel modo in cui le erbe vengono prescritte. Molte di tali terapie si basano sulla tradizionale teoria dello 'yin' e 'yang' della medicina cinese, e richiedono perciò che i professionisti trattino i pazienti affetti da occhio secco con una combinazione di diverse erbe cinesi [955]. Mentre una simile modalità consente potenzialmente di 'personalizzare' i trattamenti per ciascun individuo, essa impedisce altresì di raggiungere una standardizzazione, e risulta pertanto più difficile studiare l'efficacia di tali prodotti utilizzando l'approccio standard di riferimento offerto dalle RCT. Alcuni studi di laboratorio di livello 1 hanno suggerito che le medicine cinesi possono svolgere un ruolo nella regolazione dell'equilibrio immunitario delle cellule Th1 e Th2 nel siero, così come nell'espressione dell'acquaporina-1 e dell'acquaporina-5 [956,957]. Tuttavia, il meccanismo di azione di tali prodotti rimane ancora vago, e una chiara dimostrazione dell'efficacia delle erbe nel trattamento della DED richiede ulteriore lavoro. Sono stati riferiti inoltre diversi effetti collaterali, tra cui nausea, dolori addominali, diarrea, sintomi gastrointestinali minori, disfunzione epatica lieve e disfunzione renale che devono essere presi in considerazione quando si adottano tali opzioni di trattamento [958].

In uno studio di livello 1 che ha coinvolto 80 partecipanti, la Qi-Ju-Di-Huang-Wan, un'erba comunemente prescritta, ha mostrato di essere in grado di migliorare significativamente il TBUT dei soggetti affetti da occhio secco dopo 4 settimane [959]. Alcuni studi di livello 2 e 3 hanno preso in esame la combinazione ottimale di erbe necessaria per trattare la sindrome di Sjögren [444,955,958]. Una RCT in doppio cieco di livello 1 con 240 soggetti ha mostrato che un ciclo di sei settimane con granuli di Sheng-Jin-Run Zao-Yang-Xue per la sindrome di Sjögren primaria migliorava i sintomi della bocca secca, dell'occhio secco e della bassa velocità del flusso lacrimale di flusso leggeri, sebbene non vi sia stato un miglioramento dei segni clinici [960].

8.2. Miele

Vi sono culture che, da secoli, ritengono che i prodotti delle api, quali pappa reale e miele, siano in grado di offrire proprietà medicinale. In una serie di studi di laboratorio e clinici di livello 2 e 3 è stato riferito che tali prodotti presentano proprietà antibiotiche, antinfiammatorie, antiossidanti e curative delle ferite [961 - 964]. La somministrazione orale di pappa reale può ristabilire la capacità di secrezione lacrimale in un modello di ratto con occhio secco [965]. L'applicazione topica di collirio a base di miele di mānuka è in grado di ridurre il numero di batteri isolati dal margine palpebrale e dalla congiuntiva nei pazienti affetti da DED [966]. La microemulsione oftalmica Cyclopower con miele di mānuka, e con attività antimicrobica confermata in test preclinici [967], ha dimostrato di essere sicura in uno studio sulla tollerabilità su esseri umani di fase I [968]. Sebbene promettenti, ulteriori studi clinici sono necessari al fine di valutare il ruolo terapeutico di tale formulazione e di altri prodotti delle api.

8.3. Latte

Il latte materno è, in alcuni Paesi, una medicina tradizionale relativamente comune nel trattamento di una varietà di condizioni dell'occhio [969,970]. L'instillazione topica di latte materno, in

particolare il colostro, si è mostrato efficace nel trattamento dell'epifora pediatrica in uno studio di livello 3 [971], e nella prevenzione della congiuntivite neonatale in uno studio di livello 1 [972], attraverso l'inibizione di una varietà di comuni patogeni oculari [973 - 975].

In un piccolo studio di livello 3, 10 pazienti su 11 riferivano un miglioramento nei sintomi della secchezza e dimostravano un certo miglioramento nei segni clinici a seguito di trattamento con colostro e lattosio bovino [976]. Uno studio su conigli ha dimostrato che il fucosillattosio, un oligosaccaride naturale nel colostro umano, è in grado di migliorare significativamente il volume lacrimale e il TBUT in un modello di occhio secco indotto da atropina [977]. Il latte materno contiene inoltre lattoferrina in abbondanza (vedere sezione 6.3), il che lo rende un potente candidato quale rimedio naturale per il trattamento dell'occhio secco.

8.4. Agopuntura

L'agopuntura rappresenta una modalità di intervento che possiede una lunga storia nei paesi dell'Asia orientale per il trattamento di una grande varietà di condizioni. Tuttavia, non esistono metodi comuni per l'agopuntura, e ciò la rende difficile da studiare in modo sistematico. È stato suggerito che il meccanismo di sollievo dal dolore potrebbe essere costituito dalla stimolazione del sistema nervoso periferico con un effetto centrale concomitante, il quale potrebbe influenzare conseguentemente la percezione del dolore, alterare l'infiammazione o le sensazioni periferiche, oppure 'riprogrammare' la sensazione del dolore dei nervi periferici [978].

È stato riportato che l'agopuntura migliora TBUT, punteggi di Schirmer e colorazione corneale in misura maggiore rispetto alle lacrime artificiali in studi di livello 1 [979,980], in uno studio di livello 2 [981] e in una relazione di metanalisi [982]. Un altro studio di livello 1 ha dimostrato che il volume lacrimale, valutato in base ai cambiamenti nei parametri del menisco lacrimale, migliorava significativamente a seguito di un trattamento di quattro settimane con agopuntura [983]. Alcuni studi hanno valutato gli effetti di procedure correlate nella gestione della DED. Due studi clinici ben controllati hanno mostrato che sia l'agopuntura laser che l'elettroterapia con elettrodi a punta in argento (SSP) sono efficaci quanto l'agopuntura tradizionale nell'alleviare i sintomi ed aumentare la secrezione lacrimale nei soggetti affetti da occhio secco [984,985].

Una delle mancanze di molti di questi studi è che il controllo utilizzato per valutare l'efficacia relativa dell'agopuntura era costituito dalle lacrime artificiali invece di una procedura placebo corrispondente. In una RCT, 42 partecipanti affetti da DED erano stati arruolati a ricevere un'agopuntura 'vera' oppure un'agopuntura placebo [986]. Dopo quattro settimane i soggetti di entrambi i gruppi riportavano un significativo miglioramento dei sintomi, senza alcuna differenza significativa tra i due gruppi. Ciò ha portato gli autori a concludere che la procedura placebo e l'agopuntura vera erano efficaci in ugual misura nel trattamento dei sintomi della DED.

9. Gestione degli aspetti psicologici della DED

È stato mostrato che la DED è associata a fattori psicologici, quali la depressione e lo stress [987 - 989]. È stato inoltre mostrato che la prevalenza di disturbi del sonno e dell'umore è notevolmente superiore nelle persone affette da DED [990]. Riconoscendo l'importanza della psicologia positiva, l'Organizzazione mondiale della sanità ritiene che la 'felicità' sia una componente importante della salute generale [991]. Si ritiene che la psicologia positiva, incluso l'essere felici, migliori il funzionamento degli esseri umani e che incoraggi le persone a condurre una vita di maggior successo [992]. Tali risultati hanno portato la ricerca ad interessarsi circa l'influenza

della 'felicità' sull'espressione clinica della DED.

Un recente studio giapponese ha riportato che le persone con i livelli più elevati di felicità soggettiva presentavano anche meno sintomi autoriferiti dell'occhio secco; tale associazione non risultava invece evidente per gli indicatori oggettivi della DED [993]. Inoltre, i partecipanti con i punteggi della felicità più bassi riferivano sintomi significativi di DED, ma non mostravano marcatori clinici oggettivi di DED. Gli autori concludevano esprimendo la necessità di studi futuri al fine di valutare se gli interventi di psicologia positiva possano essere vantaggiosi nella gestione della DED.

I risultati ottenuti da uno studio trasversale, basato su questionari, che descrivono un'associazione tra DED e bassi livelli di attività fisica e comportamenti sedentari [994], hanno inoltre sollevato quesiti circa la capacità dell'attività fisica di influenzare la qualità del film lacrimale. Nonostante sia stato proposto che l'esercizio fisico possa fornire un contributo potenzialmente utile nella gestione della DED [994], mancano allo stato attuale evidenze cliniche a sostegno di tale approccio. Offre ampio supporto a tale ipotesi, tuttavia, il fatto che si sia riscontrato che un allenamento a base di esercizi per otto settimane in un modello di topo di diabete di tipo II aumentava la secrezione

e solo successivamente si procederà a stabilire se questi mostrano anche segni ulteriori di EDE o ADDE. Ulteriori dettagli sui test appropriati per la conferma di diagnosi di DED e dei principali fattori eziologici si possono trovare in TFOS DEWS II - Relazione sulla Metodologia Diagnostica [10]. Dopo la conferma della diagnosi di DED, la gravità della malattia congiuntamente al suo sottotipo eziologico consentiranno di sviluppare un piano di trattamento adeguato.

La maggioranza dei pazienti affetti da DED mostra una correlazione tra la gravità dei sintomi ed i segni. Tuttavia, è un fatto associato che una percentuale dei pazienti presenti segni e sintomi contrastanti [996 - 998]. In situazioni in cui siano presenti sintomi cronici refrattari al trattamento, ma segni limitati, si deve prendere in considerazione l'eventualità di un dolore neuropatico piuttosto che di una DED. Ciò viene descritto più approfonditamente in TFOS DEWS II - Relazione sui Dolori e Sensazioni [539]. Al contrario, se i pazienti mostrano pochi sintomi di DED, ma i segni sono chiari, la riduzione della sensibilità corneale, suggestiva di cheratopatia neurotrofica, rappresenta una possibilità [999 - 1001], e il trattamento prescritto può essere particolarmente importante al fine di evitare ulteriori lesioni.

L'obiettivo finale nella gestione della DED è quello di ripristinare l'omeostasi della superficie oculare, rompendo il circolo vizioso della malattia e offrendo opzioni a lungo termine al fine di evitare un

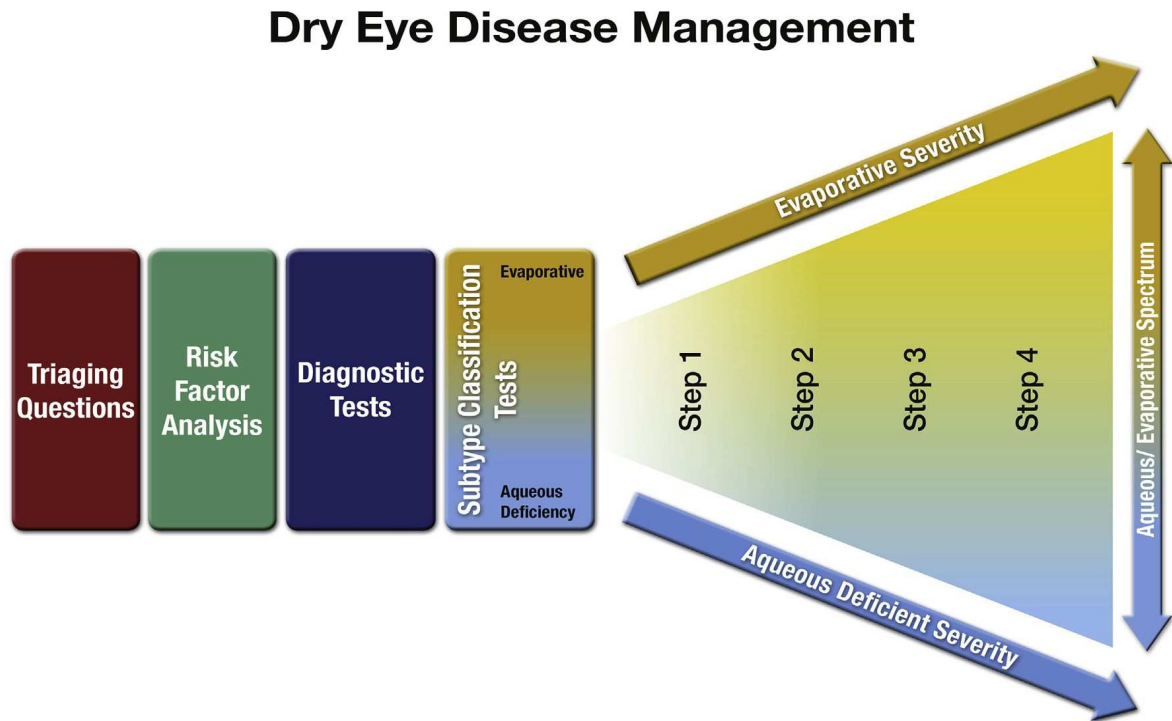


Fig. 1. Diagrammatic representation of the process associated with the management of DED.

lacrimale [995].

10. Algoritmo di gestione a fasi

La gestione della DED è complicata a causa della sua eziologia multifattoriale. Prendendo come riferimento il semplice motto che "la diagnosi precede la terapia", i medici devono fare del loro meglio per identificare il grado in cui EDE (probabilmente collegata a DGM), ADDE e/o altre condizioni della superficie oculare contribuiscono alla presentazione del paziente. Tale aspetto di determinazione dei principali fattori scatenanti la DED è fondamentale per una gestione adeguata.

La Fig. 1 presenta in modo schematico un approccio alla gestione della DED. Prima di selezionare il tipo di gestione adatto da intraprendere, è necessario effettuare interviste e test diagnostici al fine di determinare se il paziente presenti effettivamente DED o meno,

ritorno del ciclo vizioso e la ripresa dei sintomi. Sebbene esistano trattamenti che possono essere indicati in modo specifico per un particolare aspetto della condizione della superficie oculare di un paziente, potrebbe risultare appropriato raccomandare un certo numero di trattamenti per diversi aspetti nella presentazione della DED.

Generalmente, gestire la DED significa avere a che fare con postumi cronici che richiedono una gestione continua, piuttosto che un trattamento a breve termine, al fine di eliminare i disturbi dell'occhio secco. L'algoritmo di gestione presentato in questa relazione non vuole rappresentare un rigido approccio per gradi, ma deve essere considerato piuttosto come uno strumento organizzativo da utilizzare all'avvio del trattamento della DED al fine di selezionare gli interventi che potrebbero fornire i vantaggi maggiori. L'algoritmo tiene in considerazione sia l'eziologia che la gravità della malattia, e va dai trattamenti più generali per una malattia dall'eziologia mista a trattamenti più avanzati e specifici, mirati a particolari aspetti della

patofisiologia della malattia. Anche le considerazioni relative a rischi/benefici e costi contribuiranno necessariamente alle scelte effettuate tra le varie opzioni di trattamento [5 - 9,17].

Gli algoritmi di gestione vengono spesso costruiti per raccomandare una sequenza di trattamenti a seconda della fase della malattia, ma ciò non è possibile per la DED, in quanto è una condizione complessa che varia, sia in termini di gravità che di carattere, da paziente a paziente. Ciononostante, con l'intenzione di assistere i professionisti nel campo dell'oftalmologia a costruire un approccio al trattamento che sia logico e basato sulle evidenze, proponiamo il seguente algoritmo di gestione (Tabella 16). Per i pazienti che non rispondono ad un determinato livello di gestione, o che presentano DED più grave, è consigliabile il livello successivo di gestione e, in alcuni casi, la terapia precedente può essere continuata, oltre ad eventuali nuove terapie (Fig. 1 e Tabella 16). In generale, gli approcci di gestione iniziano con le terapie convenzionali, a basso rischio e comunemente disponibili, quali i lubrificanti da banco per malattie allo stadio iniziale, e progrediscono successivamente verso terapie più avanzate per forme più gravi di DED [1002].

Tabella 16

Gestione a fasi e raccomandazioni di trattamento per la malattia dell'occhio secco^{a,b,c}.

Fase 1:

- Informarsi circa la condizione, la sua gestione, trattamento e prognosi
- Modifiche all'ambiente locale
- Informarsi circa le potenziali modifiche alla dieta (tra cui l'integrazione orale con acidi grassi essenziali)
- Identificazione e potenziale modifica/eliminazione di farmaci sistemici e topici dannosi
- Lubrificanti oculari di vario tipo (se DGM è presente, considerare gli integratori lipidici)
- Igiene palpebrale e compresse calde di vario tipo

Fase 2:

Se le opzioni sopraindicate sono inadeguate, considerare:

- Lubrificanti oculari senza conservanti per ridurre al minimo la tossicità indotta dai conservanti
- Trattamento con olio di tea tree per Demodex (se presente)
- Conservazione lacrimale
 - Occlusione puntale
 - Occhiali/occhiali a camera umida
- Trattamenti notturno (quali unguenti o dispositivi a camera umida)
- In ambulatorio, riscaldamento fisico ed estrusione delle ghiandole di Meibomio (incluse terapie con dispositivo, come LipiFlow)
- In ambulatorio, terapia con luce pulsata ad alta intensità per DGM
- Farmaci da prescrizione per la gestione della DED^d
 - Antibiotico topico o combinazione antibiotico/steroidi applicati sui margini palpebrali per la blefarite anteriore (se presente)
 - Corticosteroide topico (durata limitata)
 - Secretagoghi topici
 - Farmaci immunomodulatori non glucocorticoidi topici (come la ciclosporina)
 - Farmaci antagonisti di LFA-1 topici (come il lifitegrast)
 - Antibiotici macrolidici o tetraciclinici orali

Fase 3:

Se le opzioni sopraindicate sono inadeguate, considerare:

- Secretagoghi orali
- Collirio di siero autologo/allogenico
- Opzioni per lenti a contatto terapeutiche
 - Lenti per bendaggio morbide
 - Lenti sclerali rigide

Fase 4:

Se le opzioni sopraindicate sono inadeguate, considerare:

- Corticosteroide topico per durata maggiore
- Trapianti di membrana amniotica
- Occlusione puntale chirurgica
- Altri approcci chirurgici (per es., tarsorrafia, trapianto di ghiandole salivari)

DED: malattia dell'occhio secco; DGM: disfunzione della ghiandola di Meibomio.

^a Si riconoscono variazioni potenziali tra i pazienti all'interno dello spettro della malattia, e le opzioni di gestione sopraelencate non intendono essere esclusive. La gravità e l'eziologia della condizione della DED detteranno la gamma e il numero di opzioni di gestione da selezionare da una o più fasi.

^b In ciascuna fase corrispondente alle varie condizioni della malattia dell'occhio secco possono essere prese in considerazione una o più opzioni contemporaneamente all'interno di ciascuna categoria. Le opzioni all'interno di ciascuna categoria non sono classificate secondo importanza e possono risultare valide in ugual misura.

^c Va notato che le evidenze disponibili a supporto delle varie opzioni di gestione variano e che saranno prevedibilmente inferiori per le nuove opzioni di gestione. Pertanto, ogni opzione di trattamento deve essere considerata in base al livello delle evidenze disponibili nel momento in cui la gestione viene iniziata.

^d L'uso di farmaci da prescrizione deve essere considerato nel contesto della presentazione individuale del paziente e del relativo livello di evidenza che supporta il loro utilizzo per tale indicazione specifica, in quanto questo gruppo di agenti varia molto in termini di meccanismo d'azione.

Tuttavia, è noto che la significativa eterogeneità esistente nella popolazione di pazienti con DED impedisce di adottare un approccio eccessivamente formulaico, e si prevede che queste raccomandazioni subiranno adattamenti, da parte dei professionisti nel campo dell'oftalmologia, per meglio venire incontro ai singoli pazienti.

Dopo aver avviato una qualsiasi di queste strategie di gestione, è importante effettuare un attento follow-up per assicurarsi che i pazienti seguano con successo l'/le opzione/i di gestione consigliata/e, e per stabilire se vi siano miglioramenti nei sintomi e/o segni. Il periodo di tempo per l'esecuzione della terapia prima di poter scartare la possibilità di eventuali miglioramenti è correlata sia alla risposta individuale che alla terapia in esame. Una revisione della letteratura suggerisce che la maggior parte degli studi vengono condotti per 1-3 mesi (ad eccezione di quelli sulla ciclosporina, in cui l'intervento terapeutico può richiedere diversi mesi, e gli studi durano perciò generalmente per più di 3 mesi) [595 - 597] ed i cambiamenti al di là di tale periodo di tempo appaiono perciò, per la maggior parte dei trattamenti, improbabili.

Se vi sono evidenze cliniche di complicanze più gravi associate alla presentazione dell'occhio secco, quali il coinvolgimento palpebrale avanzato (calazio, trichiasi), neovascolarizzazione corneale o segni clinici di infezione microbica, il medico dovrà prendere in considerazione ulteriori approcci. Esempi potenziali possono includere: steroidi intralesionali o escissione di calazio, depilazione ciliare o crioterapia per trichiasi e farmaci antiangiogenici per neovascolarizzazione. Un quadro completo di queste strategie di gestione va al di là dello scopo della presente relazione.

In sintesi, la gestione della DED è un'arte, che non si adatta facilmente ad un rigido algoritmo basato su evidenze che soddisfano tutti i pazienti con sintomi o segni dell'occhio secco. Tutti i professionisti di oftalmologia che trattano la DED devono utilizzare le proprie competenze cliniche per poter giudicare la significatività di ciascuno dei vari processi patogeni (insufficienza acquosa, DGM, infiammazione ecc.) che possono manifestare disturbi soggettivi simili e segni simili di omeostasi compromessa della superficie oculare. La ricerca senza sosta continuerà a migliorare la nostra comprensione dell'efficacia relativa a livello di trattamento di diversi interventi per le singole cause della DED, e continuerà ad individuare azioni terapeutiche sinergiche.

11. Direzioni future della ricerca

Dalla pubblicazione della relazione originale del TFOS DEWS [1], le opzioni disponibili per il trattamento della DED sono aumentate drasticamente. L'ultimo decennio ha visto nuovi sviluppi in termini di lubrificanti topici (in particolare le gocce contenenti lipidi), opzioni con siero autologo e modelli di tappi lacrimali. Vi sono stati molti nuovi sviluppi anche per quanto riguarda l'igiene palpebrale, nonché la disponibilità di nuovi trattamenti per l'infestazione da Demodex, dispositivi per la gestione della DGM e lenti sclerali gas-permeabili rigide. Oltre alle varie opzioni per la gestione dei processi infiammatori associati alla DED arrivati in commercio, l'impatto delle modifiche alla dieta (in particolare il valore degli integratori di EFA) è

ora meglio compreso, e il potenziale valore dei vari farmaci complementari è oggetto di discussione.

Tuttavia, la revisione della letteratura pubblicata fino ad oggi indica che è necessaria ancora molto più ricerca al fine di confermare il valore di molte di tali opzioni di trattamento. Il dogma clinico relativo alla prescrizione di molte opzioni di gestione è spesso scarsamente supportato dagli studi di livello 1. Molti studi sono stati condotti su campioni esigui di pazienti, che spesso vengono categorizzati male. Esistono molte opportunità per medici e ricercatori di condurre studi che potrebbero aggiungere dei tasselli al corpo di conoscenze disponibili, e che potrebbero contribuire alla definizione della futura gestione dei pazienti affetti da DED.

Sebbene la prescrizione di lubrificanti DB rimane alla base del trattamento precoce della DED, pochissime RCT hanno messo a confronto la relativa superiorità tra i vari prodotti. Con un'ampia varietà di composizioni ora disponibili, è necessario ulteriore lavoro a tale riguardo. Potrebbero rivelarsi particolarmente preziosi gli studi che mettono a confronto l'efficacia dei prodotti con e senza lipidi nella DED evaporativo e da scarsa componente acquosa. Sono inoltre degni di considerazione gli studi per la determinazione dell'impatto di varie formulazioni sulla osmolarità del film lacrimale e della durata del trattamento necessario prima che si verifichino dei cambiamenti, in particolare per i lubrificanti che si ritiene influenzino la stabilità del film lacrimale. Nella letteratura mancano inoltre dei confronti relativi alla compatibilità della superficie oculare con le formulazioni senza conservanti monodose e con le formulazioni contenenti nuovi conservanti, 'più leggeri', erogati in bottiglie multidose con valvole unidirezionali. Infine, sarebbero preziosi degli studi che prendessero in esame il potenziale degli antiossidanti attuali di influire sui segni ed i sintomi della DED.

L'approccio più diffuso per la conservazione lacrimale è la procedura con i tappi lacrimali. Tuttavia, nonostante sia stata accettata l'importanza dell'infiammazione nel mantenimento del ciclo continuo della DED, poco si è pubblicato sul potenziale di tale opzione di gestione di influire sull'infiammazione della superficie oculare, mentre ciò richiederebbe una certa considerazione. Altri metodi per migliorare la conservazione lacrimale includono gli occhiali a camera umida e gli umidificatori locali, che stanno crescendo in popolarità. Tuttavia, pochissimi studi hanno preso in esame la loro efficacia in un contesto controllato.

Anche la stimolazione lacrimale, attraverso farmaci o dispositivi, sta diventando sempre più interessante. I secretagoghi topici sono disponibili in alcuni mercati, e un nuovo dispositivo neurostimolatore lacrimale intranasale ha recentemente ricevuto l'approvazione da parte dell'FDA per la produzione lacrimale acuta. Entrambi gli approcci appaiono potenzialmente preziosi, ma ulteriori studi di livello 1 sono necessari al fine di confermare la loro efficacia.

Il valore dell'igiene palpebrale nella gestione efficace della DED è cosa riconosciuta. Tuttavia, un'attenta revisione della letteratura mostra che esistono pochissimi studi di livello 1 al riguardo. Che effetto ha l'uso degli scrub lacrimali in commercio sul microbiota delle palpebre? Quali batteri vengono interessati? Quante volte e per quanto tempo bisogna effettuare scrub palpebrali? Che aspetto ha un regime di mantenimento? Quale tipo di scrub lacrimale influisce positivamente sull'osmolarità lacrimale, sui marcatori dell'infiammazione del film lacrimale o sulla stabilità del film lacrimale? Esiste una combinazione ottimale di scrub palpebrali che possa essere utilizzata con altre semplici opzioni di gestione come l'integrazione orale di EFA e le gocce topiche? L'applicazione di antibiotici topici sulle palpebre in combinazione con scrub palpebrale ha un impatto positivo sulla DED? Qual è l'impatto dello scrub palpebrale a base di olio di tea tree sull'infiammazione della superficie oculare? Tutte queste aree offrono ricche opportunità per gli studi futuri.

Da quando è stata pubblicata la relazione TFOS sulla DGM [2], l'interesse per la gestione della DGM è aumentato enormemente. Il valore delle compresse calde insieme all'evacuazione fisica delle ghiandole bloccate è cosa riconosciuta. Tuttavia, l'efficacia dei dispositivi di riscaldamento sembra variare, e le loro caratteristiche principali rimangono ancora da chiarire. Può il riscaldamento essere associato ai massaggi? Come vanno combinate la gestione in ambulatorio e quella a domicilio al fine di ottenere un effetto ottimale? Inoltre, è necessario ulteriore lavoro in quest'area al fine di determinare se il trattamento con antibiotici orali sia utile anche nei casi di minore gravità, in quale misura sia necessario un regime di mantenimento, e se le modifiche alla dieta possano offrire un contributo nella gestione della DGM. Speriamo di poter comprendere meglio un giorno il ruolo che i lubrificanti a base di lipidi possono svolgere in combinazione con le terapie fisiche, il processo patofisiologico sottostante che spiega perché l'IPL può avere successo, se il sondaggio intraduttale causi lesioni nel lungo termine e quanto spesso possa essere effettuato, e quanto tempo la procedura di rimozione tramite sbrigliamento negli orifizi delle ghiandole di Meibomio duri prima che sia necessario ripeterla. Questi, e molti altri studi, potrebbero migliorare la nostra capacità di gestire la DGM nei pazienti affetti da DED.

Nonostante il riconoscimento del ruolo giocato dall'infiammazione nella DED, gli studi di livello 1 che prendano in esame il ruolo a lungo termine dei nuovi steroidi topici e FANS sulla gestione della DED continuano a rimanere scarsi. Ulteriore lavoro è inoltre necessario che prenda in esame il potenziale di steroidi o FANS sotto forma di dosi pulsate nello spezzare il ciclo della DED, e che chiarisca quali siano gli schemi di somministrazione adeguati.

La crescente disponibilità di una varietà di agenti biologici topici e la commercializzazione di un nuovo antagonista di LFA-1 apre molte nuove opportunità di studio sul ruolo di tali nuovi agenti topici nel miglioramento di una grande varietà di sintomi e segni nei pazienti affetti da DED.

Il ruolo degli antibiotici sistemici (tetracicline e macrolidi) nella gestione della DED è relativamente poco compreso, e gli schemi di somministrazione ottimali rimangono oggetto di intenso dibattito, con una grande varietà di suggerimenti pubblicati. È necessario ulteriore lavoro al fine di comprendere il loro ruolo e di prevedere quali pazienti abbiano più probabilità di trarre beneficio dal loro utilizzo.

Esistono evidenze sempre maggiori riguardo al fatto che le modifiche alla dieta, in particolare l'aumento nel consumo di acqua e l'integrazione con EFA, possano avere un impatto sulla DED. Tuttavia, la selezione degli EFA appropriati per l'ingestione, i loro rapporti relativi, il regime di dosaggio giornaliero, l'impatto sui marcatori dell'infiammazione del film lacrimale, la densità delle cellule mucipare calcificanti, la stabilità lacrimale e l'osmolarità, richiedono studi ulteriori.

Infine, un certo numero di prodotti naturali e a base di erbe vengono utilizzati sempre di più nella gestione dei pazienti affetti da DED, con erbe diverse e con miele, e sembrano essere promettenti. Tali agenti topici e sistemici, insieme all'agopuntura, richiedono ulteriori studi di livello 1 se vogliono diffondersi e venire accettati quali potenziali opzioni di gestione per la DED.

Prendendo in considerazione tutte le evidenze disponibili è stato ricavato un algoritmo di gestione a fasi (Tabella 16) che offre un approccio graduale per l'attuazione delle diverse opzioni di gestione e terapia in base alla gravità della malattia. Mentre da un lato questo esercizio ha indicato che differenziare tra malattia dell'occhio secco da scarsa componente acquosa ed occhio secco evaporativo risulta critico nella scelta della strategia di gestione più appropriata, esso ha anche posto in evidenza le difficoltà, in base alle limitate evidenze attualmente disponibili, nel prevedere i relativi vantaggi delle opzioni di gestione specifiche nella gestione dei due sottotipi di DED. Man

mano che i test diagnostici per segni e sintomi migliorano e che si consegue una migliore differenziazione dei pazienti in base al sottotipo di DED, vi è una necessità crescente di comprendere i vantaggi relativi delle molte opzioni disponibili nella gestione di ADDE ed EDE.

Nonostante siano necessarie ancora molte ricerche al fine di fornire risposte alle domande poste in precedenza, l'aumento delle soluzioni possibili e il sostegno continuo da parte dell'industria e delle agenzie erogatrici di sovvenzioni offrono ai pazienti interessati una prospettiva positiva verso il futuro.

Dichiarazione di interessi economici

Gestione e terapia

L. Jones, Presidente: Advanced Vision Research, Alcon, Allergan, Contamac, CooperVision, Essilor, Inflamax, Johnson & Johnson Vision Care, Ocular Dynamics, Oculus, Safilens, TearLab, TearScience (F); Alcon, CooperVision, Johnson & Johnson Vision Care (C) (B).

J. Benitez de Castillo Sanchez: Abbvie, Alcon, Allergan, Angelini, Bausch + Lomb, Dompé, Esteve, Horus, Laboratoires Théa, Novartis, Santen (F) (C).

R. Dana: Eleven Biotherapeutics (I); Alcon, Allergan, Cambium, Eleven Biotherapeutics, NovaBay, Rigel, Shire (C).

S. Deng: Chiesi Farmaceutici S.P.A. (C).

P. N. Dong: Nessuno.

L. Downie: Alcon, Allergan, CooperVision (F).

G. Geerling; TearLab, TearScience (F); TearLab (I); Allergan, Bausch + Lomb, Laboratoires Théa, Oculus, Santen, TearLab, TearScience (C).

R. Y. Hida: Nessuno.

D. Jacobs: BostonSight (D); TECLens (C).

D. Korb: Inventore in relazione all'occhio secco (P).

Y. Liu: Comproprietario di brevetto con l'Istituto di ricerca oftalmologica Schepens (P).

K. Y. Seo: Nessuno.

J. Tauber: Eleven Biotherapeutics, Kala, Shire (F); Shire (C); Allergan, Eleven Biotherapeutics, Shire (B).

T. Wakamatsu: Nessuno.

J. Xu: Nessuno.

J. P. Craig, membro armonizzazione e vicepresidente: Oculeve, Allergan, Manuka Health NZ, E-Swin, CooperVision, Alcon, Optima Pharmaceuticals, OPSM NZ, Akorn, Medmont (F); Carl Zeiss Meditec, Eye Institute Auckland (C).

F (sostegno finanziario), I (interesse economico personale), D (dipendente), C (consulente), P (brevetto), B (beneficiario), N (nessun rapporto commerciale), S (non remunerativo).

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare i membri della TFOS e, in particolare, le seguenti persone per l'assistenza fornita in diverse sezioni di questa relazione: Francisco Amparo, Penny Asbell, Caroline Blackie, Stephanie Cox, Teresa Douglass, Anat Galor, Pedram Hamrah, Jiayu Hong, Deborah Jacobs, Ahmad Kheirkhah, Nino Longo, Amy Nau, Mark Rosenblatt, Benjamin Sullivan, Kunal Suri, Stephanie Wong, Sabrina Zappia.

Riferimenti bibliografici

- [1] Management and therapy of dry eye disease: report of the management and therapy subcommittee of the international dry eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):163-78.
- [2] Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1930-7.
- [3] Craig JP, Nichols KK, Akpek E, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017;15: XX-XX.
- [4] Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. *Cornea* 2012;31(5): 472-8.
- [5] Williamson JE, Huynh K, Weaver MA, Davis RM. Perceptions of dry eye disease management in current clinical practice. *Eye Contact Lens* 2014;40(2): 111-5.
- [6] Song JS, Hyon JY, Lee D, Chung E, Choi C, Lee J, et al. Current practice pattern for dry eye patients in South Korea: a multicenter study. *Korean J Ophthalmol* 2014;28(2):115-21.
- [7] Sy A, O'Brien KS, Liu MP, Cuddapah PA, Acharya NR, Lietman TM, et al. Expert opinion in the management of aqueous deficient dry eye disease (DED). *BMC Ophthalmol* 2015;15:133.
- [8] Downie LE, Keller PR, Vingrys AJ. An evidence-based analysis of Australian optometrists' dry eye practices. *Optom Vis Sci* 2013;90(12):1385-95.
- [9] Downie LE, Rumney N, Gad A, Keller PR, Purslow C, Vingrys AJ. Comparing self-reported optometric dry eye clinical practices in Australia and the United Kingdom: is there scope for practice improvement? *Ophthalmic Physiol Opt* 2016;36(2):140-51.
- [10] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton KA, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017;15: XX-XX.
- [11] Tong L, Petznick A, Lee S, Tan J. Choice of artificial tear formulation for patients with dry eye: where do we start? *Cornea* 2012;31(Suppl 1):S32-6.
- [12] Murube J, Paterson A, Murube E. Classification of artificial tears. I: composition and properties. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:693-704.
- [13] Murube J, Murube A, Zhuo C. Classification of artificial tears. II: additives and commercial formulas. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:705-15.
- [14] Dogru M, Nakamura M, Shimazaki J, Tsubota K. Changing trends in the treatment of dry-eye disease. *Expert Opin Invest Drugs* 2013;22(12): 1581-601.
- [15] Dogru M, Tsubota K. Pharmacotherapy of dry eye. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(3):325-34.
- [16] Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD009729.
- [17] Downie LE, Keller PR. A pragmatic approach to dry eye diagnosis: evidence into practice. *Optom Vis Sci* 2015;92(12):1189-97.
- [18] Wegener AR, Meyer LM, Schönfeld CL. Effect of viscous agents on corneal density in dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(8):504-8.
- [19] Yu F, Liu X, Zhong Y, Guo X, Li M, Mao Z, et al. Sodium hyaluronate decreases ocular surface toxicity induced by benzalkonium chloride-preserved latanoprost: an in vivo study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3385-93.
- [20] Doughty MJ, Glavin S. Efficacy of different dry eye treatments with artificial tears or ocular lubricants: a systematic review. *Ophthalmic Physiol Opt* 2009;29(6):573-83.
- [21] Kamel S, Ali N, Jahangir K, Shah SM, El-Gendy AA. Pharmaceutical significance of cellulose: a review. *Express Polym Lett* 2008;2(11):758-78.
- [22] Garrett Q, Simmons PA, Xu S, Vehige J, Zhao Z, Ehrmann K, et al. Carboxymethylcellulose binds to human corneal epithelial cells and is a modulator of corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(4): 1559-67.
- [23] Garrett Q, Xu S, Simmons PA, Vehige J, Xie RZ, Kumar A, et al. Carboxymethyl cellulose stimulates rabbit corneal epithelial wound healing. *Curr Eye Res* 2008;33(7):567-73.
- [24] Bruix A, Adan A, Casaroli-Marano RP. Efficacy of sodium carboxymethylcellulose in the treatment of dry eye syndrome. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2006;81: 85-92.
- [25] Noecker RJ. Comparison of initial treatment response to two enhanced-viscosity artificial tears. *Eye Contact Lens* 2006;32(3):148-52.
- [26] Lee JH, Ahn HS, Kim EK, Kim TI. Efficacy of sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in treating mild to moderate dry eye disease. *Cornea* 2011;30(2):175-9.
- [27] Rah MJ. A review of hyaluronan and its ophthalmic applications. *Optometry* 2011;82(1):38-43.
- [28] Inoue M, Katakami C. The effect of hyaluronic acid on corneal epithelial cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(7):2313-5.
- [29] Stiebel-Kalish H, Gatton DD, Weinberger D, Loya N, Schwartz-Ventik M, Solomon A. A comparison of the effect of hyaluronic acid versus gentamicin on corneal epithelial healing. *Eye (Lond)* 1998;12(5):829-33.
- [30] Gomes JA, Amankwah R, Powell-Richards A, Dua HS. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. *Br J Ophthalmol* 2004;88(6):821-5.
- [31] Camillieri G, Bucolo C, Rossi S, Drago F. Hyaluronan-induced stimulation of corneal wound healing is a pure pharmacological effect. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20(6):548-53.
- [32] Yang G, Espandar L, Mamalis N, Prestwich GD. A cross-linked hyaluronan gel accelerates healing of corneal epithelial abrasion and alkali burn injuries in rabbits. *Vet Ophthalmol* 2010;13(3):144-50.
- [33] Ho WT, Chiang TH, Chang SW, Chen YH, Hu FR, Wang JJ. Enhanced corneal wound healing with hyaluronic acid and high-potassium artificial tears. *Clin Exp Optom* 2013;96(6):536-41.
- [34] Pisárčik M, Bakoš D, Čepčan M. Non-Newtonian properties of hyaluronic acid aqueous solution. *Colloids Surf A* 1995;97:197-202.
- [35] Johnson ME, Murphy PJ, Boulton M. Carbomer and sodium hyaluronate eyedrops for moderate dry eye treatment. *Optom Vis Sci* 2008;85(8):750-7.
- [36] Lekhanont K, Chuckpaiwong V, Vongthongsri A, Sangjampornpanit T. Effects of sodium hyaluronate on wavefront aberrations in dry eye patients. *Optom Vis Sci* 2014;91(1):39-46.
- [37] Kinoshita S, Oshiden K, Awamura S, Suzuki H, Nakamichi N, Yokoi N, Rebamipide

- Ophthalmic Suspension Phase 3 Study Group. A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2% rebamipide (OPC-12759) with 0.1% sodium hyaluronate in the treatment of dry eye. *Ophthalmology* 2013;120(6):1158-65.
- [38] Takamura Etsuko, Tsubota Kazuo, Watanabe Hitoshi, Ohashi Yuichi. A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients. *Br J Ophthalmol* 2012;96(10):1310-5.
- [39] Cheema A, Aziz T, Mirza SA, Siddiqi A, Maheshwary N, Khan MA. Sodium hyaluronate eye drops in the treatment of dry eye disease: an open label, uncontrolled, multi-centre trial. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2012 Jul- Dec;24(3-4):14-6.
- [40] Baudouin C, Cochener B, Pisella PJ, Girard B, Pouliquen P, Cooper H, et al. Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol* 2012 Sep-Oct;22(5):751-61.
- [41] Pinto-Fraga J, Lopez-de la Rosa A, Blazquez Arauzo F, Urbano Rodriguez R, Gonzalez-Garcia MJ. Efficacy and safety of 0.2% hyaluronic acid in the management of dry eye disease. *Eye Contact Lens* 2017;43:57-63.
- [42] Park Y, Song JS, Choi CY, Yoon KC, Lee HK, Kim HS. A randomized multicenter Study comparing 0.1%, 0.15%, and 0.3% sodium hyaluronate with 0.05% cyclosporine in the treatment of dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33(2): 66-72.
- [43] She Y, Li J, Xiao B, Lu H, Liu H, Simmons PA, et al. Evaluation of a novel artificial tear in the prevention and treatment of dry eye in an animal model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(9):525-30.
- [44] Simmons PA, Liu H, Carlisle-Wilcox C, Vehige JG. Efficacy and safety of two new formulations of artificial tears in subjects with dry eye disease: a 3- month, multicenter, active-controlled, randomized trial. *Clin Ophthalmol* 2015;9:665-75.
- [45] Springs C. Novel ocular lubricant containing an intelligent delivery system: details of its mechanism of action. *Dev Ophthalmol* 2010;45:139-47.
- [46] Benelli U. Systane lubricant eye drops in the management of ocular dryness. *Clin Ophthalmol* 2011;5:783-90.
- [47] Christensen MT. Corneal staining reductions observed after treatment with Systane lubricant eye drops. *Adv Ther* 2008;25(11):1191-9.
- [48] Ousler GW, Michaelson C, Christensen MT. An evaluation of tear film breakup time extension and ocular protection index scores among three marketed lubricant eye drops. *Cornea* 2007;26(8):949-52.
- [49] Cervan-Lopez I, Saenz-Frances-San-Baldomero F, Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J. Reduction of corneal permeability in patients treated with HP-guar: a fluorophotometric study. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2006;81:327-32.
- [50] Moon SW, Hwang JH, Chung SH, Nam KH. The impact of artificial tears containing hydroxypropyl guar on mucous layer. *Cornea* 2010;29(12): 1430-5.
- [51] Uchiyama E, Di Pascuale MA, Butovich IA, McCulley JP. Impact on ocular surface evaporation of an artificial tear solution containing hydroxypropyl guar. *Eye Contact Lens* 2008;34(6):331-4.
- [52] Sánchez MA, Arriola-Villalobos P, Torralbo-Jiménez P, Girón N, de la Heras B, Herrero Vanrell R, et al. The effect of preservative-free HP-Guar on dry eye after phacoemulsification: a flow cytometric study. *Eye (Lond)* 2010;24(8): 1331-7.
- [53] Gifford P, Evans BJ, Morris J. A clinical evaluation of Systane. *Cont Lens Anter Eye* 2006;29(1):31-40.
- [54] Rangarajan R, Kraybill B, Ogundele A, Ketelson HA. Effects of a hyaluronic acid/hydroxypropyl guar artificial tear solution on protection, recovery, and lubricity in models of corneal epithelium. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(8): 491-7.
- [55] Werblin TP, Rheinstrom SD, Kaufman HE. The use of slow-release artificial tears in the long-term management of keratitis sicca. *Ophthalmology* 1981;88(1):78-81.
- [56] McDonald M, D'Aversa G, Perry HD, Wittmann JR, Donnenfeld ED, Nelinson DS. Hydroxypropyl cellulose ophthalmic inserts (lacrisert) reduce the signs and symptoms of dry eye syndrome and improve patient quality of life. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009;107:214-21.
- [57] The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):75-92.
- [58] Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. *Am J Ophthalmol* 1989;107(4):348-55.
- [59] 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(4):600-4.
- [60] Gilbard JP. Dry eye: pharmacological approaches, effects, and progress. *CLAO J* 1996;22(2):141-5.
- [61] Troiano P, Monaco G. Effect of hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study. *Cornea* 2008;27(10):1126-30.
- [62] Baeyens V, Bron A, Baudouin C, Vismed/Hylovis Study Group. Efficacy of 0.18% hypotonic sodium hyaluronate ophthalmic solution in the treatment of signs and symptoms of dry eye disease. *J Fr Ophtalmol* 2012;35(6):412-9.
- [63] Sullivan BD, Crews LA, Sönmez B, de la Paz MF, Comert E, Charoenrook V, et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea* 2012;31(9):1000-8.
- [64] Scuderi G, Contestabile MT, Gagliano C, Iacovello D, Scuderi L, Avitabile T. Effects of phytoestrogen supplementation in postmenopausal women with dry eye syndrome: a randomized clinical trial. *Can J Ophthalmol* 2012;47(6): 489-92.
- [65] Tomlinson A, Madden LC, Simmons PA. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res* 2013;38(2):229-36.
- [66] Versura P, Profazio V, Giannaccare G, Fresina M, Campos EC. Discomfort symptoms reduction and ocular surface parameters recovery with Artelac Rebalance treatment in mild-moderate dry eye. *Eur J Ophthalmol* 2013 Jul- Aug;23(4):488-95.
- [67] Montani G. Intrasubject tear osmolarity changes with two different types of eyedrops. *Optom Vis Sci* 2013;90(4):372-7.
- [68] Lee JE, Kim NM, Yang JW, Kim SJ, Lee JS, Lee JE. A randomised controlled trial comparing a thermal massager with artificial teardrops for the treatment of dry eye. *Br J Ophthalmol* 2014;98(1):46-51.
- [69] Aslan Bayhan S, Bayhan HA, Muhafiz E, Bekdemir Ş, Gürdal C. Effects of osmoprotective eye drops on tear osmolarity in contact lens wearers. *Can J Ophthalmol* 2015;50(4):283-9.
- [70] Miserochi E, Iuliano L, Berchicci L, Bandello F, Modorati G. Tear film osmolarity in ocular mucous membrane pemphigoid. *Cornea* 2014;33(7): 668-72.
- [71] Gilbard JP, Huang AJ, Beldegrun R, Lee JS, Rossi SR, Gray KL. Open-label crossover study of vitamin A ointment as a treatment for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1989;96(2):244-6.
- [72] Finis D, Hayajneh J, König C, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf* 2014;12(2):146-54.
- [73] Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. *Cornea* 1991;10(4):286-90.
- [74] Labbé A, Terry O, Brasnu E, Van Went C, Baudouin C. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea* 2012;31(9): 994-9.
- [75] Lee JH, Min K, Kim SK, Kim EK, Kim TI. Inflammatory cytokine and osmolarity changes in the tears of dry eye patients treated with topical 1% methyl- prednisolone. *Yonsei Med J* 2014;55(1):203-8.
- [76] Jadidi K, Panahi Y, Ebrahimi A, Mafi M, Nejat F, Sahebkar A. Topical cyclosporine A for treatment of dry eye due to chronic mustard gas injury. *J Ophthalmic Vis Res* 2014 Oct-Dec;9(4):417-22.
- [77] Hamada S, Moore TC, Moore JE, Al-Dreihy MG, Anbari A, Shah S. Assessment of the effect of cyclosporine-A 0.05% emulsion on the ocular surface and corneal sensation following cataract surgery. *Cont Lens Anter Eye* 2016;39(1):15-9.
- [78] Nelson JD, Farris RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1988;106(4):484-7.
- [79] Iester M, Orsoni GJ, Gamba G, Taffara M, Mangiafico P, Giuffrida S, et al. Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca. *Eye (Lond)* 2000;14(Pt 6):892-8.
- [80] Benelli U, Nardi M, Posarelli C, Albert TG. Tear osmolarity measurement using the TearLab Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Cont Lens Anter Eye* 2010;33(2):61-7.
- [81] Cómez AT, Tufan HA, Kocabyık O, Gencer B. Effects of lubricating agents with different osmolalities on tear osmolarity and other tear function tests in patients with dry eye. *Curr Eye Res* 2013;38(11):1095-103.
- [82] Garrett Q, Xu S, Simmons PA, Vehige J, Flanagan JL, Willcox MD. Expression and localization of carnitine/organic cation transporter OCTN1 and OCTN2 in ocular epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(11):4844-9.
- [83] Xu S, Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Transport of L-carnitine in human corneal and conjunctival epithelial cells. *Mol Vis* 2010;16:1823-31.
- [84] Khandekar N, Willcox MD, Shih S, Simmons P, Vehige J, Garrett Q. Decrease in hyperosmotic stress-induced corneal epithelial cell apoptosis by L-carnitine. *Mol Vis* 2013;19:1945-56.
- [85] Garrett Q, Khandekar N, Shih S, Flanagan JL, Simmons P, Vehige J, et al. Betaine stabilizes cell volume and protects against apoptosis in human corneal epithelial cells under hyperosmotic stress. *Exp Eye Res* 2013;108: 33-41.
- [86] Corrales RM, Luo L, Chang EY, Pflugfelder SC. Effects of osmoprotectants on hyperosmolar stress in cultured human corneal epithelial cells. *Cornea* 2008;27(5):574-9.
- [87] Hua X, Su Z, Deng R, Lin J, Li DQ, Pflugfelder SC. Effects of L-carnitine, erythritol and betaine on pro-inflammatory markers in primary human corneal epithelial cells exposed to hyperosmotic stress. *Curr Eye Res* 2015;40(7):657-67.
- [88] Chen W, Zhang X, Li J, Wang Y, Chen Q, Hou C, et al. Efficacy of osmoprotectants on prevention and treatment of murine dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):6287-97.
- [89] Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013;11(4): 246-58.
- [90] Chen W, Zhang X, Liu M, Zhang J, Ye Y, Lin Y, et al. Trehalose protects against ocular surface disorders in experimental murine dry eye through suppression of apoptosis. *Exp Eye Res* 2009;89(3):311-8.
- [91] Hovakimyan M, Ramoth T, Löbler M, Schmitz KP, Witt M, Guthoff R, et al. Evaluation of protective effects of trehalose on desiccation of epithelial cells in three dimensional reconstructed human corneal epithelium. *Curr Eye Res* 2012;37(11):982-9.
- [92] Li J, Roubeix C, Wang Y, Shi S, Liu G, Baudouin C, et al. Therapeutic efficacy of trehalose

- eye drops for treatment of murine dry eye induced by an intelligently controlled environmental system. *Mol Vis* 2012;18:317-29.
- [93] Iturriaga G, Suárez R, Nova-Franco B. Trehalose metabolism: from osmoprotection to signaling. *Int J Mol Sci* 2009;10(9):3793-810.
- [94] Luyckx J, Baudouin C. Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. *Clin Ophthalmol* 2011;5:577-81.
- [95] Matsuo T. Trehalose protects corneal epithelial cells from death by drying. *Br J Ophthalmol* 2001;85(5):610-2.
- [96] Sarkar S, Davies JE, Huang Z, Tunnacliffe A, Rubinsztein DC. Trehalose, a novel mTOR-independent autophagy enhancer, accelerates the clearance of mutant huntingtin and alpha-synuclein. *J Biol Chem* 2007;282(8):5641-52.
- [97] Cejková J, Cejka C, Luyckx J. Trehalose treatment accelerates the healing of UVB-irradiated corneas. Comparative immunohistochemical studies on corneal cryostat sections and corneal impression cytology. *Histol Histopathol* 2012;27(8):1029-40.
- [98] Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(4): 312-34.
- [99] Augustin AJ, Spitznas M, Kaviani N, Meller D, Koch FH, Grus F, et al. Oxidative reactions in the tear fluid of patients suffering from dry eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233(11):694-8.
- [100] Hongyok T, Chae JJ, Shin YJ, Na D, Li L, Chuck RS. Effect of chitosan-N-acetylcysteine conjugate in a mouse model of botulinum toxin B-induced dry eye. *Arch Ophthalmol* 2009;127(4):525-32.
- [101] Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin A and cyclosporine 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147(2): 206-13. e3.
- [102] Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II iatrogenic dry eye report. *Ocul Surf* 2017;15. XX-XX.
- [103] Stoddard AR, Koetje LR, Mitchell AK, Schotanus MP, Ubels JL. Bioavailability of antioxidants applied to stratified human corneal epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(7):681-7.
- [104] Brzheshkiy VV, Efimova EL, Vorontsova TN, Alekseev VN, Gusarevich OG, Shaidurova KN, et al. Ryabtseva AA, Andryukhina OM, Kamenskikh TG, Sumarokova ES, Miljudin ES, Egorov EA, Lebedev OI, Surov AV, Korol AR, Nasinnyk IO, Bezditko PA, Muzhychuk OP, Vygodin VA, Yani EV, Savchenko AY, Karger EM, Fedorkin ON, Mironov AN, Ostapenko V, Popeka NA, Skulachev VP, Skulachev MV. Results of a multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical study of the efficacy and safety of Visomitin eye drops in patients with dry eye syndrome. *Adv Ther* 2015;32(12):1263-79.
- [105] Mostert V. Selenoprotein P: properties, functions, and regulation. *Arch Biochem Biophys* 2000;376(2):433-8.
- [106] Higuchi A, Takahashi K, Hirashima M, Kawakita T, Tsubota K. Selenoprotein P controls oxidative stress in cornea. *PLoS One* 2010;5:e9911.
- [107] Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2): S21e20.
- [108] Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001 Sep-Oct;18(5):205-15.
- [109] Stewart WC, Stewart JA, Nelson LA. Ocular surface disease in patients with ocular hypertension and glaucoma. *Curr Eye Res* 2011;36(5):391-8.
- [110] Mantelli F, Tranchina L, Lambiase A, Bonini S. Ocular surface damage by ophthalmic compounds. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(5): 464-70.
- [111] Stalmans I, Sunaric Mégevand G, Cordeiro MF, Hommer A, Rossetti L, Goñi F, et al. Preservative-free treatment in glaucoma: who, when, and why. *Eur J Ophthalmol* 2013 Jul-Aug;23(4):518-25.
- [112] Anwar Z, Wellik SR, Galor A. Glaucoma therapy and ocular surface disease: current literature and recommendations. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(2): 136-43.
- [113] Pinheiro R, Panfil C, Schrage N, Dutescu RM. The impact of glaucoma medications on corneal wound healing. *J Glaucoma* 2016;25(1):122-7.
- [114] Chen W, Zhang Z, Hu J, Xie H, Pan J, Dong N, et al. Changes in rabbit corneal innervation induced by the topical application of benzalkonium chloride. *Cornea* 2013;32(12):1599-606.
- [115] Lin Z, He H, Zhou T, Liu X, Wang Y, He H, et al. A mouse model of limbal stem cell deficiency induced by topical medication with the preservative benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):6314-25.
- [116] Kaercher T, Hönig D, Barth W. How the most common preservative affects the Meibomian lipid layer. *Orbit* 1999;18(2):89-97.
- [117] Schrage N, Frentz M, Spoeler F. The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) in evaluation of artificial tears: Purite-preserved versus unpreserved eye drops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(9):1333-40.
- [118] Jee D, Park SH, Kim MS, Kim EC. Antioxidant and inflammatory cytokine in tears of patients with dry eye syndrome treated with preservative-free versus preserved eye drops. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):5081-9.
- [119] Bernauer W, Thiel MA, Kurrer M, Heiligenhaus A, Rentsch KM, Schmitt A, et al. Corneal calcification following intensified treatment with sodium hyaluronate artificial tears. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):285-8.
- [120] Imayasu M, Hori Y, Cavanagh HD. Effects of multipurpose contact lens care solutions and their ingredients on membrane-associated mucins of human corneal epithelial cells. *Eye Contact Lens* 2010;36(6):361-6.
- [121] Lehmann DM, Cavet ME, Richardson ME. Nonclinical safety evaluation of boric acid and a novel borate-buffered contact lens multi-purpose solution, Biotrue multi-purpose solution. *Cont Lens Anter Eye* 2010;33(Suppl 1): S24-32.
- [122] Pelton R, Hu Z, Ketelson H, Meadows D. Reversible flocculation with hydroxypropyl guar-borate, a labile anionic polyelectrolyte. *Langmuir* 2009;25(1):192-5.
- [123] Khanal A, Cui Y, Zhang L, Pelton R, Ren Y, Ketelson H, et al. Cationic liposome colloidal stability in the presence of guar derivatives suggests depletion interactions may be operative in artificial tears. *Biomacromolecules* 2010;11(9):2460-4.
- [124] Saarinen-Savolainen P, Järvinen T, Araki-Sasaki K, Watanabe H, Urtti A. Evaluation of cytotoxicity of various ophthalmic drugs, eye drop excipients and cyclodextrins in an immortalized human corneal epithelial cell line. *Pharm Res* 1998;15(8):1275-80.
- [125] Viaud-Quentric K, Lefranc-Jullien S, Feraille L, Elena PP. Long-term tolerance of preservative-free eye drops containing macrogol hydroxystearate as an excipient. *J Fr Ophtalmol* 2016;39(2):156-63.
- [126] Smedowski A, Paterno JJ, Toropainen E, Sinha D, Wylegala E, Kaarmiranta K. Excipients of preservative-free latanoprost induced inflammatory response and cytotoxicity in immortalized human HCE-2 corneal epithelial cells. *J Biochem Pharmacol Res* 2014;2:175-84.
- [127] Gensheimer WG, Kleinman DM, Gonzalez MO, Sobti D, Cooper ER, Smits G, et al. Novel formulation of glycerin 1% artificial tears extends tear film break-up time compared with Systane lubricant eye drops. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(5):473-8.
- [128] Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev G, Holopainen J, Laurie G, Millar T, et al. TFOS DEWS II tear film report. *Ocul Surf* 2017;15. XX-XX.
- [129] Tiffany JM. Tears in health and disease. *Eye (Lond)* 2003;17(8):923-6.
- [130] Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clin Exp Optom* 2012;95(1):3-11.
- [131] Schotanus MP, Koetje LR, Van Dyken RE, Ubels JL. Stratified corneal limbal epithelial cells are protected from UVB-induced apoptosis by elevated extracellular K. *Exp Eye Res* 2011;93(5):735-40.
- [132] Ubels JL, Schotanus MP, Bardolph SL, Haarsma LD, Koetje LR, Louters JR. Inhibition of UV-B induced apoptosis in corneal epithelial cells by potassium channel modulators. *Exp Eye Res* 2010;90(2):216-22.
- [133] Green K, MacKeen DL, Slagle T, Cheeks L. Tear potassium contributes to maintenance of corneal thickness. *Ophthalmic Res* 1992;24(2):99-102.
- [134] Bachman WG, Wilson G. Essential ions for maintenance of the corneal epithelial surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26(11):1484-8.
- [135] Smolin G, Foster CS, Azar DT, Dohlman CH. Smolin and Thoft's The Cornea: Scientific Foundations and Clinical Practice. 4th Lippincott Williams & Wilkins ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- [136] Lopez Bernal D, Ubels JL. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 1993;12(2):115-20.
- [137] Ubels JL, McCartney MD, Lantz WK, Beard J, Dayalan A, Edelhauser HF. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. *Arch Ophthalmol* 1995;113(3):371-8.
- [138] Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74(1):8-13.
- [139] Lee SY, Tong L. Lipid-containing lubricants for dry eye: a systematic review. *Optom Vis Sci* 2012;89(11):1654-61.
- [140] Moshirfar M, Pierson K, Hanamaikai K, Santiago-Caban L, Muthappan V, Passi SF. Artificial tears potpourri: a literature review. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1419-33.
- [141] Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, Kenyon KR, Herman JP, Blackie CA, 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(7):594-601.
- [142] Scaffidi RC, Korb DR. Comparison of the efficacy of two lipid emulsion eyedrops in increasing tear film lipid layer thickness. *Eye Contact Lens* 2007;33(1):38-44.
- [143] Mason TG, Wilking JN, Meleson K, Chang CB, Graves SM. Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. *J Phys Condens Matter* 2006;18:R635.
- [144] Royle L, Matthews E, Corfield A, Berry M, Rudd PM, Dwek RA, et al. Glycan structures of ocular surface mucins in man, rabbit and dog display species differences. *Glycoconj J* 2008;25(8):763-73.
- [145] Daull P, Lallemand F, Garrigue JS. Benefits of cetalkonium chloride cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery. *J Pharm Pharmacol* 2014;66(4):531-41.
- [146] Amrane M, Creuzot-Garcher C, Robert PY, Ismail D, Garrigue JS, Pisella PJ, et al. Ocular tolerability and efficacy of a cationic emulsion in patients with mild to moderate dry eye disease - a randomised comparative study. *J Fr Ophtalmol* 2014;37(8):589-98.
- [147] Zhang W, Wang Y, Lee BT, Liu C, Wei G, Lu W. A novel nanoscale-dispersed eye ointment for the treatment of dry eye disease. *Nanotechnology* 2014;25(12):125101.
- [148] Lallemand F, Daull P, Benita S, Buggage R, Garrigue JS. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb. *J Drug Deliv* 2012;2012:604204.
- [149] Kinnunen K, Kauppinen A, Piippo N, Koistinen A, Toropainen E, Kaarmiranta K. Cationorm shows good tolerability on human HCE-2 corneal epithelial cell cultures. *Exp Eye Res* 2014;120:82-9.
- [150] Pinheiro R, Panfil C, Schrage N, Dutescu RM. Comparison of the lubricant eyedrops Optive®, Vismed Multi®, and Cationorm® on the corneal healing process in an ex vivo model. *Eur J Ophthalmol* 2015 Sep-Oct;25(5):379-84.
- [151] Yoncheva K, Vandervoort J, Ludwig A. Development of mucoadhesive poly(lactide-glycolide) nanoparticles for ocular application. *Pharm Dev Technol* 2011;16(1):29-35.

- [152] Paolicelli P, de la Fuente M, Sánchez A, Seijo B, Alonso MJ. Chitosan nano- particles for drug delivery to the eye. *Expert Opin Drug Deliv* 2009;6(3): 239-53.
- [153] De Campos AM, Sánchez A, Alonso MJ. Chitosan nanoparticles: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. *Appli- cation to cyclosporin A*. *Int J Pharm* 2001;224(1-2):159-68.
- [154] Rieger G. Lipid-containing eye drops: a step closer to natural tears. *Oph- thalmologica* 1990;201(4):206-12.
- [155] Choi JH, Kim JH, Li Z, Oh HJ, Ahn KY, Yoon KC. Efficacy of the mineral oil and hyaluronic acid mixture eye drops in murine dry eye. *Korean J Ophthalmol* 2015;29(2):131-7.
- [156] Katzer T, Chaves P, Bernardi A, Pohlmann AR, Guterres SS, Beck RC. Castor oil and mineral oil nanoemulsion: development and compatibility with a soft contact lens. *Pharm Dev Technol* 2014;19(2):232-7.
- [157] Maissa C, Guillon M, Simmons P, Vehige J. Effect of castor oil emulsion eyedrops on tear film composition and stability. *Cont Lens Anter Eye* 2010;33(2):76-82.
- [158] Moscovici BK, Holzchuh R, Chiacchio BB, Santo RM, Shimazaki J, Hida RY. Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops. *Cornea* 2012;31(8):945-9.
- [159] Rantamäki AH, Javanainen M, Vattulainen I, Holopainen JM. Do lipids retard the evaporation of the tear fluid? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(10): 6442-7.
- [160] Parrilha LR, Nai GA, Giuffrida R, Barbero RC, Padovani LD, Pereira RH, et al. Comparison of 1% cyclosporine eye drops in olive oil and in linseed oil to treat experimentally-induced keratoconjunctivitis sicca in rabbits. *Arq Bras Oftalmol* 2015 Sep-Oct;78(5):295-9.
- [161] Radomska-Soukharev A, Wojciechowska J. Microemulsions as potential ocular drug delivery systems: phase diagrams and physical properties depending on ingredients. *Acta Pol Pharm* 2005 Nov-Dec;62(6):465-71.
- [162] Greiner JV, Glonek T, Korb DR, Booth R, Leahy CD. Phospholipids in meibo- mian gland secretion. *Ophthalmic Res* 1996;28(1):44-9.
- [163] Dean AW, Glasgow BJ. Mass spectrometric identification of phospholipids in human tears and tear lipocalin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(4): 1773-82.
- [164] Ham BM, Cole RB, Jacob JT. Identification and comparison of the polar phospholipids in normal and dry eye rabbit tears by MALDI-TOF mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(8):3330-8.
- [165] Shine WE, McCulley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch Ophthalmol* 1998;116(7): 849-52.
- [166] Chen J, Green-Church KB, Nichols KK. Shotgun lipidomic analysis of human meibomian gland secretions with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6220-31.
- [167] Butovich IA, Uchiyama E, Di Pascuale MA, McCulley JP. Liquid chromatog- raphy-mass spectrometric analysis of lipids present in human meibomian gland secretions. *Lipids* 2007;42(8):765-76.
- [168] Butovich IA, Wojtowicz JC, Molai M. Human tear film and meibum. Very long chain wax esters and (O-acyl)-omega-hydroxy fatty acids of meibum. *J Lipid Res* 2009;50(12):2471-85.
- [169] Ham Bryan M, Jacob Jean T, Cole Richard B. MALDI-TOF MS of phosphory- lated lipids in biological fluids using immobilized metal affinity chroma- tography and a solid ionic crystal matrix. *Anal Chem* 2005;77(14):4439-47.
- [170] Saville JT, Zhao Z, Willcox MD, Ariyavidana MA, Blanksby SJ, Mitchell TW. Identification of phospholipids in human meibum by nano-electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Exp Eye Res* 2011;92(3):238-40.
- [171] Ham BM, Jacob JT, Keese MM, Cole RB. Identification, quantification and comparison of major non-polar lipids in normal and dry eye tear lipidomes by electrospray tandem mass spectrometry. *J Mass Spectrom* 2004;39(11): 1321-36.
- [172] Pucker AD, Haworth KM. The presence and significance of polar meibum and tear lipids. *Ocul Surf* 2015;13(1):26-42.
- [173] Korb DR, Greiner JV, Glonek T. The effects of anionic and zwitterionic phospholipids on the tear film lipid layer. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A): 495-9.
- [174] Korb D, Stone R. Are phospholipids the critical ingredient? *Rev Cornea Contact Lens* 2012;149:38-41.
- [175] Nicolaides N. Recent findings on the chemical composition of steer and human meibomian glands. In: Holly F, editor. *The Preocular Tear Film in Health, Disease, and Contact Lens Wear*. Lubbock, TX: Dry Eye Institute; 1986. p. 570-6.
- [176] McCulley JP, Shine W. A compositional based model for the tear film lipid layer. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997;95:79-88. discussion 88-93 discus- sion -93.
- [177] Wang JJ, Lin IC, Hou YC, Hu FR. A comparison of the effect of carbomer-, cellulose- and mineral oil-based artificial tear formulations. *Eur J Oph- thalmol* 2007 Mar-Apr;17(2):151-9.
- [178] Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, Wolffsohn JS. Effect of a liposomal spray on the pre- ocular tear film. *Cont Lens Anter Eye* 2010;33(2):83-7.
- [179] Wang TJ, Wang JJ, Ho JD, Chou HC, Lin SY, Huang MC. Comparison of the clinical effects of carbomer-based lipid-containing gel and hydroxypropyl- guar gel artificial tear formulations in patients with dry eye syndrome: a 4- week, prospective, open-label, randomized, parallel-group, noninferiority study. *Clin Ther* 2010;32(1):44-52.
- [180] Pult H, Gill F, Riede-Pult BH. Effect of three different liposomal eye sprays on ocular comfort and tear film. *Cont Lens Anter Eye* 2012;35. 203-7; quiz 43-4.
- [181] Mutalib HA, Kaur S, Ghazali AR, Chinn Hooi N, Safie NH. A pilot study: the efficacy of virgin coconut oil as ocular rewetting agent on rabbit eyes. *Evid Based Complement Altern Med* 2015;2015:135987.
- [182] Simmons PA, Carlisle-Wilcox C, Chen R, Liu H, Vehige JG. Efficacy, safety, and acceptability of a lipid-based artificial tear formulation: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *Clin Ther* 2015;37(4):858-68.
- [183] Ralph RA, Doane MG, Dohlman CH. Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. *Arch Ophthalmol* 1975;93(10):1039-43.
- [184] Semeraro F, Forbice E, Braga O, Bova A, Di Salvatore A, Azzolini C. Evaluation of the efficacy of 50% autologous serum eye drops in different ocular surface pathologies. *Biomed Res Int* 2014;2014:826970.
- [185] Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83(4):390-5.
- [186] Hwang J, Chung SH, Jeon S, Kwok SK, Park SH, Kim MS. Comparison of clinical efficacies of autologous serum eye drops in patients with primary and secondary Sjögren syndrome. *Cornea* 2014;33(7):663-7.
- [187] Hondur AM, Akcam HT, Karaca EE, Yazici Eroglu H, Aydin B. Autologous serum eye drops accelerate epithelial healing after LASEK. *Curr Eye Res* 2016;41(1):15-9.
- [188] Sagara H, Iida T, Saito K, Noji H, Ogasawara M, Oyamada H. Conservative treatment for late-onset bleb leaks after trabeculectomy with mitomycin C in patients with ocular surface disease. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1273-9.
- [189] Ziakas NG, Boboridis KG, Terzidou C, Naoumidi TL, Mikropoulos D, Georgiadou EN, et al. Long-term follow up of autologous serum treatment for recurrent corneal erosions. *Clin Exp Ophthalmol* 2010;38(7):683-7.
- [190] Geerling G, Daniels JT, Dart JK, Cree IA, Khaw PT. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:948-56.
- [191] Freire V, Andollo N, Etxebarria J, Hernández-Moya R, Durán JA, Morales MC. Corneal wound healing promoted by 3 blood derivatives: an in vitro and in vivo comparative study. *Cornea* 2014;33(6):614-20.
- [192] Akyol-Salman I. Effects of autologous serum eye drops on corneal wound healing after superficial keratectomy in rabbits. *Cornea* 2006;25(10): 1178-81.
- [193] Hartwig D, Harloff S, Liu L, Schlenke P, Wedel T, Geerling G. Epitheliotropic capacity of a growth factor preparation produced from platelet concentrates on corneal epithelial cells: a potential agent for the treatment of ocular surface defects? *Transfusion* 2004;44(12):1724-31.
- [194] Hartwig D, Herminghaus P, Wedel T, Liu L, Schlenke P, Dibbelt L, et al. Topical treatment of ocular surface defects: comparison of the epitheliotropic ca- pacity of fresh frozen plasma and serum on corneal epithelial cells in an in vitro cell culture model. *Transfus Med* 2005;15(2):107-13.
- [195] Esquenazi S, He J, Bazan HE, Bazan NG. Use of autologous serum in corneal epithelial defects post-lamellar surgery. *Cornea* 2005;24(8):992-7.
- [196] López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Giménez C, Acera A, Suárez- Cortés T. Effects of autologous serum eye drops on conjunctival expression of MUC5AC in patients with ocular surface disorders. *Cornea* 2016;35(3): 336-41.
- [197] Watson SL, Secker GA, Daniels JT. The effect of therapeutic human serum drops on corneal stromal wound-healing activity. *Curr Eye Res* 2008;33(8): 641-52.
- [198] Harloff S, Hartwig D, Kasper K, Wedel T, Muller M, Geerling G. Epithelio- tropic capacity of serum eye drops from healthy donors versus serum from immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis. *Klin Monbl Augen- heilkd* 2008;225:200-6.
- [199] MacLennan S, Hartwig D, Geerling G. Experiences with a centralised national service for autologous serum eyedrops in England. *Ophthalmologie* 2008;105:639-43.
- [200] Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004;88(11):1467-74.
- [201] Geerling G, Grus F, Seitz B, Hartwig D, Schirra F. Legal regulations to produce serum eye drops : when is it necessary, and how can it be obtained? *Oph- thalmologie* 2008;105:632-8.
- [202] Dietrich T, Weisbach V, Seitz B, Jacobi C, Kruse FE, Eckstein R, et al. Manu- facture of autologous serum eye drops for out-patient therapy : cooperation between ophthalmic clinic and transfusion medicine department. *Oph- thalmologie* 2008;105:1036-8. 40-2.
- [203] Herminghaus P, Geerling G, Hartwig D, Wedel T, Dibbelt L. Epitheliotropic capacity of serum and plasma eyedrops. Influence of centrifugation. *Oph- thalmologie* 2004;101:998-1005.
- [204] Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An opti- mised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(7):706-14.
- [205] Partal A, Scott E. Low-cost protocol for the production of autologous serum eye drops by blood collection and processing centres for the treatment of ocular surface diseases. *Transfus Med* 2011;21(4):271-7.
- [206] Bradley JC, Simoni J, Bradley RH, McCartney DL, Brown SM. Time- and temperature- dependent stability of growth factor peptides in human autologous serum eye drops. *Cornea* 2009;28(2):200-5.
- [207] Fischer KR, Opitz A, Böeck M, Geerling G. Stability of serum eye drops after storage of 6 months. *Cornea* 2012;31(11):1313-8.
- [208] López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Ramírez N, Méndez MT, Raposo R. Stability of growth factors in autologous serum eyedrops after long-term storage. *Curr Eye Res* 2016;41(3):292-8.
- [209] Spaniol K, Koerschgen L, Sander O, Koegler G, Geerling G. Comparison of application

- systems for autologous serum eye drops. *Curr Eye Res* 2014;39(6):571-9.
- [210] Kasper K, Godenschweiger L, Hartwig D, Unterlauff JD, Seitz B, Geerling G. On the use of autologous serum eyedrops in Germany : results of a survey among members of the Cornea Section of the German Ophthalmological Society (DOG). *Ophthalmologie* 2008;105:644-9.
- [211] Dalmon CA, Chandra NS, Jeng BH. Use of autologous serum eyedrops for the treatment of ocular surface disease: first US experience in a large population as an insurance-covered benefit. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1612-3.
- [212] Mondy P, Brama T, Fisher J, Gemelli CN, Chee K, Keegan A, et al. Sustained benefits of autologous serum eye drops on self-reported ocular symptoms and vision-related quality of life in Australian patients with dry eye and corneal epithelial defects. *Transfus Apher Sci* 2015;53(3):404-11.
- [213] Noble BA, Loh RS, MacLennan S, Pesudovs K, Reynolds A, Bridges LR, 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.
- [214] Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2): 242-6.
- [215] Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Autologous serum eye drops for dry eye after LASIK. *J Refract Surg* 2006 Jan-Feb;22(1):61-6.
- [216] Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007;144(1):86-92.
- [217] Urzua CA, Vasquez DH, Huidobro A, Hernandez H, Alfaro J. Randomized double-blind clinical trial of autologous serum versus artificial tears in dry eye syndrome. *Curr Eye Res* 2012;37(8):684-8.
- [218] Celebi AR, Ulusoy C, Mirza GE. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(4):619-26.
- [219] Hussain M, Shtein RM, Sugar A, Soong HK, Woodward MA, DeLoss K, et al. Long-term use of autologous serum 50% eye drops for the treatment of dry eye disease. *Cornea* 2014;33(12):1245-51.
- [220] Jirsova K, Brejchova K, Krabcova I, Filipce M, Al Fakih A, Palos M, et al. The application of autologous serum eye drops in severe dry eye patients; sub- jective and objective parameters before and after treatment. *Curr Eye Res* 2014;39(1):21-30.
- [221] López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Ramirez N, Raposo R, Méndez MT. Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: clinical and experimental comparative study. *Acta Ophthalmol* 2014;92(1):e22-9.
- [222] Aggarwal S, Kheirkhah A, Cavalcanti BM, Cruzat A, Colon C, Brown E, et al. Autologous serum tears for treatment of photoallodynia in patients with corneal neuropathy: efficacy and evaluation with in vivo confocal micro- scopy. *Ocul Surf* 2015;13(3):250-62.
- [223] Li J, Zhang X, Zheng Q, Zhu Y, Wang H, Ma H, et al. Comparative evaluation of silicone hydrogel contact lenses and autologous serum for management of sjögren syndrome-associated dry eye. *Cornea* 2015;34(9):1072-8.
- [224] Mukhopadhyay S, Sen S, Datta H. Comparative role of 20% cord blood serum and 20% autologous serum in dry eye associated with Hansen's disease: a tear proteomic study. *Br J Ophthalmol* 2015;99(1):108-12.
- [225] Turkoglu Elif, Celik Erkan, Alagoz Gursoy. A comparison of the efficacy of autologous serum eye drops with amniotic membrane transplantation in neurotrophic keratitis. *Semin Ophthalmol* 2014;29(3):119-26.
- [226] Leite SC, de Castro RS, Alves M, Cunha DA, Correa ME, da Silveira LA, et al. Risk factors and characteristics of ocular complications, and efficacy of autologous serum tears after haematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transpl* 2006;38(3):223-7.
- [227] Thanathane O, Phanphruk W, Anutarapongpan O, Romphruk A, Suwan- Apichon O. Contamination risk of 100% autologous serum eye drops in management of ocular surface diseases. *Cornea* 2013;32(8):1116-9.
- [228] Sanz-Marco E, Lopez-Prats MJ, Garcia-Delpech S, Udaondo P, Diaz-Llopis M. Fulminant bilateral Haemophilus influenzae keratitis in a patient with hypovitaminosis A treated with contaminated autologous serum. *Clin Ophthalmol* 2011;5:71-3.
- [229] Petznick A, Tong L, Chung R, Wang JC, Koh M, Salleh R, et al. Autologous plasma eyedrops prepared in a closed system: a treatment for dry eye. *Eye (Lond)* 2013;27(9):1102.
- [230] Chiang CC, Lin JM, Chen WL, Tsai YY. Allogeneic serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host dis- ease. *Cornea* 2007;26(7):861-3.
- [231] Na KS, Kim MS. Allogeneic serum eye drops for the treatment of dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(5):479-83.
- [232] Harritshoj LH, Nielsen C, Ullum H, Hansen MB, Julian HO. Ready-made allogeneic ABO-specific serum eye drops: production from regular male blood donors, clinical routine, safety and efficacy. *Acta Ophthalmol* 2014;92(8):783-6.
- [233] Badami KG, McKellar M. Allogeneic serum eye drops: time these became the norm? *Br J Ophthalmol* 2012;96(8):1151-2.
- [234] Yoon KC. Use of umbilical cord serum in ophthalmology. *Chonnam Med J* 2014;50(3):82-5.
- [235] Yoon KC, Im SK, Park YG, Jung YD, Yang SY, Choi J. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye syndrome. *Cornea* 2006;25(3):268-72.
- [236] Yoon KC, Jeong IY, Im SK, Park YG, Kim HJ, Choi J. Therapeutic effect of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transpl* 2007;39(4):231-5.
- [237] Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Kasper K, et al. Corneal epitheliotropic capacity of three different blood-derived preparations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(6):2438-44.
- [238] Zallio F, Mazzucco L, Monaco F, Astori MR, Passera R, Drago G, et al. A single- center pilot prospective study of topical application of platelet-derived eye drops for patients with ocular chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl* 2016;22(9):1664-70.
- [239] Fea AM, Aragno V, Testa V, Machetta F, Parisi S, D'Antico S, et al. The effect of autologous platelet lysate eye drops: an in vivo confocal microscopy study. *Biomed Res Int* 2016;2016:8406832.
- [240] Riestra AC, Alonso-Herreros JM, Merayo-Llves J. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2016;91(10):475-90.
- [241] Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Riestra A, Merayo-Llves J, Orive G. PRGF exerts more potent proliferative and anti-inflammatory effects than autologous serum on a cell culture inflammatory model. *Exp Eye Res* 2016;151:115-21.
- [242] Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodriguez A, Artola A. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res* 2007;39(3): 124-9.
- [243] López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Grau AE, Durán JA. Efficacy of plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye. *Cornea* 2011;30(12):1312-7.
- [244] Pezzotta S, Del Fante C, Scudeller L, Cervio M, Antoniazzi ER, Perotti C. Autologous platelet lysate for treatment of refractory ocular GVHD. *Bone Marrow Transpl* 2012;47(12):1558-63.
- [245] Ichikawa Y, Tokunaga M, Shimizu H, Moriuchi J, Takaya M, Arimori S. Clinical trial of ambroxol (Mucosolvan) in Sjögren's syndrome. *Tokai J Exp Clin Med* 1988;13(3):165-9.
- [246] Kerksick C, Willoughby D. The antioxidant role of glutathione and N-acetyl- cysteine supplements and exercise-induced oxidative stress. *J Int Soc Sports Nutr* 2005;2:38-44.
- [247] Pokupec R, Petricek I, Sikic J, Bradic M, Popovic-Suic S, Petricek G. Comparison of local acetylcysteine and artificial tears in the management of dry eye syndrome. *Acta Med Croat* 2005;59:337-40.
- [248] Albietz J, Sanfilippo P, Troutbeck R, Lenton LM. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2003;80(6):420-30.
- [249] Pan Z, Wang Z, Yang H, Zhang F, Reinach PS. TRPV1 activation is required for hypertonicity-stimulated inflammatory cytokine release in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):485-93.
- [250] Mergler S, Garreis F, Sahlmüller M, Lyras EM, Reinach PS, Dwarakanath A, et al. Calcium regulation by thermo- and osmosensing transient receptor potential vanilloid channels (TRPVs) in human conjunctival epithelial cells. *Histochem Cell Biol* 2012;137(6):743-61.
- [251] Benitez-Del-Castillo JM, Moreno-Montanes J, Jimenez-Alfaro I, Munoz- Negrete FJ, Turman K, Palumaa K, et al. Safety and efficacy clinical trials for SYL1001, a novel short interfering RNA for the treatment of dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:6447-54.
- [252] Kaido M, Ishida R, Dogru M, Tsubota K. Visual function changes after punctal occlusion with the treatment of short BUT type of dry eye. *Cornea* 2012;31(9):1009-13.
- [253] Chen F, Wang J, Chen W, Shen M, Xu S, Lu F. Upper punctal occlusion versus lower punctal occlusion in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11): 5571-7.
- [254] Li M, Wang J, Shen M, Cui L, Tao A, Chen Z, et al. Effect of punctal occlusion on tear menisci in symptomatic contact lens wearers. *Cornea* 2012;31(9): 1014-22.
- [255] Geldis JR, Nichols JJ. The impact of punctal occlusion on soft contact lens wearing comfort and the tear film. *Eye Contact Lens* 2008;34(5):261-5.
- [256] Alfawaz AM, Algeheda S, Jastaneiah SS, Al-Mansouri S, Mousa A, Al-Assiri A. Efficacy of punctal occlusion in management of dry eyes after laser in situ keratomileusis for myopia. *Curr Eye Res* 2014;39(3):257-62.
- [257] Yung YH, Toda I, Sakai C, Yoshida A, Tsubota K. Punctal plugs for treatment of post-LASIK dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56(3):208-13.
- [258] Ambrósio Jr R, Tervo T, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neuro- trophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg* 2008;24(4):396-407.
- [259] Yaguchi S, Ogawa Y, Kamoi M, Uchino M, Tatematsu Y, Ban Y, et al. Surgical management of lacrimal punctal cauterization in chronic GVHD-related dry eye with recurrent punctal plug extrusion. *Bone Marrow Transpl* 2012;47(11):1465-9.
- [260] Sabti S, Halter JP, Braun Fränkl BC, Goldblum D. Punctal occlusion is safe and efficient for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with ocular GvHD. *Bone Marrow Transpl* 2012;47(7):981-4.
- [261] Yang HY, Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Lacrimal punctal oc- clusion for the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1997;124(1):80-7.
- [262] Tai MC, Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea* 2002;21(2):135-9.
- [263] Tong L, Beuerman R, Simonyi S, Hollander DA, Stern ME. Effects of punctal occlusion on clinical signs and symptoms and on tear cytokine levels in patients with dry eye. *Ocul Surf* 2016;14(2):233-41.
- [264] Goto E, Yagi Y, Kaido M, Matsumoto Y, Konomi K, Tsubota K. Improved functional visual acuity after punctal occlusion in dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):704-5.

- [265] Kimura K, Yokoi N, Inagaki K, Komuro A, Sonomura Y, Kato H, et al. Treatment progress of large-size puncta and clinical investigation of the extrusion rate and other complications associated with large-size punctal plugs. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2014;118:490-4.
- [266] Schaumberg DA, Uchino M, Christen WG, Semba RD, Buring JE, Li JZ. Patient reported differences in dry eye disease between men and women: impact, management, and patient satisfaction. *PLoS One* 2013;8:e76121.
- [267] Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 2004;78(3):399-407.
- [268] Chen F, Shen M, Chen W, Wang J, Li M, Yuan Y, et al. Tear meniscus volume in dry eye after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(4): 1965-9.
- [269] Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf* 2015;13(2):118-32.
- [270] Hirai K, Takano Y, Uchio E, Kadonosono K. Clinical evaluation of the therapeutic effects of atelocollagen absorbable punctal plugs. *Clin Ophthalmol* 2012;6:133-8.
- [271] Hamano T. Atelocollagen punctal occlusion for the treatment of the dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1283-4.
- [272] Miyata K, Otani S, Miyai T, Nejima R, Amano S. Atelocollagen punctal occlusion in dry eye patients. *Cornea* 2006;25(1):47-50.
- [273] Hadassah J, Bhuvaneshwari N, Singh D, Sehgal PK. Preparation and clinical evaluation of succinylated collagen punctal plugs in dry eye syndrome: a pilot study. *Ophthalmic Res* 2010;43(4):185-92.
- [274] Capita L, Chalita MR, dos Santos-Neto LL. Prospective evaluation of hypromellose 2% for punctal occlusion in patients with dry eye. *Cornea* 2015;34(2):188-92.
- [275] Mazow ML, McCall T, Prager TC. Lodged intracanalicular plugs as a cause of lacrimal obstruction. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2007 Mar-Apr;23(2): 138-42.
- [276] ClinicalTrialsWebsite. Tolerability, Safety and Efficacy of Lubricin (150 µg/ml) Eye Drops Versus Sodium Hyaluronate (HA) 0.18% Eye Drops in Patients With Moderate Dry Eye (DE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02507934?term=lubricin&rank=22015>.
- [277] Egrilmez S, Aslan F, Karabulut G, Kabasakal Y, Yagci A. Clinical efficacy of the SmartPlug™ in the treatment of primary Sjögren's syndrome with keratoconjunctivitis sicca: one-year follow-up study. *Rheumatol Int* 2011;31(12): 1567-70.
- [278] SmartPlug Study G. Management of complications after insertion of the SmartPlug punctal plug: a study of 28 patients. *Ophthalmology* 2006;113(1859):e1-6.
- [279] Rabensteiner DF, Boldin I, Klein A, Horwath-Winter J. Collared silicone punctal plugs compared to intracanalicular plugs for the treatment of dry eye. *Curr Eye Res* 2013;38(5):521-5.
- [280] Joganathan V, Mehta P, Murray A, Durrani OM. Complications of intracanalicular plugs: a case series. *Orbit* 2010;29(5):271-3.
- [281] Murube J, Murube E. Treatment of dry eye by blocking the lacrimal canaliculi. *Surv Ophthalmol* 1996 May-Jun;40(6):463-80.
- [282] Patten JT. Punctal occlusion with n-butyl cyanoacrylate tissue adhesive. *Ophthalmic Surg* 1976;7(2):24-6.
- [283] 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(1):30-6.
- [284] Nishii M, Yokoi N, Komuro A, Kinoshita S. Clinical investigation of extrusion of a new punctal plug (Flex Plug). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2004;108: 139-43.
- [285] Nishii M, Yokoi N, Komuro A, Sugita J, Nakamura Y, Kojima K, et al. Comparison of extrusion rate for two different design of punctal plugs. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2003;107:322-5.
- [286] Sonomura Y, Yokoi N, Komuro A, Inagaki K, Kinoshita S. Clinical investigation of the extrusion rate and other complications of the SuperEagle plug. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2013;117:126-31.
- [287] Horwath-Winter J, Thaci A, Gruber A, Boldin I. Long-term retention rates and complications of silicone punctal plugs in dry eye. *Am J Ophthalmol* 2007;144(3):441-4.
- [288] Kaido M, Ishida R, Dogru M, Tsubota K. Comparison of retention rates and complications of 2 different types of silicon lacrimal punctal plugs in the treatment of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2013;155:648-53. e3.
- [289] Sakamoto A, Kitagawa K, Tatemura A. Efficacy and retention rate of two types of silicone punctal plugs in patients with and without Sjögren syndrome. *Cornea* 2004;23(3):249-54.
- [290] Rumelt S, Remulla H, Rubin PA. Silicone punctal plug migration resulting in dacryocystitis and canaliculitis. *Cornea* 1997;16(3):377-9.
- [291] Scheepers M, Pearson A, Michaelides M. Bilateral canaliculitis following SmartPLUG insertion for dry eye syndrome post LASIK surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(6):895-7.
- [292] Yokoi N, Okada K, Sugita J, Kinoshita S. Acute conjunctivitis associated with biofilm formation on a punctal plug. *Jpn J Ophthalmol* 2000 Sep-Oct;44(5): 559-60.
- [293] Ahn HB, Seo JW, Roh MS, Jeong WJ, Park WC, Rho SH. Canaliculitis with a papilloma-like mass caused by a temporary punctal plug. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2009 Sep-Oct;25(5):413-4.
- [294] Bourkiza R, Lee V. A review of the complications of lacrimal occlusion with punctal and canalicular plugs. *Orbit* 2012;31(2):86-93.
- [295] Dohlman CH. Punctal occlusion in keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1978;85(12):1277-81.
- [296] Geerling G, Tost FH. Surgical occlusion of the lacrimal drainage system. *Dev Ophthalmol* 2008;41:213-29.
- [297] Ohba E, Dogru M, Hosaka E, Yamazaki A, Asaga R, Tatematsu Y, et al. Surgical punctal occlusion with a high heat-energy releasing cautery device for severe dry eye with recurrent punctal plug extrusion. *Am J Ophthalmol* 2011;151(3):483-7. e1.
- [298] Holzchuh R, Villa Albers MB, Osaki TH, Igami TZ, Santo RM, Kara-Jose N, et al. Two-year outcome of partial lacrimal punctal occlusion in the management of dry eye related to Sjögren syndrome. *Curr Eye Res* 2011;36(6):507-12.
- [299] Yazici B, Bilge AD, Naqadan F. Lacrimal Punctal Occlusion With Conjunctival Flap. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2015 Jul-Aug;31(4):300-2.
- [300] Panagopoulos A, Chalioulias K, Ramsay AS. 'Punctal switch' grafting for the treatment of dry eyes: our experience. *Ophthalmic Res* 2011;46(4):218-20.
- [301] Obata H, Ibaraki N, Tsuru T. A technique for preventing spontaneous loss of lacrimal punctal plugs. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3):567-9.
- [302] Putterman AM. Canaliculectomy in the treatment of keratitis sicca. *Ophthalmic Surg* 1991;22(8):478-80.
- [303] DeMartelaere SL, Blyndon SM, Tovilla-Canales JL, Shore JW. A permanent and reversible procedure to block tear drainage for the treatment of dry eye. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2006 Sep-Oct;22(5):352-5.
- [304] Kaido M, Goto E, Dogru M, Tsubota K. Punctal occlusion in the management of chronic Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2004;111(5): 895-900.
- [305] Knapp ME, Frueh BR, Nelson CC, Musch DC. A comparison of two methods of punctal occlusion. *Am J Ophthalmol* 1989;108(3):315-8.
- [306] Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea* 2007;26(7):805-9.
- [307] Ervin AM, Wojciechowski R, Schein O. Punctal occlusion for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD006775.
- [308] Kojima K, Yokoi N, Nakamura Y, Takada Y, Sato H, Komuro A, et al. Outcome of punctal plug occlusion therapy for severe dry eye syndrome. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2002;106:360-4.
- [309] Nava-Castaneda A, Tovilla-Canales JL, Rodriguez L, Tovilla Y, Pomar JL, Jones CE. Effects of lacrimal occlusion with collagen and silicone plugs on patients with conjunctivitis associated with dry eye. *Cornea* 2003;22(1): 10-4.
- [310] Farrell J, Patel S, Grierson DG, Sturrock RD. A clinical procedure to predict the value of temporary occlusion therapy in keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmic Physiol Opt* 2003;23(1):1-8.
- [311] Altan-Yaycioglu R, Gencoglu EA, Akova YA, Dursun D, Cengiz F, Akman A. Silicone versus collagen plugs for treating dry eye: results of a prospective randomized trial including lacrimal scintigraphy. *Am J Ophthalmol* 2005;140(1):88-93.
- [312] Chen SX, Lee GA. SmartPlug in the management of severe dry eye syndrome. *Cornea* 2007;26(5):534-8.
- [313] Shi S, Chen W, Zhang X, Ma HX, Sun L. Effects of silicone punctal plugs for tear deficiency dry eye patients. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2013;49:151-4.
- [314] Savar DE. A new approach to ocular moisture chambers. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978 Jan-Feb;15(1):51-3.
- [315] Gresset J, Simonet P, Gordon D. Combination of a side shield with an ocular moisture chamber. *Am J Optom Physiol Opt* 1984;61(9):610-2.
- [316] Shen G, Qi Q, Ma X. Effect of Moisture Chamber Spectacles on Tear Functions in Dry Eye Disease. *Optom Vis Sci* 2016;93(2):158-64.
- [317] Craig J, Chan E, Ea L, Kam C, Lu Y, Misra S. Dry eye relief for VDU users from a USB-desktop humidifier. *Contact Lens Anter Eye* 2012;35:28. e-abstract.
- [318] Shigeyasu C, Hirano S, Akune Y, Yamada M. Diquafosol Tetrasodium Increases the Concentration of Mucin-like Substances in Tears of Healthy Human Subjects. *Curr Eye Res* 2015;40(9):878-83.
- [319] Fujihara T, Murakami T, Nagano T, Nakamura M, Nakata K. 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(4):363-70.
- [320] Lau OC, Samarawickrama C, Skalicky SE. P2Y2 receptor agonists for the treatment of dry eye disease: a review. *Clin Ophthalmol* 2014;8:327-34.
- [321] Gong L, Sun X, Ma Z, Wang Q, Xu X, Chen X, et al. A randomised, parallel-group comparison study of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye in China and Singapore. *Br J Ophthalmol* 2015;99(7):903-8.
- [322] Bremond-Gignac D, Cicquel JJ, Chiambaretta F. Pharmacokinetic evaluation of diquafosol tetrasodium for the treatment of Sjögren's syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10(6):905-13.
- [323] Koh S, Ikeda C, Takai Y, Watanabe H, Maeda N, Nishida K. Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57(5):440-6.
- [324] Shimazaki-Den S, Iseda H, Dogru M, Shimazaki J. Effects of diquafosol sodium eye drops on tear film stability in short BUT type of dry eye. *Cornea* 2013;32(8):1120-5.
- [325] Yamaguchi M, Nishijima T, Shimazaki J, Takamura E, Yokoi N, Watanabe H, et al. Real-world assessment of diquafosol in dry eye patients with risk factors such as contact lens, meibomian gland dysfunction, and conjunctivochalasis: subgroup analysis from a prospective observational study. *Clin Ophthalmol* 2015;9:2251-6.
- [326] Mori Y, Nejima R, Masuda A, Maruyama Y, Minami K, Miyata K, et al. Effect of diquafosol tetrasodium eye drop for persistent dry eye after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2014;33(7):659-62.
- [327] Park DH, Chung JK, Seo du R, Lee SJ. Clinical Effects and Safety of 3% Diquafosol

- Ophthalmic Solution for Patients With Dry Eye After Cataract Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Am J Ophthalmol* 2016;163: 122-31. e2.
- [328] Byun YS, Yoo YS, Kwon JY, Joo JS, Lim SA, Whang WJ, et al. Diquafosol promotes corneal epithelial healing via intracellular calcium-mediated ERK activation. *Exp Eye Res* 2016;143:89-97.
- [329] Chao W, Belmonte C, Benitez Del Castillo JM, Bron AJ, Dua HS, Nichols KK, et al. Report of the Inaugural Meeting of the TFOS i(2) = initiating innovation Series: Targeting the Unmet Need for Dry Eye Treatment. *Ocul Surf* 2016;14(2):264-316.
- [330] Samudre S, Lattanzio Jr FA, Lossen V, Hosseini A, Sheppard Jr JD, McKown RL, et al. Lacritin, a novel human tear glycoprotein, promotes sustained basal tearing and is well tolerated. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(9):6265-70.
- [331] Vijmasi T, Chen FY, Balasubbu S, Gallup M, McKown RL, Laurie GW, et al. Topical administration of lacritin is a novel therapy for aqueous-deficient dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):5401-9.
- [332] Itoh S, Itoh K, Shinohara H. Regulation of human corneal epithelial mucins by rebamipide. *Curr Eye Res* 2014;39(2):133-41.
- [333] Kinoshita S, Awamura S, Nakamichi N, Suzuki H, Oshiden K, Yokoi N, et al. A multicenter, open-label, 52-week study of 2% rebamipide (OPC-12759) ophthalmic suspension in patients with dry eye. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):576-83. e1.
- [334] Koh S, Inoue Y, Sugimoto T, Maeda N, Nishida K. Effect of rebamipide ophthalmic suspension on optical quality in the short break-up time type of dry eye. *Cornea* 2013;32(9):1219-23.
- [335] Itakura H, Kashima T, Itakura M, Akiyama H, Kishi S. Topical rebamipide improves lid wiper epitheliopathy. *Clin Ophthalmol* 2013;7:2137-41.
- [336] Sasaki H, Kokubun T. Alkali burn treated with 2% rebamipide ophthalmic suspension: a case report. *Case Rep Ophthalmol* 2014 Sep-Dec;5(3):380-5.
- [337] Kashima T, Itakura H, Akiyama H, Kishi S. Rebamipide ophthalmic suspension for the treatment of dry eye syndrome: a critical appraisal. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1003-10.
- [338] Igarashi A, Kamiya K, Kobashi H, Shimizu K. Effect of Rebamipide Ophthalmic Suspension on Intraocular Light Scattering for Dry Eye After Corneal Refractive Surgery. *Cornea* 2015;34(8):895-900.
- [339] Uchino Y, Mauris J, Woodward AM, Dieckow J, Amparo F, Dana R, et al. Alteration of galectin-3 in tears of patients with dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2015;159(6):1027-35. e3.
- [340] Nakamura T, Hata Y, Nagata M, Yokoi N, Yamaguchi S, Kaku T, et al. JBP485 promotes tear and mucin secretion in ocular surface epithelia. *Sci Rep* 2015;5:10248.
- [341] He H, Ding H, Liao A, Liu Q, Yang J, Zhong X. Effects of mycophenolate mofetil on proliferation and mucin-5AC expression in human conjunctival goblet cells in vitro. *Mol Vis* 2010;16:1913-9.
- [342] Yang YM, Park S, Ji H, Kim TI, Kim EK, Kang KK, et al. DA-6034 Induces [Ca(2+)]_i Increase in Epithelial Cells. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014;18: 89-94.
- [343] Choi SM, Seo MJ, Lee YG, Lee MJ, Jeon HJ, Kang KK, et al. Effects of DA-6034, a flavonoid derivative, on mucin-like glycoprotein and ocular surface integrity in a rabbit model. *Arzneimittelforschung* 2009;59(10):498-503.
- [344] Schulze U, Sel S, Paulsen FP. Trefoil factor family peptide 3 at the ocular surface. A promising therapeutic candidate for patients with dry eye syndrome? *Dev Ophthalmol* 2010;45:1-11.
- [345] Schulze U, Hampel U, Sel S, Contreras-Ruiz L, Schicht M, Dieckow J, et al. Trefoil factor family peptide 3 (TFF3) is upregulated under experimental conditions similar to dry eye disease and supports corneal wound healing effects in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(5):3037-42.
- [346] Lambiasi A, Micera A, Pellegrini G, Merlo D, Rama P, De Luca M, et al. In vitro evidence of nerve growth factor effects on human conjunctival epithelial cell differentiation and mucin gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(10):4622-30.
- [347] Ding J, Sullivan DA. The effects of insulin-like growth factor 1 and growth hormone on human meibomian gland epithelial cells. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(5):593-9.
- [348] Schirra F, Suzuki T, Richards SM, Jensen RV, Liu M, Lombardi MJ, et al. Androgen control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(10):3666-75.
- [349] Schirra F, Richards SM, Liu M, Suzuki T, Yamagami H, Sullivan DA. Androgen regulation of lipogenic pathways in the mouse meibomian gland. *Exp Eye Res* 2006;83(2):291-6.
- [350] Sullivan DA, Jensen RV, Suzuki T, Richards SM. Do sex steroids exert sex-specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and meibomian glands? *Mol Vis* 2009;15:1553-72.
- [351] Khandelwal P, Liu S, Sullivan DA. Androgen regulation of gene expression in human meibomian gland and conjunctival epithelial cells. *Mol Vis* 2012;18: 1055-67.
- [352] Schiffman R, Bradford R, Bunnell B, Lai F, Bernstein P, Whitcup S. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47. ARVO e-abstract #5608.
- [353] Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *Ocul Surf* 2017;15: XX-XX.
- [354] Tsigetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari PV, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1204-7.
- [355] Kawakita T, Shimmura S, Tsubota K. Effect of Oral Pilocarpine in Treating Severe Dry Eye in Patients With Sjögren Syndrome. *Asia Pac J Ophthalmol Phila* 2015 Mar-Apr;4(2):101-5.
- [356] Aragona P, Di Pietro R, Spinella R, Moberic M. Conjunctival epithelium improvement after systemic pilocarpine in patients with Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2006;90(2):166-70.
- [357] Ibrahim OM, Dogru M, Kawashima S, Wakamatsu TH, Tsubota K, Fujishima H. Visante optical coherence tomography and tear function test evaluation of cholinergic treatment response in patients with Sjögren syndrome. *Cornea* 2013;32(5):653-7.
- [358] Noaish G, Baker JF, Vivino FB. Comparison of the discontinuation rates and side-effect profiles of pilocarpine and cevimeline for xerostomia in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2014 Jul-Aug;32(4):575-7.
- [359] Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):748-54.
- [360] Ono M, Takamura E, Shinozaki K, Tsumura T, Hamano T, Yagi Y, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 2004;138(1):16-17.
- [361] Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010;304:452-60.
- [362] Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ. Treatment of Sjögren's syndrome-associated dry eye: an evidence-based review. *Ophthalmology* 2011;118(7):1242-52.
- [363] Kossler AL, Wang J, Feuer W, Tse DT. Neurostimulation of the lacrimal nerve for enhanced tear production. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2015 Mar-Apr;31(2):145-51.
- [364] Famm K, Litt B, Tracey KJ, Boyden ES, Slaoui M. Drug discovery: a jump-start for electroceuticals. *Nature* 2013;496(7444):159-61.
- [365] Hydén D, Arling S. On the sneeze-reflex and its control. *Rhinology* 2007;45(3):218-9.
- [366] Gumus K, Pflugfelder SC. Intranasal Tear Neurostimulation: An Emerging Concept in the Treatment of Dry Eye. *Int Ophthalmol Clin* 2017;57(2):101-8.
- [367] Baroody FM. How nasal function influences the eyes, ears, sinuses, and lungs. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8(1):53-61.
- [368] Gupta A, Heigle T, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Cornea* 1997;16(6):645-8.
- [369] Friedman NJ, Butron K, Robledo N, Loudin J, Baba SN, Chayet A. A non-randomized, open-label study to evaluate the effect of nasal stimulation on tear production in subjects with dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2016;10: 795-804.
- [370] Gumus K, Schuetzle KL, Pflugfelder SC. Randomized Controlled Crossover Trial Comparing the Impact of Sham or Intranasal Tear Neurostimulation on Conjunctival Goblet Cell Degranulation. *Am J Ophthalmol* 2017;177:159-68.
- [371] Craig JP, Cohn G, Corbett D, Tenen A, Coroneo M, McAlister J, et al. Evaluating the Safety and Efficacy of Intranasal Neurostimulation for Dry Eye Disease: A Double-masked, Randomized, Controlled, Multicenter Study. *Optom Vis Sci* 2016;94:160041. E-abstract.
- [372] Craig JP, Friedman N, Torkildsen G, Ackermann M. Symptom Reduction with OcuLeve Intranasal Stimulator on Exposure to Environmental Challenge in Dry Eye: A Randomized, Controlled, Crossover Trial. *Optom Vis Sci* 2016;94: 160057. E-abstract.
- [373] Sano K, Kawashima M, Ikeura K, Arita R, Tsubota K. Abdominal breathing increases tear secretion in healthy women. *Ocul Surf* 2015;13(1):82-7.
- [374] Hirata H, Meng ID. Cold-sensitive corneal afferents respond to a variety of ocular stimuli central to tear production: implications for dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(8):3969-76.
- [375] Belmonte C, Gallar J. Cold thermoreceptors, unexpected players in tear production and ocular dryness sensations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3888-92.
- [376] Nilius B, Voets T. Neurophysiology: channelling cold reception. *Nature* 2007;448(7150):147-8.
- [377] Kovács I, Luna C, Quirce S, Mizerska K, Callejo G, Riestra A, et al. Abnormal activity of corneal cold thermoreceptors underlies the unpleasant sensations in dry eye disease. *Pain* 2016;157(2):399-417.
- [378] Osei KA, Ovenseri-Ogbomo G, Kyei S, Ntodie M. The effect of caffeine on tear secretion. *Optom Vis Sci* 2014;91(2):171-7.
- [379] Bron AJ, Benjamin L, Bilaniuk LT. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye* 1991;5(4):395-411.
- [380] Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, Borchman D, Paulsen F, Barabino S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on tear film lipids and lipid-protein interactions in health and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1979-93.
- [381] McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982;89(10):1173-80.
- [382] McCulley JP, Shine WE. Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. *Cornea* 2000;19(5):650-8.
- [383] Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: introduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1917-21.
- [384] Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1922-9.
- [385] Smith RE, Flowers Jr CW. Chronic blepharitis: a review. *CLAO J* 1995;21(3): 200-7.

- [386] Key JE. A comparative study of eyelid cleaning regimens in chronic blepharitis. *CLAO J* 1996;22(3):209-12.
- [387] Romero JM, Biser SA, Perry HD, Levinson DH, Doshi SJ, Terraciano A, et al. Conservative treatment of meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2004;30(1):14-9.
- [388] Craig JP, Sung J, Wang MT, Cheung I, Sherwin T, Ismail S. Commercial lid cleanser outperforms baby shampoo for management of blepharitis in randomized, double-masked clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58. E-abstract 2247-B0014.
- [389] Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):2050-64.
- [390] Alghamdi YA, Camp A, Feuer W, Karp CL, Wellik S, Galor A. Compliance and Subjective Patient Responses to Eyelid Hygiene. *Eye Contact Lens* 2017. In press.
- [391] Coroneo MT, Rosenberg ML, Cheung LM. Ocular effects of cosmetic products and procedures. *Ocul Surf* 2006;4(2):94-102.
- [392] Goto T, Zheng X, Gibbon L, Ohashi Y. Cosmetic product migration onto the ocular surface: exacerbation of migration after eyedrop instillation. *Cornea* 2010;29(4):400-3.
- [393] Ng A, Evans K, North RV, Purslow C. Migration of Cosmetic Products into the Tear Film. *Eye Contact Lens* 2015;41(5):304-9.
- [394] Paugh JR, Knapp LL, Martinson JR, Hom MM. Meibomian therapy in problematic contact lens wear. *Optom Vis Sci* 1990;67(11):803-6.
- [395] Guillon M, Maissa C, Wong S. Eyelid margin modification associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2012;38(5):319-25.
- [396] Guillon M, Maissa C, Wong S. Symptomatic relief associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and MGD. *Eye Contact Lens* 2012;38(5):306-12.
- [397] Doan S. Tolerability and acceptability of Blephagel: a novel eyelid hygiene aqueous gel. *Clin Ophthalmol* 2012;6:71-7.
- [398] Khaireddin R, Hueber A. Eyelid hygiene for contact lens wearers with blepharitis. Comparative investigation of treatment with baby shampoo versus phospholipid solution. *Ophthalmologie* 2013;110:146-53.
- [399] Arrúa M, Samudio M, Fariña N, Cibils D, Laspina F, Sanabria R, et al. Comparative study of the efficacy of different treatment options in patients with chronic blepharitis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015;90(3):112-8.
- [400] Ngo William, Srinivasan Sruthi, Houtman Diane, Jones Lyndon. The relief of dry eye signs and symptoms using a combination of lubricants, lid hygiene and ocular nutraceuticals. *J Optom* 2017;10(1):26-33.
- [401] Benitez-Del-Castillo JM. How to promote and preserve eyelid health. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1689-98.
- [402] Needle JJ, Petchey R, Lawrenson JG. A survey of the scope of therapeutic practice by UK optometrists and their attitudes to an extended prescribing role. *Ophthalmic Physiol Opt* 2008;28(3):193-203.
- [403] Jackson WB. Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. *Can J Ophthalmol* 2009;44(4):385-94.
- [404] Zhao YE, Wu LP, Hu L, Xu JR. Association of blepharitis with Demodex: a meta-analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2012;19(2):95-102.
- [405] Junk AK, Lukacs A, Kampik A. Topical administration of metronidazole gel as an effective therapy alternative in chronic Demodex blepharitis: a case report. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998;213:48-50.
- [406] Czepita D, Kuzna-Grygiel W, Czepita M, Grobelny A. Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis. *Ann Acad Med Stetin* 2007;53:63-7. discussion 7.
- [407] Fulk GW, Clifford C. A case report of demodicosis. *J Am Optom Assoc* 1990;61(8):637e9.
- [408] Fulk GW, Murphy B, Robins MD. Pilocarpine gel for the treatment of demodicosis: a case series. *Optom Vis Sci* 1996;73(12):742-5.
- [409] Kheirkhah A, Casas V, Li W, Raju VK, Tseng SC. Corneal manifestations of ocular demodex infestation. *Am J Ophthalmol* 2007;143(5):743-9.
- [410] Gao YY, Di Pascuale MA, Elizondo A, Tseng SC. Clinical treatment of ocular demodocosis by lid scrub with tea tree oil. *Cornea* 2007;26(2):136-43.
- [411] Holzchuh FG, Hida RY, Moscovici BK, Villa Albers MB, Santo RM, Kara-José N, et al. Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol* 2011;151(6):1030-4.e1.
- [412] Filho PA, Hazarbasanov RM, Grisolia AB, Pazos HB, Kaiserman I, Gomes JÁ. The efficacy of oral ivermectin for the treatment of chronic blepharitis in patients tested positive for Demodex spp. *Br J Ophthalmol* 2011;95(6):893-5.
- [413] Koo H, Kim TH, Kim KW, Wee SW, Chun YS, Kim JC. Ocular surface discomfort and Demodex: effect of tea tree oil eyelid scrub in Demodex blepharitis. *J Korean Med Sci* 2012;27(12):1574-9.
- [414] Gao YY, Xu DL, Huang JJ, Wang R, Tseng SC. Treatment of ocular itching associated with ocular demodocosis by 5% tea tree oil ointment. *Cornea* 2012;31(1):14-7.
- [415] Salem DA, El-Shazly A, Nabih N, El-Bayoumy Y, Saleh S. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of Demodex folliculorum. *Int J Infect Dis* 2013;17(5):e343-7.
- [416] Carson CF, Hammer KA, Riley TV. Melaleuca alternifolia (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(1):50-62.
- [417] Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, Baradaran-Rafii A, Elizondo A, Kuo CL, et al. In vitro and in vivo killing of ocular Demodex by tea tree oil. *Br J Ophthalmol* 2005;89(11):1468-73.
- [418] Tighe S, Gao YY, Tseng SC. Terpinen-4-ol is the Most Active Ingredient of Tea Tree Oil to Kill Demodex Mites. *Transl Vis Sci Technol* 2013;2(7):2.
- [419] Cheng AM, Sheha H, Tseng SC. Recent advances on ocular Demodex infestation. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(4):295-300.
- [420] Nicholls SG, Oakley CL, Tan A, Vote BJ. Demodex treatment in external ocular disease: the outcomes of a Tasmanian case series. *Int Ophthalmol* 2016;36(5):691-6.
- [421] Forstinger C, Kittler H, Binder M. Treatment of rosacea-like demodicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(5 Pt 1):775-7.
- [422] McCann LC, Tomlinson A, Pearce EI, Papa V. Effectiveness of artificial tears in the management of evaporative dry eye. *Cornea* 2012;31(1):1-5.
- [423] Sindt CW, Foulks GN. Efficacy of an artificial tear emulsion in patients with dry eye associated with meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1713-22.
- [424] Aguilar AJ, Marquez MI, Albera PA, Tredicce JL, Berra A. Effects of Systane® Balance on noninvasive tear film break-up time in patients with lipid-deficient dry eye. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2365-72.
- [425] Kaercher T, Thelen U, Brief G, Morgan-Warren RJ, Leaback R. A prospective, multicenter, noninterventional study of Optive Plus® in the treatment of patients with dry eye: the prolipid study. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1147-55.
- [426] Guthrie SE, Jones L, Blackie CA, Korb DR. A Comparative Study Between an Oil-in-Water Emulsion and Nonlipid Eye Drops Used for Rewetting Contact Lenses. *Eye Contact Lens* 2015;41(6):373-7.
- [427] Ousler 3rd G, Devries DK, Karpecki PM, Ciolino JB. An evaluation of Retaine™ ophthalmic emulsion in the management of tear film stability and ocular surface staining in patients diagnosed with dry eye. *Clin Ophthalmol* 2015;9:235-43.
- [428] Gan L, Wang J, Jiang M, Bartlett H, Ouyang D, Eperjesi F, et al. Recent advances in topical ophthalmic drug delivery with lipid-based nanocarriers. *Drug Discov Today* 2013;18(5e6):290-7.
- [429] Sim HS, Petznick A, Barbier S, Tan JH, Acharya UR, Yeo S, et al. A Randomized, Controlled Treatment Trial of Eyelid-Warming Therapies in Meibomian Gland Dysfunction. *Ophthalmol Ther* 2014;3(1e2):37-48.
- [430] Villani Edoardo, Garoli Elena, Canton Veronica, Pichi Francesco, Nucci Paolo, Ratiglia Roberto. Evaluation of a novel eyelid-warming device in meibomian gland dysfunction unresponsive to traditional warm compress treatment: an in vivo confocal study. *Int Ophthalmol* 2015;35(3):319-23.
- [431] Lacroix Z, Léger S, Bitton E. Ex vivo heat retention of different eyelid warming masks. *Cont Lens Anter Eye* 2015;38(3):152-6.
- [432] Bitton E, Lacroix Z, Léger S. In-vivo heat retention comparison of eyelid warming masks. *Cont Lens Anter Eye* 2016;39(4):311-5.
- [433] Murakami DK, Blackie CA, Korb DR. All Warm Compresses Are Not Equally Efficacious. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e327-33.
- [434] Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf* 2004;2(2):149-65.
- [435] Nichols KK, Ham BM, Nichols JJ, Ziegler C, Green-Church KB. Identification of fatty acids and fatty acid amides in human meibomian gland secretions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(1):34-9.
- [436] Olson MC, Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment with warm compresses in patients with meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2003;29(2):96-9.
- [437] Blackie CA, Korb DR, Knop E, Bedi R, Knop N, Holland EJ. Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010;29(12):1333-45.
- [438] Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura Y, Tsubota K. Improvement of tear stability following warm compression in patients with meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1149-52.
- [439] Tiffany JM. The lipid secretion of the meibomian glands. *Adv Lipid Res* 1987;22:1e62.
- [440] Ong BL, Larke JR. Meibomian gland dysfunction: some clinical, biochemical and physical observations. *Ophthalmic Physiol Opt* 1990;10(2):144-8.
- [441] Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008;27(10):1142-7.
- [442] Arita R, Morishige N, Shirakawa R, Sato Y, Amano S. Effects of Eyelid Warming Devices on Tear Film Parameters in Normal Subjects and Patients with Meibomian Gland Dysfunction. *Ocul Surf* 2015;13(4):321-30.
- [443] Blackie CA, Solomon JD, Greiner JV, Holmes M, Korb DR. Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. *Optom Vis Sci* 2008;85(8):675-83.
- [444] Chang CM, Chu HT, Wei YH, Chen FP, Wang S, Wu PC, et al. The Core Pattern Analysis on Chinese Herbal Medicine for Sjögren's syndrome: A Nationwide Population-Based Study. *Sci Rep* 2015;5:9541.
- [445] Despa F, Orgill DP, Neuwaldner J, Lee RC. The relative thermal stability of tissue macromolecules and cellular structure in burn injury. *Burns* 2005;31(5):568-77.
- [446] Moritz AR, Henriques FC. Studies of Thermal Injury: II. The Relative Importance of Time and Surface Temperature in the Causation of Cutaneous Burns. *Am J Pathol* 1947;23(5):695-720.
- [447] Plaghki L, Decruynaere C, Van Dooren P, Le Bars D. The fine tuning of pain thresholds: a sophisticated double alarm system. *PLoS One* 2010;5:e10269.
- [448] Blackie CA, McMonnies CW, Korb DR. Warm compresses and the risks of elevated corneal temperature with massage. *Cornea* 2013;32(7):e146-9.
- [449] Solomon JD, Case CL, Greiner JV, Blackie CA, Herman JP, Korb DR. Warm compress induced visual degradation and Fischer-Schwetzer polygonal reflex. *Optom Vis Sci*

- 2007;84(7):580-7.
- [450] McMonnies CW, Korb DR, Blackie CA. The role of heat in rubbing and massage-related corneal deformation. *Cont Lens Anter Eye* 2012;35(4):148-54.
- [451] Man Lam S, Tong L, Duan X, Acharya UR, Tan JH, Petznick A, et al. *Wenk MR, Shui G. J Lipid Res* 2014;55(9):1959-69.
- [452] Pearce EI, Archer CV, McWilliams MA, Tomlinson A, Fuller JR. Effects of novel eye warming goggles on the tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47: 5601.
- [453] Pult H, Riede-Pult BH, Purslow C. A comparison of an eyelid-warming device to traditional compress therapy. *Optom Vis Sci* 2012;89(7):E1035-41.
- [454] Doan S, Chiambaretta F, Baudouin C, ESPOIR study group. Evaluation of an eyelid warming device (Blephasteam) for the management of ocular surface diseases in France: the ESPOIR study. *J Fr Ophtalmol* 2014;37(10):763-72.
- [455] Wang MT, Gokul A, Craig JP. Temperature profiles of patient-applied eyelid warming therapies. *Cont Lens Anter Eye* 2015;38(6):430-4.
- [456] Bilkuh PS, Naroo SA, Wolffsohn JS. Randomised masked clinical trial of the MGRDX EyeBag for the treatment of meibomian gland dysfunction-related evaporative dry eye. *Br J Ophthalmol* 2014;98(12):1707-11.
- [457] Wang MT, Jaitley Z, Lord SM, Craig JP. Comparison of Self-applied Heat Therapy for Meibomian Gland Dysfunction. *Optom Vis Sci* 2015;92(9): e321-6.
- [458] Goto E, Monden Y, Takano Y, Mori A, Shimmura S, Shimazaki J, et al. Treatment of non-inflamed obstructive meibomian gland dysfunction by an infrared warm compression device. *Br J Ophthalmol* 2002;86(12):1403-7.
- [459] Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner JV, Hardten DR, et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2012;31(4):396-404.
- [460] Hom MM, Silverman MW. Displacement technique and meibomian gland expression. *J Am Optom Assoc* 1987;58(3):223-6.
- [461] Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 1994;350: 293-8.
- [462] McCulley JP, Sciallis GF. Meibomian keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1977;84(6):788-93.
- [463] Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc* 1980;51(3):243-51.
- [464] Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland therapeutic expression: quantifying the applied pressure and the limitation of resulting pain. *Eye Contact Lens* 2011;37(5):298-301.
- [465] Blackie CA, Carlson AN, Korb DR. Treatment for meibomian gland dysfunction and dry eye symptoms with a single-dose vectored thermal pulsation: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(4):306-13.
- [466] Finis D, König C, Hayajneh J, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Six-month effects of a thermodynamic treatment for MGD and implications of meibomian gland atrophy. *Cornea* 2014;33(12):1265-70.
- [467] Blackie CA, Coleman CA, Holland EJ. The sustained effect (12 months) of a single-dose vectored thermal pulsation procedure for meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1385-96.
- [468] Greiner JV. Long-Term (3 Year) Effects of a Single Thermal Pulsation System Treatment on Meibomian Gland Function and Dry Eye Symptoms. *Eye Contact Lens* 2016;42(2):99-107.
- [469] Goldberg DJ. Current trends in intense pulsed light. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5(6):45-53.
- [470] Craig JP, Chen YH, Turnbull PR. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):1965-70.
- [471] Vegunta S, Patel D, Shen JF. Combination Therapy of Intense Pulsed Light Therapy and Meibomian Gland Expression (IPL/MGX) Can Improve Dry Eye Symptoms and Meibomian Gland Function in Patients With Refractory Dry Eye: A Retrospective Analysis. *Cornea* 2016;35(3):318-22.
- [472] Gupta PK, Vora GK, Matossian C, Kim M, Stinnett S. Outcomes of intense pulsed light therapy for treatment of evaporative dry eye disease. *Can J Ophthalmol* 2016;51(4):249-53.
- [473] Maskin SL. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010;29(10):1145-52.
- [474] Feron S, Hindi Zaga I, Alvarez Melloni D. Intraductal meibomian gland probing for the treatment of blepharitis. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2015;90(2): 76-80.
- [475] Nakayama N, Kawashima M, Kaido M, Arita R, Tsubota K. Analysis of Meibum Before and After Intraductal Meibomian Gland Probing in Eyes With Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea* 2015;34(10):1206-8.
- [476] Wladis EJ. Intraductal meibomian gland probing in the management of ocular rosacea. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2012 Nov-Dec;28(6):416-8.
- [477] Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1938-78.
- [478] Korb DR, Blackie CA. Debridement-scaling: a new procedure that increases Meibomian gland function and reduces dry eye symptoms. *Cornea* 2013;32(12):1554-7.
- [479] Ngo W, Caffery B, Srinivasan S, Jones LW. Effect of Lid Debridement-Scaling in Sjögren Syndrome Dry Eye. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e316-20.
- [480] McMonnies CW. Incomplete blinking: exposure keratopathy, lid wiper epitheliopathy, dry eye, refractive surgery, and dry contact lenses. *Cont Lens Anter Eye* 2007;30(1):37-51.
- [481] Pereira MV, Glória AL. *Semin Ophthalmol* 2010;25(3):72-8.
- [482] Zeev MS, Miller DD, Laskany R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clin Ophthalmol* 2014;8:581-90.
- [483] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan S, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II Pathophysiology Report. *Ocul Surf* 2017;15: XX-XX.
- [484] Katz J, Kaufman HE. Corneal exposure during sleep (nocturnal lagophthalmos). *Arch Ophthalmol* 1977;95(3):449-53.
- [485] Sohrab M, Abugo U, Grant M, Merbs S. Management of the eye in facial paralysis. *Facial Plast Surg* 2015;31(2):140-4.
- [486] Vásquez LM, Medel R. Lagophthalmos after facial palsy: current therapeutic options. *Ophthalmic Res* 2014;52(4):165-9.
- [487] Laskany RL, Lock B, Speaker M. Nocturnal lagophthalmos: an overview and classification. *Ocul Surf* 2006;4(1):44-53.
- [488] So HM, Lee CC, Leung AK, Lim JM, Chan CS, Yan WW. Comparing the effectiveness of polyethylene covers (Gladwrap) with lanolin (Duratears) eye ointment to prevent corneal abrasions in critically ill patients: a randomized controlled study. *Int J Nurs Stud* 2008;45(11):1565-71.
- [489] Koroloff N, Boots R, Lipman J, Thomas P, Rickard C, Coyer F. A randomized controlled study of the efficacy of hypromellose and Laci-Lube combination versus polyethylene/Cling wrap to prevent corneal epithelial breakdown in the semiconscious intensive care patient. *Intensive Care Med* 2004;30(6): 1122-6.
- [490] Kartush JM, Linstrom CJ, McCann PM, Graham MD. Early gold weight eyelid implantation for facial paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103(6):1016-23.
- [491] Linder T, Linstrom C, Robert Y. Rehabilitation of the eye in patients with facial paralyses: indications and results of gold weight implantation. *Klin Monbl Augenheilkd* 1997;210:293-5.
- [492] Lucena A, Akaiishi PM, Rodrigues Mde L, Cruz AA. Upper eyelid entropion and dry eye in cicatricial trachoma without trichiasis. *Arq Bras Oftalmol* 2012 Nov-Dec;75(6):420-2.
- [493] Geerling G, Borrelli M. Adnexal surgery for severe ocular surface disease. *Semin Ophthalmol* 2005 Apr-Jun;20(2):101-12.
- [494] Hintschich C. Correction of entropion and ectropion. *Dev Ophthalmol* 2008;41:85-102.
- [495] Ross AH, Cannon PS, Selva D, Malhotra R. Management of upper eyelid cicatricial entropion. *Clin Exp Ophthalmol* 2011;39(6):526-36.
- [496] Al-Amry MA. Ocular manifestation of Ichthyosis. *Saudi J Ophthalmol* 2016 Jan-Mar;30(1):39-43.
- [497] Damasceno RW, Avgitidou G, Belfort Jr R, Dantas PE, Holbach LM, Heindl LM. Eyelid aging: pathophysiology and clinical management. *Arq Bras Oftalmol* 2015 Sep-Oct;78(5):328-31.
- [498] Monga P, Gupta VP, Dhaliwal U. Clinical evaluation of changes in cornea and tear film after surgery for trichomatous upper lid entropion. *Eye (Lond)* 2008;22(7):912-7.
- [499] Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Maus M, Penne RP, Flanagan JC, et al. Tar-sorrhaphy: clinical experience from a cornea practice. *Cornea* 2001;20(8): 787-91.
- [500] Pappas EB, Ciolino JB, Jacobs D, Miller WL, Miller WS, Pult H, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the management and therapy subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(11): TFOS183-203.
- [501] Koh Shizuka, Maeda Naoyuki, Soma Takeshi, Hori Yuichi, Tsujikawa Motokazu, Watanabe Hitoshi, et al. Development of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Keratitis in a Dry Eye Patient With a Therapeutic Contact Lens. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract* 2012;38(3):200-2.
- [502] Henry CR, Flynn Jr HW, Miller D, Forster RK, Alfonso EC. Infectious keratitis progressing to endophthalmitis: a 15-year study of microbiology, associated factors, and clinical outcomes. *Ophthalmology* 2012;119(12):2443-9.
- [503] Stapleton F, Keay L, Edwards K, Naduvilath T, Dart JK, Brian G, et al. The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia. *Ophthalmology* 2008;115(10):1655-62.
- [504] Dart JK, Radford CF, Minassian D, Verma S, Stapleton F. *Ophthalmology* 2008;115(10):1647-54. 1654e1-3.
- [505] Schein OD, Glynn RJ, Poggio EC, Seddon JM, Kenyon KR. The relative risk of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. A case-control study. Microbial Keratitis Study Group. *N Engl J Med* 1989;321(12):773-8.
- [506] Stapleton F, Dart JK, Minassian D. Risk factors with contact lens related suppurative keratitis. *CLAO J* 1993;19(4):204-10.
- [507] Foulks GN, Harvey T, Raj CV. Therapeutic contact lenses: the role of high-Dk lenses. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16(3):455-61.
- [508] Ahad MA, Anandan M, Tah V, Dhiranga S, Leyland M. Randomized Controlled Study of Ocular Lubrication Versus Bandage Contact Lens in the Primary Treatment of Recurrent Corneal Erosion Syndrome. *Cornea* 2013;32(10): 1311-4.
- [509] Wipperman JL, Dorsch JN. Evaluation and management of corneal abrasions. *Am Fam Physician* 2013;87(2):114-20.
- [510] Siu GD, Young AL, Jhanji V. Alternatives to corneal transplantation for the management of bullous keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25(4): 347-52.
- [511] Grentzelos MA, Plainis S, Astyrakakis NI, Diakonios VF, Kymionis GD, Kallinikos P, et al. Efficacy of 2 types of silicone hydrogel bandage contact lenses after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(12):2103-8.
- [512] Chen D, Lian Y, Li J, Ma Y, Shen M, Lu F. Monitor corneal epithelial healing under bandage contact lens using ultrahigh-resolution optical coherence tomography after pterygium surgery. *Eye Contact Lens* 2014;40(3):175-80.
- [513] Daglioglu MC, Coskun M, Ilhan N, Tuzcu EA, Ilhan O, Keskin U, et al. The effects of soft contact lens use on cornea and patient's recovery after auto-graft pterygium

- surgery. *Cont Lens Anter Eye* 2014;37(3):175-7.
- [514] Mohammadpour M, Amouzegar A, Hashemi H, Jabbarvand M, Kordbacheh H, Rahimi F, et al. Comparison of Lotraflicon B and Balafilcon A silicone hydrogel bandage contact lenses in reducing pain and discomfort after photorefractive keratectomy: A contralateral eye study. *Cont Lens Anter Eye* 2015;38(3): 211-4.
- [515] Russo PA, Bouchard CS, Galasso JM. Extended-wear silicone hydrogel soft contact lenses in the management of moderate to severe dry eye signs and symptoms secondary to graft-versus-host disease. *Eye Contact Lens* 2007;33(3):144-7.
- [516] Goyal S, Hamrah P. Understanding Neuropathic Corneal Pain: Gaps and Current Therapeutic Approaches. *Semin Ophthalmol* 2016;31:59-70.
- [517] Galor A, Levitt RC, Felix ER, Martin ER, Sarantopoulos CD. Neuropathic ocular pain: an important yet underevaluated feature of dry eye. *Eye (Lond)* 2015;29(3):301-12.
- [518] Smiddy WE, Hamburg TR, Kracher GP, Gottsch JD, Stark WJ. Therapeutic contact lenses. *Ophthalmology* 1990;97(3):291-5.
- [519] Lim L, Tan DT, Chan WK. Therapeutic use of Bausch & Lomb PureVision contact lenses. *CLAO J* 2001;27(4):179-85.
- [520] Jacobs DS, Rosenthal P. Boston scleral lens prosthetic device for treatment of severe dry eye in chronic graft-versus-host disease. *Cornea* 2007;26(10): 1195-9.
- [521] Schornack MM, Baratz KH, Patel SV, Maguire LJ. Jupiter scleral lenses in the management of chronic graft versus host disease. *Eye Contact Lens* 2008;34(6):302-5.
- [522] Takahide K, Parker PM, Wu M, Hwang WY, Carpenter PA, Moravec C, et al. Use of fluid-ventilated, gas-permeable scleral lens for management of severe keratoconjunctivitis sicca secondary to chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl* 2007;13(9):1016-21.
- [523] Tougeron-Brousseau Bénédicte, Delcampe Agnès, Gueudry Julie, Vera Lisa, Doan Serge, Hoang-Xuan Thanh, et al. Vision-Related Function After Scleral Lens Fitting in Ocular Complications of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol* 2009;148(6):852-9.
- [524] Schein OD, Rosenthal P, Ducharme C. A gas-permeable scleral contact lens for visual rehabilitation. *Am J Ophthalmol* 1990;109(3):318-22.
- [525] Kok JH, Visser R. Treatment of ocular surface disorders and dry eyes with high gas-permeable scleral lenses. *Cornea* 1992;11(6):518-22.
- [526] Tan DT, Pullum KW, Buckley RJ. Medical applications of scleral contact lenses: 1. A retrospective analysis of 343 cases. *Cornea* 1995;14(2):121-9.
- [527] Weyns M, Koppen C, Tassignon MJ. Scleral contact lenses as an alternative to tarsorrhaphy for the long-term management of combined exposure and neurotrophic keratopathy. *Cornea* 2013;32(3):359-61.
- [528] Jacobs DS. Update on scleral lenses. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(4): 298-301.
- [529] Schornack MM. Scleral lenses: a literature review. *Eye Contact Lens* 2015;41(1):3-11.
- [530] van der Worp E, Bornman D, Ferreira DL, Faria-Ribeiro M, Garcia-Porta N, González-Mejome JM. Modern scleral contact lenses: A review. *Cont Lens Anter Eye* 2014;37(4):240-50.
- [531] Heur Martin, Bach Dianne, Theophanous Christos, Chiu Gloria B. Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystem Scleral Lens Therapy for Patients With Ocular Symptoms of Chronic Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Ophthalmol* 2014;158(1):49-54.
- [532] Papakostas Thanos D, Le Hong-Gam, Chodosh James, Jacobs Deborah S. Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystem as Treatment for Ocular Surface Disease in Patients with a History of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Ophthalmology* 2015;122(2):248-53.
- [533] Bavinger JC, DeLoss K, Mian SI. Scleral lens use in dry eye syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(4):319-24.
- [534] Sonsino J, Mathe DS. Central vault in dry eye patients successfully wearing scleral lens. *Optom Vis Sci* 2013;90. e248-51; discussion 1030.
- [535] Fernandes Merle, Sharma Savitri. Polymicrobial and microsporidial keratitis in a patient using Boston scleral contact lens for Sjogren's syndrome and ocular cicatricial pemphigoid. *Contact Lens Anter Eye* 2013;36(2):95-7.
- [536] Alipour F, Kheirkhah A, Jabbarvand Behrouz M. Use of mini scleral contact lenses in moderate to severe dry eye. *Cont Lens Anter Eye* 2012;35(6): 272-6.
- [537] Grey F, Carley F, Biswas S, Tromans C. Scleral contact lens management of bilateral exposure and neurotrophic keratopathy. *Cont Lens Anter Eye* 2012;35(6):288-91.
- [538] Wang Y, Kornberg DL, St Clair RM, Lee M, Muhic I, Ciralsky JB, et al. Corneal nerve structure and function after long-term wear of fluid-filled scleral lens. *Cornea* 2015;34(4):427-32.
- [539] Belmonte C, Nichols JJ, Begley C, Bereiter D, Brock JA, Cox S, et al. TFOS DEWS II Pain and Sensation Report. *Ocul Surf* 2017;15.
- [540] Coronel MF, Labombarda F, González SL. Neuroactive steroids, nociception and neuropathic pain: A flashback to go forward. *Steroids* 2016;110:77-87.
- [541] De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley W, Li DQ, Stern ME, et al. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(7):2847-56.
- [542] De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83(3):326-35.
- [543] Lekhanont K, Leyngold IM, Suwan-Apichon O, Rangsin R, Chuck RS. Comparison of topical dry eye medications for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in a botulinum toxin B-induced mouse model. *Cornea* 2007;26(1):84-9.
- [544] Okanobo A, Chauhan SK, Dastjerdi MH, Kodati S, Dana R. Efficacy of topical blockade of interleukin-1 in experimental dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2012;154(1):63-71.
- [545] Shafiee A, Bucolo C, Budzynski E, Ward KW, López FJ. In vivo ocular efficacy profile of mapracorat, a novel selective glucocorticoid receptor agonist, in rabbit models of ocular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(3): 1422-30.
- [546] Ji YW, Seo Y, Choi W, Yeo A, Noh H, Kim EK, et al. Dry eye-induced CCR7+CD11b+ cell lymph node homing is induced by COX-2 activities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10):6829-38.
- [547] Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106(4):811-6.
- [548] Sainz De La Maza Serra M, Simon Castellvi C, Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and lacrimal punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75:751-6.
- [549] Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):593-602.
- [550] Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, Chodosh J, Holland EJ, De Paiva CS, 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.
- [551] Lee HK, Ryu IH, Seo KY, Hong S, Kim HC, Kim EK. Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients. *Ophthalmology* 2006;113:198-205.
- [552] Yang CQ, Sun W, Gu YS. A clinical study of the efficacy of topical corticosteroids on dry eye. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006;7(8):675-8.
- [553] Jonisch J, Steiner A, Udell JJ. Preservative-free low-dose dexamethasone for the treatment of chronic ocular surface disease refractory to standard therapy. *Cornea* 2010;29(7):723-6.
- [554] Sheppard JD, Donnemfeld ED, Holland EJ, Slonim CB, Solomon R, Solomon KD, et al. Effect of loteprednol etabonate 0.5% on initiation of dry eye treatment with topical cyclosporine 0.05%. *Eye Contact Lens* 2014;40(5):289-96.
- [555] Kheirkhah A, Dohlman TH, Amparo F, Arnoldner MA, Jamali A, Hamrah P, et al. Effects of corneal nerve density on the response to treatment in dry eye disease. *Ophthalmology* 2015;122(4):662-8.
- [556] Lin T, Gong L. Topical fluorometholone treatment for ocular dryness in patients with Sjogren syndrome: a randomized clinical trial in China. *Med Baltim* 2015;94:e551.
- [557] Pinto-Fraga José, López-Miguel Alberto, González-García María J, Fernández Itziar, López-de-la-Rosa Alberto, Enriquez-de-Salamanca Amalia, et al. Topical Fluorometholone Protects the Ocular Surface of Dry Eye Patients from Desiccating Stress. *Ophthalmology* 2016;123(1):141-53.
- [558] Villani E, Garoli E, Termine V, Pichi F, Ratiglia R, Nucci P. Corneal Confocal Microscopy in Dry Eye Treated with Corticosteroids. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e290-5.
- [559] Hong S, Kim T, Chung SH, Kim EK, Seo KY. Recurrence after topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23(1):78-82.
- [560] McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf* 2002;25(1):33-55.
- [561] LeHoang P. The gold standard of noninfectious uveitis: corticosteroids. *Dev Ophthalmol* 2012;51:7-28.
- [562] Mataftsi A, Narang A, Moore W, Nischal KK. Do reducing regimens of fluorometholone for paediatric ocular surface disease cause glaucoma? *Br J Ophthalmol* 2011;95(11):1531-3.
- [563] Bilgihan K, Gürelik G, Akata F, Hasanreisoglu B. Fluorometholone-induced cataract after photorefractive keratectomy. *Ophthalmologica* 1997;211(6): 394-6.
- [564] Sheppard JD, Comstock TL, Cavet ME. Impact of the Topical Ophthalmic Corticosteroid Loteprednol Etabonate on Intraocular Pressure. *Adv Ther* 2016;33(4):332-52.
- [565] Byun YJ, Kim TI, Kwon SM, Seo KY, Kim SW, Kim EK, et al. Efficacy of combined 0.05% cyclosporine and 1% methylprednisolone treatment for chronic dry eye. *Cornea* 2012;31(5):509-13.
- [566] Chen W, Li Z, Hu J, Zhang Z, Chen L, Chen Y, et al. Corneal alternations induced by topical application of benzalkonium chloride in rabbit. *PLoS One* 2011;6:e26103.
- [567] Kim YH, Jung JC, Jung SY, Yu S, Lee KW, Park YJ. Comparison of the Efficacy of Fluorometholone With and Without Benzalkonium Chloride in Ocular Surface Disease. *Cornea* 2016;35(2):234-42.
- [568] Barbarino JM, Staatz CE, Venkataramanan R, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenet Genomics* 2013;23(10):563-85.
- [569] Donnemfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacological uses. *Surv Ophthalmol* 2009 May-Jun;54(3):321-38.
- [570] Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000;47(2e3):119-25.
- [571] Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005161.
- [572] Gorantla VS, Barker JH, Jones Jr JW, Prabhune K, Maldonado C, Granger DK. Immunosuppressive agents in transplantation: mechanisms of action and current anti-

- rejection strategies. *Microsurgery* 2000;20(8):420-9.
- [573] Kumar NS, Khosla R, Makharia GK. Cyclosporine in steroid refractory acute severe colitis. *Trop Gastroenterol* 2014;35(Suppl 1):S21-8.
- [574] Gremese E, Ferraccioli GF. Benefit/risk of cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004 Sep-Oct;22(5 Suppl 35):S101-7.
- [575] Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18(5):352-61.
- [576] Keklikci U, Dursun B, Cingu AK. Topical cyclosporine a 0.05% eyedrops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis - randomized placebo-controlled trial. *Adv Clin Exp Med* 2014;23:455-61.
- [577] Gonzalez-Lopez JJ, Lopez-Alcalde J, Morcillo Laiz R, Fernandez Buenaga R, Rebollada Fernandez G. Topical cyclosporine for atopic keratoconjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009078.
- [578] Kim BY, Riaz KM, Bakhtiar P, Chan CC, Welder JD, Holland EJ, et al. Medically reversible limbal stem cell disease: clinical features and management strategies. *Ophthalmology* 2014;121(10):2053-8.
- [579] Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118(11):1489-96.
- [580] Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(1):90-5.
- [581] Gao J, Sana R, Calder V, Calonge M, Lee W, Wheeler LA, et al. Mitochondrial permeability transition pore in inflammatory apoptosis of human conjunctival epithelial cells and T cells: effect of cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4717-33.
- [582] Tsubota K, Fujita H, Tadano K, Takeuchi T, Murakami T, Saito I, et al. Improvement of lacrimal function by topical application of CyA in murine models of Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(1): 101-10.
- [583] Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint Jean M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(6): 1356-63.
- [584] Strong B, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2005;24(1):80-5.
- [585] Gao J, Gelber-Schwab TA, Addeo JV, Stern ME. Apoptosis in the lacrimal gland and conjunctiva of dry eye dogs. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:453-60.
- [586] 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. *CSA Phase 3 Study Group. Ophthalmology* 2000;107(4):631-9.
- [587] Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea* 2008;27(1):64-9.
- [588] Baiza-Durán L, Medrano-Palafox J, Hernández-Quintela E, Lozano-Alcazar J, Alaniz-de la O JF. A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol* 2010;94(10):1312-5.
- [589] Chen M, Gong L, Sun X, Xie H, Zhang Y, Zou L, et al. A comparison of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion versus vehicle in Chinese patients with moderate to severe dry eye disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26: 361-6.
- [590] Su MY, Perry HD, Barsam A, Perry AR, Donnenfeld ED, Wittmann JR, et al. The effect of decreasing the dosage of cyclosporine A 0.05% on dry eye disease after 1 year of twice-daily therapy. *Cornea* 2011;30(10):1098-104.
- [591] Deveci H, Kobak S. The efficacy of topical 0.05% cyclosporine A in patients with dry eye disease associated with Sjogren's syndrome. *Int Ophthalmol* 2014;34:1043-8.
- [592] Salib GM, McDonald MB, Smolek M. Safety and efficacy of cyclosporine 0.05% drops versus unpreserved artificial tears in dry-eye patients having laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:772-8.
- [593] Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, Perry AR, Wittmann JR, Greenman HE, et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2008;126(8):1046-50.
- [594] Alves M, Fonseca EC, Alves MF, Malki LT, Arruda GV, Reinach PS, et al. Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and a critical appraisal of therapeutic strategies. *Ocul Surf* 2013;11(3):181-92.
- [595] Sacchetti M, Mantelli F, Lambiasi A, Mastropasqua A, Merlo D, Bonini S. Systematic review of randomised clinical trials on topical cyclosporin A for the treatment of dry eye disease. *Br J Ophthalmol* 2014;98(8):1016-22.
- [596] Zhou XQ, Wei RL. Topical cyclosporine A in the treatment of dry eye: a systematic review and meta-analysis. *Cornea* 2014;33(7):760-7.
- [597] Wan KH, Chen LJ, Young AL. Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ocul Surf* 2015;13(3):213-25.
- [598] Brown MM, Brown GC, Brown HC, Peet J, Roth Z. Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2009;127(2):146-52.
- [599] Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, Solomon R, Biser SA, Bloom AH. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2006;25(2):171-5.
- [600] Rubin M, Rao SN. Efficacy of topical cyclosporin 0.05% in the treatment of posterior blepharitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22(1):47-53.
- [601] Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther* 2009;26(6):651-9.
- [602] Prabhasawat P, Tesavibul N, Karnchanachetane C, Kasemson S. Efficacy of cyclosporine 0.05% eye drops in Stevens Johnson syndrome with chronic dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(3):372-7.
- [603] Wilson SE, Perry HD. Long-term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine treatment. *Ophthalmology* 2007;114(1): 76-9.
- [604] Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, Ismail D, Garrigue JS, Figueiredo FC, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2016;26(4):287-96.
- [605] Takeuchi H, Okuyama K, Konno O, Jojima Y, Akashi I, Nakamura Y, et al. Optimal dose and target trough level in cyclosporine and tacrolimus conversion in renal transplantation as evaluated by lymphocyte drug sensitivity and pharmacokinetic parameters. *Transplant Proc* 2005;37(4):1745-7.
- [606] Sanz-Marco E, Udaondo P, García-Delpech S, Vazquez A, Diaz-Llopis M. Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03% tacrolimus eyedrops. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(8):776-83.
- [607] Moscovici BK, Holzchuh R, Sakasagawa-Naves FE, Hoshino-Ruiz DR, Albers MB, Santo RM, et al. Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: Prospective double-blind randomized study. *Cont Lens Anter Eye* 2015;38(5):373-8.
- [608] Liu X, Wang S, Kao AA, Long Q. The effect of topical pranoprofen 0.1% on the clinical evaluation and conjunctival HLA-DR expression in dry eyes. *Cornea* 2012;31(11):1235-9.
- [609] Rolando M, Barabino S, Alongi S, Calabria G. Topical non-preserved diclofenac therapy for keratoconjunctivitis sicca. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B): 1237-40.
- [610] Aragona P, Stilo A, Ferreri F, Mubrici M. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Eye (Lond)* 2005;19(5):535-9.
- [611] Schechter BA. Ketorolac during the induction phase of cyclosporin-A therapy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22(2):150-4.
- [612] Sawazaki R, Ishihara T, Usui S, Hayashi E, Tahara K, Hoshino T, et al. Diclofenac protects cultured human corneal epithelial cells against hyperosmolarity and ameliorates corneal surface damage in a rat model of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2547-56.
- [613] Avisar R, Robinson A, Appel I, Yassur Y, Weinberger D. Diclofenac sodium, 0.1% (Voltaren Ophtha), versus sodium chloride, 5%, in the treatment of filamentary keratitis. *Cornea* 2000;19(2):145-7.
- [614] Isawi H, Dhaliwal DK. Corneal melting and perforation in Stevens Johnson syndrome following topical bromfenac use. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1644-6.
- [615] Singer DD, Kennedy J, Wittmann JR. Topical NSAIDs effect on corneal sensitivity. *Cornea* 2015;34(5):541-3.
- [616] Aragona P, Di Pietro R. Is it safe to use topical NSAIDs for corneal sensitivity in Sjögren's syndrome patients? *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(1):33-43.
- [617] Swann DA, Sotman S, Dixon M, Brooks C. The isolation and partial characterization of the major glycoprotein (LGP-I) from the articular lubricating fraction from bovine synovial fluid. *Biochem J* 1977;161(3):473-85.
- [618] Schmidt TA, Sullivan DA, Knop E, Richards SM, Knop N, Liu S, et al. Translation, and function of lubricin, a boundary lubricant, at the ocular surface. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(6):766-76.
- [619] Schmidt TA, Gastelum NS, Nguyen QT, Schumacher BL, Sah RL. Boundary lubrication of articular cartilage: role of synovial fluid constituents. *Arthritis Rheum* 2007;56(3):882-91.
- [620] Das S, Banquy X, Zappone B, Greene GW, Jay GD, Israelachvili JN. Synergistic interactions between grafted hyaluronic acid and lubricin provide enhanced wear protection and lubrication. *Biomacromolecules* 2013;14(5):1669-77.
- [621] Bonnevie ED, Galesso D, Secchieri C, Cohen I, Bonassar LJ. Elastoviscous Transitions of Articular Cartilage Reveal a Mechanism of Synergy between Lubricin and Hyaluronic Acid. *PLoS One* 2015;10:e0143415.
- [622] Iqbal SM, Leonard C, Regmi SC, De Rantere D, Taylor P, Ren G, et al. Lubricin/Proteoglycan 4 binds to and regulates the activity of Toll-Like Receptors In Vitro. *Sci Rep* 2016;6:18910.
- [623] Alquraini A, Garguilo S, D'Souza G, Zhang LX, Schmidt TA, Jay GD, et al. The interaction of lubricin/proteoglycan 4 (PRG4) with toll-like receptors 2 and 4: an anti-inflammatory role of PRG4 in synovial fluid. *Arthritis Res Ther* 2015;17:353.
- [624] Al-Sharif A, Jamal M, Zhang LX, Larson K, Schmidt TA, Jay GD, et al. Lubricin/Proteoglycan 4 Binding to CD44 Receptor: A Mechanism of the Suppression of Proinflammatory Cytokine-Induced Synoviocyte Proliferation by Lubricin 2015;67(6):1503-13.
- [625] Samsom ML, Morrison S, Masala N, Sullivan BD, Sullivan DA, Sheardown H, et al. Characterization of full-length recombinant human Proteoglycan 4 as an ocular surface boundary lubricant. *Exp Eye Res* 2014;127:14-9.
- [626] Lambiasi A, Sullivan BD, Schmidt TA, Sullivan DA, Jay GD, Truitt ER, et al. A Two-Week, Randomized, Double-masked Study to Evaluate Safety and Efficacy of Lubricin (150 mg/mL) Eye Drops Versus Sodium Hyaluronate (HA) 0.18% Eye Drops (Vismed(R)) in Patients with Moderate Dry Eye Disease. *Ocul Surf* 2017;15:77-87.
- [627] Lee HK, Lee KS, Kim HC, Lee SH, Kim EK. Nerve growth factor concentration and implications in photorefractive keratectomy vs laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2005;139(6):965-71.

- [628] Yoon JS, Choi SH, Lee JH, Lee SJ, Lee SY. Ocular surface inflammation, and nerve growth factor level in tears in active thyroid-associated ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(2):271-6.
- [629] Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, Cortes M, Mantelli F, Bonini S. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2011;129(8): 981-6.
- [630] Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11(3):272-80.
- [631] de Castro F, Silos-Santiago I, López de Armentia M, Barbacid M, Belmonte C. Corneal innervation and sensitivity to noxious stimuli in *trkA* knockout mice. *Eur J Neurosci* 1998;10(1):146-52.
- [632] Qi H, Li DQ, Shine HD, Chen Z, Yoon KC, Jones DB, et al. Nerve growth factor and its receptor *TrkA* serve as potential markers for human corneal epithelial progenitor cells. *Exp Eye Res* 2008;86(1):34-40.
- [633] Coassin M, Lambiase A, Costa N, De Gregorio A, Sgrulletta R, Sacchetti M, et al. Efficacy of topical nerve growth factor treatment in dogs affected by dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(2):151-5.
- [634] Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)* 2003;17(8):989-95.
- [635] Ma K, Yan N, Huang Y, Cao G, Deng J, Deng Y. Effects of nerve growth factor on nerve regeneration after corneal nerve damage. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(11):4584-9.
- [636] Jain P, Li R, Lama T, Saragovi HU, Cumberlidge G, Meerovitch K. An NGF mimetic, MIM-D3, stimulates conjunctival cell glycoconjugate secretion and demonstrates therapeutic efficacy in a rat model of dry eye. *Exp Eye Res* 2011;93(4):503-12.
- [637] Meerovitch K, Torkildsen G, Lonsdale J, Goldfarb H, Lama T, Cumberlidge G, et al. Safety and efficacy of MIM-D3 ophthalmic solutions in a randomized, placebo-controlled Phase 2 clinical trial in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1275-85.
- [638] Lee RH, Pulin AA, Seo MJ, Kota DJ, Ylostalo J, Larson BL, et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell* 2009;5(1):54-63.
- [639] Roddy GW, Oh JY, Lee RH, Bartosh TJ, Ylostalo J, Coble K, et al. Action at a distance: systemically administered adult stem/progenitor cells (MSCs) reduce inflammatory damage to the cornea without engraftment and primarily by secretion of TNF-alpha stimulated gene/protein 6. *Stem Cells* 2011;29:1572-9.
- [640] Choi H, Lee RH, Bazhanov N, Oh JY, Prockop DJ. Anti-inflammatory protein TSG-6 secreted by activated MSCs attenuates zymosan-induced mouse peritonitis by decreasing TLR2/NF-kappaB signaling in resident macrophages. *Blood* 2011;118(2):330-8.
- [641] Kim JA, Ko JH, Ko AY, Lee HJ, Kim MK, Wee WR, et al. TSG-6 protects corneal endothelium from transcorneal cryoinjury in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):4905-12.
- [642] Kim YJ, Ryu JS, Park SY, Lee HJ, Ko JH, Kim MK, et al. Comparison of Topical Application of TSG-6, Cyclosporine, and Prednisolone for Treating Dry Eye. *Cornea* 2016;35(4):536-42.
- [643] Oh JY, Roddy GW, Choi H, Lee RH, Ylostalo JH, Rosa Jr RH, et al. Anti-inflammatory protein TSG-6 reduces inflammatory damage to the cornea following chemical and mechanical injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(39):16875-80.
- [644] Lee MJ, Kim DH, Ryu JS, Ko AY, Ko JH, Kim MK, et al. Topical TSG-6 Administration Protects the Ocular Surface in Two Mouse Models of Inflammation-Related Dry Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5175-81.
- [645] Furst DE. Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;26(12): 1960-75.
- [646] Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist. *Adv Immunol* 1993;54: 167-227.
- [647] Yamada J, Dana MR, Sotozono C, Kinoshita S. Local suppression of IL-1 by receptor antagonist in the rat model of corneal alkali injury. *Exp Eye Res* 2003;76(2):161-7.
- [648] Keane-Myers AM, Miyazaki D, Liu G, Dekaris I, Ono S, Dana MR. Prevention of allergic eye disease by treatment with IL-1 receptor antagonist. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(12):3041-6.
- [649] Biswas PS, Banerjee K, Zheng M, Rouse BT. Counteracting corneal immunoinflammatory lesion with interleukin-1 receptor antagonist protein. *J Leukoc Biol* 2004;76(4):868-75.
- [650] Stapleton WM, Chaurasia SS, Medeiros FW, Mohan RR, Sinha S, Wilson SE. Topical interleukin-1 receptor antagonist inhibits inflammatory cell infiltration into the cornea. *Exp Eye Res* 2008;86(5):753-7.
- [651] Vijmasi T, Chen FY, Chen YT, Gallup M, McNamara N. Topical administration of interleukin-1 receptor antagonist as a therapy for aqueous-deficient dry eye in autoimmune disease. *Mol Vis* 2013;19:1957-65.
- [652] Amparo F, Dastjerdi MH, Okanobo A, Ferrari G, Smaga L, Hamrah P, et al. Topical interleukin 1 receptor antagonist for treatment of dry eye disease: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(6):715-23.
- [653] Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2003;3(9):745-56.
- [654] Cope AP, Londei M, Chu NR, Cohen SB, Elliott MJ, Brennan FM, et al. Chronic exposure to tumor necrosis factor (TNF) in vitro impairs the activation of T cells through the T cell receptor/CD3 complex; reversal in vivo by anti-TNF antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1994;94(2): 749-60.
- [655] Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19(3):201-11.
- [656] Yoon KC, Jeong IY, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2007;26(4): 431-7.
- [657] Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147(2):198-205. e1.
- [658] Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1270-6.
- [659] Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etencept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2240-5.
- [660] Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, van de Putte L, van den Hoogen F. Etencept in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol* 2004;31(1):96-101.
- [661] Moutsopoulos NM, Katsifis GE, Angelov N, Leakan RA, Sankar V, Pillemer S, et al. Lack of efficacy of etanercept in Sjögren syndrome correlates with failed suppression of tumour necrosis factor alpha and systemic immune activation. *Ann Rheum Dis* 2008;67(10):1437-43.
- [662] Li Z, Choi W, Oh HJ, Yoon KC. Effectiveness of topical infliximab in a mouse model of experimental dry eye. *Cornea* 2012;31(Suppl 1):S25-31.
- [663] Ji YW, Byun YJ, Choi W, Jeong E, Kim JS, Noh H, et al. Neutralization of ocular surface TNF- α reduces ocular surface and lacrimal gland inflammation induced by in vivo dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(12):7557-66.
- [664] Zheng X, de Paiva CS, Li DQ, Farley WJ, Pflugfelder SC. Desiccating stress promotion of Th17 differentiation by ocular surface tissues through a dendritic cell-mediated pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(6): 3083-91.
- [665] Chauhan SK, Dana R. Role of Th17 cells in the immunopathogenesis of dry eye disease. *Mucosal Immunol* 2009;2(4):375-6.
- [666] De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, Pitcher 3rd JD, Fang B, Zheng X, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol* 2009;2(3):243-53.
- [667] Chauhan SK, Jin Y, Goyal S, Lee HS, Fuchsluger TA, Lee HK, et al. A novel prolymphangiogenic function for Th17/IL-17. *Blood* 2011;118(17):4630-4.
- [668] Peral A, Domínguez-Godínez CO, Carracedo G, Pintor J. Therapeutic targets in dry eye syndrome. *Drug News Perspect* 2008;21(3):166-76.
- [669] Kam WR, Sullivan DA. Neurotransmitter influence on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(12):8543-8.
- [670] Lambiase A, Sacchetti M, Bonini S. Nerve growth factor therapy for corneal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(4):296-302.
- [671] Millard M, Odde S, Neamati N. Integrin targeted therapeutics. *Theranostics* 2011;1:154-88.
- [672] Marlin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1). *Cell* 1987;51(5):813-9.
- [673] Grakoui A, Bromley SK, Sumen C, Davis MM, Shaw AS, Allen PM, et al. The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. *Science* 1999;285(5425):221-7.
- [674] Zhong M, Gadek TR, Bui M, Shen W, Burnier J, Barr KJ, et al. Discovery and Development of Potent LFA-1/ICAM-1 Antagonist SAR 1118 as an Ophthalmic Solution for Treating Dry Eye. *ACS Med Chem Lett* 2012;3(3): 203-6.
- [675] Sun Y, Zhang R, Gadek TR, O'Neill CA, Pearlman E. Corneal inflammation is inhibited by the LFA-1 antagonist, lifitegrast (SAR 1118). *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(4):395-402.
- [676] Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, Shojaei A, Haque R. Lifitegrast, a Novel Integrin Antagonist for Treatment of Dry Eye Disease. *Ocul Surf* 2016;14(2): 207-15.
- [677] Semba CP, Torkildsen GL, Lonsdale JD, McLaurin EB, Geffin JA, Mundorf TK, et al. A phase 2 randomized, double-masked, placebo-controlled study of a novel integrin antagonist (SAR 1118) for the treatment of dry eye. *Am J Ophthalmol* 2012;153(6):1050-60. e1.
- [678] Sheppard JD, Torkildsen GL, Lonsdale JD, D'Ambrosio Jr FA, McLaurin EB, Eiferman RA, et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% for treatment of dry eye disease: results of the OPUS-1 phase 3 study. *Ophthalmology* 2014;121(2):475-83.
- [679] Tauber J, Karpecki P, Latsky R, Luchs J, Martel J, Sall K, et al. Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% versus Placebo for Treatment of Dry Eye Disease: Results of the Randomized Phase III OPUS-2 Study. *Ophthalmology* 2015;122(12):2423-31.
- [680] Donnenfeld ED, Karpecki PM, Majumdar PA, Nichols KK, Raychaudhuri A, Roy M, et al. Safety of Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% in Patients With Dry Eye Disease: A 1-Year, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Cornea* 2016;35:741-8.
- [681] Shine WE, McCulley JP, Pandya AG. Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res* 2003;76(4):417-20.
- [682] Ta CN, Shine WE, McCulley JP, Pandya A, Trattler W, Norbury JW. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. *Cornea* 2003;22(6):545-8.
- [683] Dougherty JM, McCulley JP, Silvano RE, Meyer DR. The role of tetracycline in chronic blepharitis. Inhibition of lipase production in staphylococci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(11):2970-5.
- [684] Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, Liu Z, Monroy D, Ji Z, et al. Doxycycline inhibition of

- interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(9):2544-57.
- [685] Li Y, Kuang K, Yerxa B, Wen Q, Rosskothan H, Fischberg J. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y2(2) receptor agonists stimulate Cl(-) and fluid secretion. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281(2):C595-602.
- [686] Li DQ, Luo L, Chen Z, Kim HS, Song XJ, Pflugfelder SC. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82(4):588-96.
- [687] Zhang Z, Yang WZ, Zhu ZZ, Hu QQ, Chen YF, He H, et al. Therapeutic effects of topical doxycycline in a benzalkonium chloride-induced mouse dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2963-74.
- [688] Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. Can tetracycline antibiotics duplicate the ability of azithromycin to stimulate human meibomian gland epithelial cell differentiation? *Cornea* 2015;34(3):342-6.
- [689] Hoeprich PD, Warshauer DM. Entry of four tetracyclines into saliva and tears. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;5(3):330-6.
- [690] Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996 Mar-Apr;40(5):343-67.
- [691] Forton F, Germaux MA, Brasseur T, De Liever A, Laporte M, Mathys C, et al. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(1):74-87.
- [692] Mc Aleer MA, Lacey N, Powell FC. The pathophysiology of rosacea. *G Ital Dermatol Venereol* 2009;144(6):663-71.
- [693] Lazaridou E, Giannopoulou C, Fotiadou C, Vakirlis E, Trigoni I, Ioannides D. The potential role of microorganisms in the development of rosacea. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(1):21-5.
- [694] Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol* 2012;61(Pt 11):1504-10.
- [695] van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for Rosacea. *JAMA* 2015;314: 2403-4.
- [696] van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MM, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD003262.
- [697] Ding J, Kam WR, Dieckow J, Sullivan DA. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6):4341-50.
- [698] Macdonald A, Feiwel M. Perioral dermatitis: aetiology and treatment with tetracycline. *Br J Dermatol* 1972;87(4):315-9.
- [699] Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med* 1997;90(3):144-50.
- [700] Frucht-Pery J, Chayet AS, Feldman ST, Lin S, Brown SI. The effect of doxycycline on ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1989;107(4):434-5.
- [701] Pfeffer I, Borelli C, Zierhut M, Schaller M. Treatment of ocular rosacea with 40 mg doxycycline in a slow release form. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(11): 904-7.
- [702] Seal DV, Wright P, Ficker L, Hagan K, Troski M, Menday P. Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995;79(1):42-5.
- [703] Määttä M, Kari O, Tervahartiala T, Peltonen S, Kari M, Saari M, et al. Tear fluid levels of MMP-8 are elevated in ocular rosacea-treatment effect of oral doxycycline. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(8):957-62.
- [704] Gulbenkian A, Myers J, Fries D. Hamster flank organ hydrolase and lipase activity. *J Invest Dermatol* 1980;75(4):289-92.
- [705] Lindsley K, Matsumura S, Hatf E, Akpek EK. Interventions for chronic blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD005556.
- [706] Voils SA, Evans ME, Lane MT, Schosser RH, Rapp RP. Use of macrolides and tetracyclines for chronic inflammatory diseases. *Ann Pharmacother* 2005;39(1):86-94.
- [707] Aronowicz JD, Shine WE, Oral D, Vargas JM, McCulley JP. Short term oral minocycline treatment of meibomianitis. *Br J Ophthalmol* 2006;90(7): 856-60.
- [708] Yoo SE, Lee DC, Chang MH. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean J Ophthalmol* 2005;19(4): 258-63.
- [709] Seitsalo H, Niemelä RK, Marinescu-Gava M, Vuotila T, Tjäderhane L, Salo T. Effectiveness of low-dose doxycycline (LDD) on clinical symptoms of Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled cross-over study. *J Negat Results Biomed* 2007;6:11.
- [710] Lee Hun, Min Kyung, Kim Eung Kweon, Kim Tae-Im. Minocycline Controls Clinical Outcomes and Inflammatory Cytokines in Moderate and Severe Meibomian Gland Dysfunction. *Am J Ophthalmol* 2012;154(6):949-57.
- [711] Gilbard JP. The scientific context and basis of the pharmacologic management of dry eyes. *Ophthalmol Clin N Am* 2005;18:475-84.
- [712] Del Rosso JQ. A status report on the use of subantimicrobial-dose doxycycline: a review of the biologic and antimicrobial effects of the tetracyclines. *Cutis* 2004;74(2):118-22.
- [713] Skidmore R, Kovach R, Walker C, Thomas J, Bradshaw M, Leyden J, et al. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol* 2003;139(4):459-64.
- [714] Velicer CM, Heckbert SR, Lampe JW, Potter JD, Robertson CA, Taplin SH. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. *JAMA* 2004;291: 827-35.
- [715] Velicer CM, Heckbert SR, Rutter C, Lampe JW, Malone K. Association between antibiotic use prior to breast cancer diagnosis and breast tumour characteristics (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17(3):307-13.
- [716] García Rodríguez LA, González-Pérez A. Use of antibiotics and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2005;161(7):616-9.
- [717] Kashkouli MB, Fazel AJ, Kiavash V, Nojomi M, Ghiasian L. Oral azithromycin versus doxycycline in meibomian gland dysfunction: a randomised double-masked open-label clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2015;99(2):199-204.
- [718] Greene JB, Jeng BH, Fintelmann RE, Margolis TP. Oral azithromycin for the treatment of meibomitis. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(1):121-2.
- [719] Qiao J, Yan X. Emerging treatment options for meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1797-803.
- [720] Igami TZ, Holzchuh R, Osaki TH, Santo RM, Kara-Jose N, Hida RY. Oral azithromycin for treatment of posterior blepharitis. *Cornea* 2011;30(10): 1145-9.
- [721] Bakar O, Demircay Z, Toket E, Cakir S. Ocular signs, symptoms and tear function tests of papulopustular rosacea patients receiving azithromycin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(5):544-9.
- [722] Fernandez-Obreton A. Oral use of azithromycin for the treatment of acne rosacea. *Arch Dermatol* 2004;140(4):489-90.
- [723] Bakar O, Demircay Z, Gürbüz O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. *Int J Dermatol* 2004;43(2):151-4.
- [724] Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(1):12-20.
- [725] Labro MT. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl B):37-46.
- [726] Rubin BK. Immunomodulatory properties of macrolides: overview and historical perspective. *Am J Med* 2004;117(Suppl 9A):2S-4S.
- [727] Modi S, Harting M, Rosen T. Azithromycin as an alternative rosacea therapy when tetracyclines prove problematic. *J Drugs Dermatol* 2008;7(9):898-9.
- [728] Singhi MK, Ghiya BC, Dhabhai RK. Comparison of oral azithromycin pulse with daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003 Jul-Aug;69(4):274-6.
- [729] Antonio JR, Pegas JR, Cestari TF, Do Nascimento LV. Azithromycin pulses in the treatment of inflammatory and pustular acne: efficacy, tolerability and safety. *J Dermatol Treat* 2008;19(4):210-5.
- [730] Luchs J. Efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of posterior blepharitis. *Adv Ther* 2008;25(9):858-70.
- [731] Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K, Zink RC, Kowalski RP, Mah FS, et al. Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. *Cornea* 2010;29(8):871-7.
- [732] Opitz DL, Tyler KF. Efficacy of azithromycin 1% ophthalmic solution for treatment of ocular surface disease from posterior blepharitis. *Clin Exp Optom* 2011;94(2):200-6.
- [733] Nichols JJ, Bickle KM, Zink RC, Schiewe MD, Haque RM, Nichols KK. Safety and efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1.0% in the treatment of contact lens-related dry eye. *Eye Contact Lens* 2012;38(2):73-9.
- [734] Fadlallah A, Rami HE, Fahd D, Dunia I, Bejjani R, Chlela E, et al. Azithromycin 1.5% ophthalmic solution: efficacy and treatment modalities in chronic blepharitis. *Arq Bras Oftalmol* 2012 May-Jun;75(3):178-82.
- [735] Hosseini K, Lindstrom RL, Foulks G, Nichols KK. A randomized, double-masked, parallel-group, comparative study to evaluate the clinical efficacy and safety of 1% azithromycin-0.1% dexamethasone combination compared to 1% azithromycin alone, 0.1% dexamethasone alone, and vehicle in the treatment of subjects with blepharitis. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1495-503.
- [736] Foulks GN, Borchman D, Yappert M, Kakar S. Topical azithromycin and oral doxycycline therapy of meibomian gland dysfunction: a comparative clinical and spectroscopic pilot study. *Cornea* 2013;32(1):44-53.
- [737] Wladis EJ, Bradley EA, Bilyk JR, Yen MT, Mawn LA. Oral Antibiotics for Meibomian Gland-Related Ocular Surface Disease: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2016;123(3):492-6.
- [738] Kirkness CM, Adams GG, Dilly PN, Lee JP. Botulinum toxin A-induced protective ptosis in corneal disease. *Ophthalmology* 1988;95(4):473-80.
- [739] Gossman MD, Bowe BE, Tanenbaum M. Reversible suture tarsorrhaphy for eyelid malposition and keratopathy. *Ophthalmic Surg* 1991;22(4):237-9.
- [740] Chhadva P, Alexander A, McClellan AL, McManus KT, Seiden B, Galor A. The impact of conjunctivochalasis on dry eye symptoms and signs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(5):2867-71.
- [741] Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 2006;83(11): 797-802.
- [742] Hoh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. Lid-parallel conjunctival folds are a sure diagnostic sign of dry eye. *Ophthalmologie* 1995;92:802-8.
- [743] Németh J, Fodor E, Lang Z, Kosina-Hagyó K, Berta A, Komár T, et al. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF) and dry eye: a multicentre study. *Br J Ophthalmol* 2012;96(11):1380-5.
- [744] Huang Y, Sheha H, Tseng SC. Conjunctivochalasis interferes with tear flow from fornix to tear meniscus. *Ophthalmology* 2013;120(8):1681-7.
- [745] Pult H, Riede-Pult BH. Impact of conjunctival folds on central tear meniscus height. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):1459-66.
- [746] Conjunctivochalasis Liu D. A cause of tearing and its management. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1986;2:25-8.
- [747] Petris CK, Holds JB. Medial conjunctival resection for tearing associated with conjunctivochalasis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2013 Jul-Aug;29(4):304-7.
- [748] Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S. Surgery of the conjunctiva. *Dev Ophthalmol* 2008;41:138-58.
- [749] Nakasato S, Uemoto R, Mizuki N. Thermocautery for inferior conjunctivochalasis. *Cornea* 2012;31(5):514-9.
- [750] Zhang XR, Zhang ZY, Hoffman MR. Electrocoagulative surgical procedure for treatment

- of conjunctivochalasis. *Int Surg* 2012 Jan-Mar;97(1):90-3.
- [751] Otake J, Kyu N. A new surgical technique for management of conjunctivochalasis. *Am J Ophthalmol* 2000;129(3):385-7.
- [752] Yang HS, Choi S. New approach for conjunctivochalasis using an argon green laser. *Cornea* 2013;32(5):574-8.
- [753] Price J, O'Day J. A comparative study of tear secretion in blepharospasm and hemifacial spasm patients treated with botulinum toxin. *J Clin Neuro-ophthalmol* 1993;13(1):67-71.
- [754] Elston JS, Marsden CD, Grandas F, Quinn NP. The significance of ophthalmological symptoms in idiopathic blepharospasm. *Eye (Lond)* 1988;2(Pt 4): 435-9.
- [755] Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988;51(6):767-72.
- [756] Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol* 1983;13(4):402-11.
- [757] Lu R, Huang R, Li K, Zhang X, Yang H, Quan Y, et al. The influence of benign essential blepharospasm on dry eye disease and ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):591-7. e1-2.
- [758] Park DI, Shin HM, Lee SY, Lew H. Tear production and drainage after botulinum toxin A injection in patients with essential blepharospasm. *Acta Ophthalmol* 2013;91(2):e108-12.
- [759] Sahlin S, Chen E, Kaugesaar T, Almqvist H, Kjellberg K, Lennerstrand G. Effect of eyelid botulinum toxin injection on lacrimal drainage. *Am J Ophthalmol* 2000;129(4):481-6.
- [760] Kocabeyoglu S, Sekeroglu HT, Mocan MC, Muz E, Irkek M, Sanac AS. Ocular surface alterations in blepharospasm patients treated with botulinum toxin A injection. *Eur J Ophthalmol* 2014 Nov-Dec;24(6):830-4.
- [761] Horwath-Winter J, Bergloeff J, Floegel I, Haller-Schober EM, Schmut O. Botulinum toxin A treatment in patients suffering from blepharospasm and dry eye. *Br J Ophthalmol* 2003;87(1):54-6.
- [762] Sahlin S, Lindererth R. Eyelid botulinum toxin injections for the dry eye. *Dev Ophthalmol* 2008;41:187-92.
- [763] Vold SD, Carroll RP, Nelson JD. Dermatochalasis and dry eye. *Am J Ophthalmol* 1993;115(2):216-20.
- [764] Floegel I, Horwath-Winter J, Muellner K, Haller-Schober EM. A conservative blepharoplasty may be a means of alleviating dry eye symptoms. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(3):230-2.
- [765] Moesen I, van den Bosch W, Wubbels R, Paridaens D. Is dry eye associated with acquired aponeurogenic blepharoptosis? *Orbit* 2014;33(3):173-7.
- [766] Bagheri A, Najmi H, Salim RE, Yazdani S. Tear condition following unilateral ptosis surgery. *Orbit* 2015;34(2):66-71.
- [767] Watanabe A, Kakizaki H, Selva D, Ohmae M, Yokoi N, Wakimasu K, et al. Short-term changes in tear volume after blepharoptosis repair. *Cornea* 2014;33(1):14-7.
- [768] Watanabe A, Selva D, Kakizaki H, Oka Y, Yokoi N, Wakimasu K, et al. Long-term Tear Volume Changes After Blepharoptosis Surgery and Blepharoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(1):54-8.
- [769] Prischmann J, Sufyan A, Ting JY, Ruffin C, Perkins SW. Dry eye symptoms and chemosis following blepharoplasty: a 10-year retrospective review of 892 cases in a single-surgeon series. *JAMA Facial Plast Surg* 2013;15:39-46.
- [770] Leatherbarrow B, Saha K. Complications of blepharoplasty. *Facial Plast Surg* 2013;29(4):281-8.
- [771] Shao Chunyi, Fu Yao, Lu Linna, Chen Junzhao, Shen Qin, Zhu Huimin, et al. Dynamic Changes of Tear Fluid After Cosmetic Transcutaneous Lower Blepharoplasty Measured by Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol* 2014;158(1):55-63.
- [772] Pacella SJ, Codner MA. Minor complications after blepharoplasty: dry eyes, chemosis, granulomas, ptosis, and scleral show. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(2):709-18.
- [773] Honavar SG, Bansal AK, Sangwan VS, Rao GN. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2000;107(5):975-9.
- [774] Donnenfeld ED, Perry HD, Wallerstein A, Caronia RM, Kanellopoulos AJ, Sforza PD, et al. Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1999;106:72-8. discussion 9.
- [775] Barabino S, Rolando M, Bentivoglio G, Mingari C, Zanardi S, Bellomo R, et al. Role of amniotic membrane transplantation for conjunctival reconstruction in ocular-cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2003;110(3):474-80.
- [776] Clearfield E, Muthappan V, Wang X, Kuo IC. Conjunctival autograft for pterygium. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD011349.
- [777] Kaufman SC, Jacobs DS, Lee WB, Deng SX, Rosenblatt MI, Shtein RM. Options and adjuvants in surgery for pterygium: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2013;120(1):201-8.
- [778] Foster CS, Sainz De La Maza M. Ocular cicatricial pemphigoid review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(5):435-9.
- [779] Shay E, Kheirkhah A, Liang L, Sheha H, Gregory DG, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation as a new therapy for the acute ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Surv Ophthalmol* 2009 Nov-Dec;54(6):686-96.
- [780] Arya SK, Bhala S, Malik A, Sood S. Role of amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders. *Nepal J Ophthalmol* 2010 Jul-Dec;2(2): 145-53.
- [781] Gregory DG. Treatment of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using amniotic membrane: a review of 10 consecutive cases. *Ophthalmology* 2011;118(5):908-14.
- [782] Cheng AM, Zhao D, Chen R, Yin HY, Tighe S, Sheha H, et al. Accelerated Restoration of Ocular Surface Health in Dry Eye Disease by Self-Retained Cryopreserved Amniotic Membrane. *Ocul Surf* 2016;14(1):56-63.
- [783] Elwan MA, Ishii T, Ono F, Sakuragawa N. Evidence for the presence of dopamine D1 receptor mRNA and binding sites in monkey amniotic epithelial cells. *Neurosci Lett* 1999;262(1):9-12.
- [784] Elwan MA, Thangavel R, Ono F, Sakuragawa N. Synthesis and release of catecholamines by cultured monkey amniotic epithelial cells. *J Neurosci Res* 1998;53(1):107-13.
- [785] Meller D, Schröder A, Steuhl KP, Theiss C. Neurotrophic Effect of Amniotic Membrane on Neuronal Cell Cultures: An in vitro Model to Study Underlying Action Mechanisms of Amniotic Membrane in the Treatment of Neurotrophic Keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:875.
- [786] Sakuragawa N, Elwan MA, Uchida S, Fujii T, Kawashima K. Non-neuronal neurotransmitters and neurotrophic factors in amniotic epithelial cells: expression and function in humans and monkey. *Jpn J Pharmacol* 2001;85(1):20-3.
- [787] Stelnicki EJ, Doolabh V, Lee S, Levis C, Baumann FG, Longaker MT, et al. Nerve dependency in scarless fetal wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(1):140-7.
- [788] Ryff K, Ryff B, Lighthizer N. Insert and remove and amniotic membrane graft. *Rev Optom* 2015;152:23-5.
- [789] Suri K, Kosker M, Raber IM, Hammersmith KM, Nagra PK, Ayres BD, et al. Sutureless amniotic membrane ProKera for ocular surface disorders: short-term results. *Eye Contact Lens* 2013;39(5):341-7.
- [790] Kolomeyer AM, Do BK, Tu Y, Chu DS. Placement of ProKera in the management of ocular manifestations of acute Stevens-Johnson syndrome in an outpatient. *Eye Contact Lens* 2013;39(3):e7-11.
- [791] Kwon JW, Kim JS, Choi SB, Lee JH, Wee WR. Experimental study of an automated system for the delivery of eyedrops using a microinfusion pump. *Am J Ophthalmol* 2005;139(3):547-9.
- [792] Murube J, Murube E, ChenZhuo L, Rivas L. Subcutaneous abdominal artificial tears pump-reservoir for severe dry eye. *Orbit* 2003;22(1):29-40.
- [793] Murube J, Geerling G. Mechanical pump dacryoreservoirs. *Dev Ophthalmol* 2008;41:269-82.
- [794] Geerling G, Honnicke K, Schröder C, Framme C, Sieg P, Lauer I, et al. Quality of salivary tears following autologous submandibular gland transplantation for severe dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(1):45-52.
- [795] Murube J, Manyari A, ChenZhuo L, Rivas L, Murube I. Labial Salivary Gland Transplantation in Severe Dry Eye. *Oper Tech Oculoplast Orbital Reconstr Surg* 1998;2:104-10.
- [796] Filatov V, Chevaljev V. Surgical Treatment of Parenchymatous Ophthalmoxerosis. *J Ophthalmol Odessa* 1951;3:131-7.
- [797] Geerling G, Sieg P. Transplantation of the major salivary glands. *Dev Ophthalmol* 2008;41:255-68.
- [798] Murube-del-Castillo J. Transplantation of salivary gland to the lacrimal basin. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:264-7.
- [799] Qin J, Zhang L, Cai ZG, Mao C, Liu XJ, Lv L, et al. Microvascular autologous transplantation of partial submandibular gland for severe keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 2013;97(9):1123-8.
- [800] Geerling G, Garrett JR, Paterson KL, Sieg P, Collin JR, Carpenter GH, et al. Innervation and secretory function of transplanted human submandibular salivary glands. *Transplantation* 2008;85(1):135-40.
- [801] Lasudry J. Experimental approach to surgical treatment of lacrimal insufficiency by microvascular submandibular salivary gland autotransplantation. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1992;245:45-51.
- [802] Kumar PA, Macleod AM, O'Brien BM, Hickey MJ, Knight KR. Microvascular submandibular gland transfer for the management of xerophthalmia; an experimental study. *Br J Plast Surg* 1990;43(4):431-6.
- [803] Murube J, Marcos MG, Javate R. Amylase in mare lacrimale in patients with submandibular salivary gland transplantation to the lacrimal basin. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:565-70.
- [804] MacLeod AM, Robbins SP. Submandibular gland transfer in the correction of dry eye. *Aust N. Z J Ophthalmol* 1992;20(2):99-103.
- [805] Geerling G, Sieg P, Bastian GO, Laqua H. Transplantation of the autologous submandibular gland for most severe cases of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1998;105(2):327-35.
- [806] Paniello RC. Submandibular gland transfer for severe xerophthalmia. *Laryngoscope* 2007;117(1):40-4.
- [807] Borrelli M, Schröder C, Dart JK, Collin JR, Sieg P, Cree IA, et al. Long-term follow-up after submandibular gland transplantation in severe dry eyes secondary to cicatrizing conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2010;150(6): 894-904.
- [808] Lauer I, Sieg P, Bähre M, Richter E. Salivary gland scintigraphy using technetium-99m-pertechnetate after autotransplantation of the submandibular salivary gland in the correction of dry eye. *Eur J Nucl Med* 1998;25(2): 128-31.
- [809] Jacobsen HC, Hakim SG, Trenkle T, Nitschke M, Steven P, Sieg P. Allogenic submandibular gland transplantation following hematopoietic stem cell transplantation. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;41(8):764-9.
- [810] Keegan DJ, Geerling G, Lee JP, Blake G, Collin JR, Plant GT. Botulinum toxin treatment for hyperlacrimation secondary to aberrant regenerated seventh nerve palsy or salivary gland transplantation. *Br J Ophthalmol* 2002;86(1): 43-6.
- [811] Cai JR, Shan XF, Cai ZG, Zhang X, Yu GY. A new treatment for epiphora secondary to submandibular gland transplantation: transcutaneous atropine gel. *Ocul Surf* 2014;12(3):221-6.
- [812] Leibovitch I, Hoyama E, Limawarut V, Crompton J, Selva D. Novel technique to control hypersecretion from a transplanted autologous submandibular salivary gland for keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2006;25(10):1251-3.
- [813] Song B, Zhang L, Liu XJ, Ding C, Wu LL, Gan YH, et al. Proteomic analysis of secretion

- from human transplanted submandibular gland replacing lacrimal gland with severe keratoconjunctivitis sicca. *Biochim Biophys Acta* 2012;1824(4):550-60.
- [814] Wenkel H, Rummelt V, Naumann GO. Long term results after autologous nasal mucosal transplantation in severe mucus deficiency syndromes. *Br J Ophthalmol* 2000;84(3):279-84.
- [815] Kuckelkorn R, Schrage N, Redbrake C, Kottek A, Reim M. Autologous trans-plantation of nasal mucosa after severe chemical and thermal eye burns. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74(5):442-8.
- [816] Wang Z, Shen MM, Liu XJ, Si Y, Yu GY. Characteristics of the saliva flow rates of minor salivary glands in healthy people. *Arch Oral Biol* 2015;60(3): 385-92.
- [817] Marinho DR, Burmann TG, Kwitko S. Labial salivary gland transplantation for severe dry eye due to chemical burns and Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2010 May-Jun;26(3):182-4.
- [818] Sant' Anna AE, Hazarbasanov RM, de Freitas D, Gomes JA. Minor salivary glands and labial mucous membrane graft in the treatment of severe sym- blepharon and dry eye in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol* 2012;96(2):234-9.
- [819] Fortes MB, Diment BC, Di Felice U, Gunn AE, Kendall JL, Esmacelpour M, et al. Tear fluid osmolarity as a potential marker of hydration status. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(8):1590-7.
- [820] Walsh NP, Fortes MB, Esmacelpour M. Influence of modest changes in whole-body hydration on tear fluid osmolarity: important considerations for dry eye disease detection. *Cornea* 2011;30:1517. author reply -8.
- [821] Walsh NP, Fortes MB, Raymond-Barker P, Bishop C, Owen J, Tye E, et al. Is whole-body hydration an important consideration in dry eye? *Invest Oph- thalmol Vis Sci* 2012;53(10):6622-7.
- [822] Simopoulos AP. Omega-6/omega-3 essential fatty acids: biological effects. *World Rev Nutr Diet* 2009;99:1-16.
- [823] Harris W. Omega-6 and omega-3 fatty acids: partners in prevention. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13(2):125-9.
- [824] Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molec- ular biology to the clinic. *Lipids* 2003;38(4):343-52.
- [825] Serhan CN, Petasis NA. Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chem Rev* 2011;111(10):5922-43.
- [826] Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol* 2011;44(2):203-15.
- [827] Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002;56(8):365-79.
- [828] Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JW, 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(5):265-71.
- [829] Meydani SN, Endres S, Woods MM, Goldin BR, Soo C, Morrill-Labrode A, et al. Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. *J Nutr* 1991;121:547-55.
- [830] Khan NA, Yessoufou A, Kim M, Hichami A. N-3 fatty acids modulate Th1 and Th2 dichotomy in diabetic pregnancy and macrosomia. *J Autoimmun* 2006;26(4):268-77.
- [831] Purasiri P, Mckechnie A, Heys SD, Eremim O. Modulation in vitro of human natural cytotoxicity, lymphocyte proliferative response to mitogens and cytokine production by essential fatty acids. *Immunology* 1997;92(2): 166-72.
- [832] Zurier RB, Rossetti RG, Seiler CM, Laposata M. Human peripheral blood T lymphocyte proliferation after activation of the T cell receptor: effects of unsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999;60(5-6):371-5.
- [833] Hampel U, Krüger M, Kunnen C, Garreis F, Willcox M, Paulsen F. In vitro effects of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *Exp Eye Res* 2015;140:139-48.
- [834] Liu Y, Kam WR, Sullivan DA. Influence of Omega 3 and 6 Fatty Acids on Human Meibomian Gland Epithelial Cells. *Cornea* 2016;35(8):1122-6.
- [835] Schnebelen C, Viau S, Grégoire S, Joffre C, Creuzot-Garcher CP, Bron AM, et al. Nutrition for the eye: different susceptibility of the retina and the lacrimal gland to dietary omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acid incorpo- ration. *Ophthalmic Res* 2009;41(4):216-24.
- [836] Viau S, Maire MA, Pasquis B, Grégoire S, Acar N, Bron AM, et al. Efficacy of a 2-month dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids in dry eye induced by scopolamine in a rat model. *Graefes Arch Clin Exp Oph- thalmol* 2009;247(8):1039-50.
- [837] Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T, Barabino S, Schaumberg DA, Dana MR. Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Arch Ophthalmol* 2008;126(2):219-25.
- [838] Li Z, Choi JH, Oh HJ, Park SH, Lee JB, Yoon KC. Effects of eye drops containing a mixture of omega-3 essential fatty acids and hyaluronic acid on the ocular surface in desiccating stress-induced murine dry eye. *Curr Eye Res* 2014;39(9):871-8.
- [839] Dartt DA, Hodges RR, Li D, Shatos MA, Lashkari R, Serhan CN. Conjunctival goblet cell secretion stimulated by leukotrienes is reduced by resolvins D1 and E1 to promote resolution of inflammation. *J Immunol* 2011;186(7): 4455-66.
- [840] Erdinest N, Ovadia H, Kormas R, Solomon A. Anti-inflammatory effects of resolvins-D1 on human corneal epithelial cells: in vitro study. *J Inflamm (Lond)* 2014;11(1):6.
- [841] Li N, He J, Schwartz CE, Gjørstrup P, Bazan HE. Resolvin E1 improves tear production and decreases inflammation in a dry eye mouse model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26(5):431-9.
- [842] de Paiva Cintia S, Schwartz C Eric, Gjørstrup Per, Pflugfelder Stephen C. Resolvin E1 (RX-10001) Reduces Corneal Epithelial Barrier Disruption and Protects Against Goblet Cell Loss in a Murine Model of Dry Eye. *Cornea* 2012;31(11):1299-303.
- [843] Torricelli AA, Santhanam A, Agrawal V, Wilson SE. Resolvin E1 analog RX- 10045 0.1% reduces corneal stromal haze in rabbits when applied topically after PRK. *Mol Vis* 2014;20:1710-6.
- [844] Cortina MS, He J, Li N, Bazan NG, Bazan HE. Neuroprotectin D1 synthesis and corneal nerve regeneration after experimental surgery and treatment with PEDF plus DHA. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(2):804-10.
- [845] Cortina MS, He J, Li N, Bazan NG, Bazan HE. Recovery of corneal sensitivity, calcitonin gene-related peptide-positive nerves, and increased wound healing induced by pigment epithelial-derived factor plus docosahexaenoic acid after experimental surgery. *Arch Ophthalmol* 2012;130(1):76-83.
- [846] Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82:887-93.
- [847] Walter SD, Gronert K, McClellan AL, Levitt RC, Sarantopoulos KD, Galor A. ω- 3 Tear Film Lipids Correlate With Clinical Measures of Dry Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(6):2472-8.
- [848] Sullivan BD, Cermak JM, Sullivan RM, Papas AS, Evans JE, Dana MR, et al. Correlations between nutrient intake and the polar lipid profiles of meibo- mian gland secretions in women with Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):441-7.
- [849] Macsai MS. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:336-56.
- [850] Wojtowicz JC, Butovich I, Uchiyama E, Aronowicz J, Agee S, McCulley JP. Pilot, prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of an omega-3 supplement for dry eye. *Cornea* 2011;30(3):308-14.
- [851] Bhargava R, Kumar P, Kumar M, Mehra N, Mishra A. A randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. *Int J Ophthalmol* 2013;6(6): 811-6.
- [852] Olenik A, Jiménez-Alfaro I, Alejandre-Alba N, Mahillo-Fernández I. A ran- domized, double-masked study to evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplementation in meibomian gland dysfunction. *Clin Interv Aging* 2013;8: 1133-8.
- [853] Kawakita T, Kawabata F, Tsuji T, Kawashima M, Shimmura S, Tsubota K. Effects of dietary supplementation with fish oil on dry eye syndrome sub- jects: randomized controlled trial. *Biomed Res* 2013;34(5):215-20.
- [854] Kangari H, Eftekhari MH, Sardari S, Hashemi H, Salamzadeh J, Ghassemi- Broumand M, et al. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology* 2013;120(11):2191-6.
- [855] Pinazo-Durán MD, Galbis-Estrada C, Pons-Vázquez S, Cantú-Dibildox J, Marco-Ramírez C, Benítez-del-Castillo J. Effects of a nutraceutical formula- tion based on the combination of antioxidants and ω-3 essential fatty acids in the expression of inflammation and immune response mediators in tears from patients with dry eye disorders. *Clin Interv Aging* 2013;8:139-48.
- [856] Olenik A. Effectiveness and tolerability of dietary supplementation with a combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants in the treatment of dry eye symptoms: results of a prospective study. *Clin Oph- thalmol* 2014;8:169-76.
- [857] Bhargava R, Kumar P, Arora Y. Short-Term Omega 3 Fatty Acids Treatment for Dry Eye in Young and Middle-Aged Visual Display Terminal Users. *Eye Contact Lens* 2016;42(4):231-6.
- [858] Deinema LA, Vingrys AJ, Wong CY, Jackson DC, Chinnery HR, Downie LE. A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial of Two Forms of Omega-3 Supplements for Treating Dry Eye Disease. *Ophthalmology* 2017;124(1):43-52.
- [859] Epitropoulos AT, Donnenfeld ED, Shah ZA, Holland EJ, Gross M, Faulkner WJ, et al. Effect of Oral Re-esterified Omega-3 Nutritional Supplementation on Dry Eyes. *Cornea* 2016;35(9):1185-91.
- [860] Chinnery HR, Naranjo Golborne C, Downie LE. Omega-3 supplementation is neuroprotective to corneal nerves in dry eye disease: a pilot study. *Ophthalmic Physiol Opt* 2017. <http://dx.doi.org/10.1111/opo.12365>. In press.
- [861] Liu A, Ji J. Omega-3 essential fatty acids therapy for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Med Sci Monit* 2014;20: 1583-9.
- [862] Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *Ann Pharmacother* 2004;38(1):50-2.
- [863] Roncone M, Bartlett H, Eperjesi F. Essential fatty acids for dry eye: A review. *Cont Lens Anter Eye* 2010;33:49-54. quiz 100.
- [864] Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(15):1132-41.
- [865] Brenna JT, Burdge GC, Crawford MA, Clayton P, Cunnane SC, Gow R, et al. RE: Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju015.
- [866] Szymanski KM, Wheeler DC, Mucci LA. Fish consumption and prostate cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92(5):1223-33.
- [867] Manthorpe R, Hagen Petersen S, Prause JU. Primary Sjögren's syndrome treated with Efamol/Efavit. A double-blind cross-over investigation. *Rheu- matol Int* 1984;4(4):165-7.
- [868] Oxholm P, Manthorpe R, Prause JU, Horrobin D. Patients with primary Sjögren's syndrome treated for two months with evening primrose oil. *Scand J Rheumatol*

- 1986;15(2):103-8.
- [869] Theander E, Horrobin DF, Jacobsson LT, Manthorpe R. Gammalinolenic acid treatment of fatigue associated with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2002;31(2):72-9.
- [870] Aragona P, Bucolo C, Spinella R, Giuffrida S, Ferreri G. Systemic omega-6 essential fatty acid treatment and pge1 tear content in Sjögren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(12):4474-9.
- [871] Pinna A, Piccinini P, Carta F. Effect of oral linoleic and gamma-linolenic acid on meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2007;26(3):260-4.
- [872] Creuzot C, Passemard M, Viau S, Joffre C, Pouliquen P, Elena PP, et al. Improvement of dry eye symptoms with polyunsaturated fatty acids. *J Fr Ophtalmol* 2006;29:868-73.
- [873] Larmo PS, Järvinen RL, Setälä NL, Yang B, Viitanen MH, Engblom JR, et al. Oral sea buckthorn oil attenuates tear film osmolarity and symptoms in individuals with dry eye. *J Nutr* 2010;140(8):1462-8.
- [874] Brignole-Baudouin F, Baudouin C, Aragona P, Rolando M, Labetoulle M, Pisella PJ, et al. A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. *Acta Ophthalmol* 2011;89(7):e591-7.
- [875] Jackson MA, Burrell K, Gaddie IB, Richardson SD. Efficacy of a new prescription-only medical food supplement in alleviating signs and symptoms of dry eye, with or without concomitant cyclosporine A. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1201-6.
- [876] Creuzot-Garcher C, Baudouin C, Labetoulle M, Pisella PJ, Mouriaux F, Meddeb-Ouertani A, et al. Efficacy assessment of Nutrilarm(R), a per os omega-3 and omega-6 polyunsaturated essential fatty acid dietary formulation versus placebo in patients with bilateral treated moderate dry eye syndrome. *J Fr Ophtalmol* 2011;34:448-55.
- [877] Sheppard Jr JD, Singh R, McClellan AJ, Weikert MP, Scoper SV, Joly TJ, et al. Long-term Supplementation With n-6 and n-3 PUFAs Improves Moderate-to-Severe Keratoconjunctivitis Sicca: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Cornea* 2013;32(10):1297-304.
- [878] Zhu W, Wu Y, Li G, Wang J, Li X. Efficacy of polyunsaturated fatty acids for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2014;72(10):662-71.
- [879] Ng SM, Lindsley K, Akpek EK. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye syndrome (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3: CD011016.
- [880] Ren J, Mozurkewich EL, Sen A, Vahratian AM, Ferreri TG, Morse AN, et al. Total Serum Fatty Acid Analysis by GC-MS: Assay Validation and Serum Sample Stability. *Curr Pharm Anal* 2013;9(4):331-9.
- [881] Danjo Y, Lee M, Horimoto K, Hamano T. Ocular surface damage and tear lactoferrin in dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72(4): 433-7.
- [882] Boukes RJ, Boonstra A, Breebaart AC, Reits D, Glasius E, Luyendyk L, et al. Analysis of human tear protein profiles using high performance liquid chromatography (HPLC). *Doc Ophthalmol* 1987 Sep-Oct;67(1e2):105-13.
- [883] Seal DV. The effect of ageing and disease on tear constituents. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1985;104(Pt 4):355-62.
- [884] Mackie IA, Seal DV. Diagnostic implications of tear protein profiles. *Br J Ophthalmol* 1984;68(5):321-4.
- [885] Goren MB, Goren SB. Diagnostic tests in patients with symptoms of keratoconjunctivitis sicca. *Am J Ophthalmol* 1988;106(5):570-4.
- [886] Versura P, Nanni P, Bavelloni A, Blalock WL, Piazzi M, Roda A, et al. Tear proteomics in evaporative dry eye disease. *Eye (Lond)* 2010;24(8): 1396-402.
- [887] Kawashima M, Kawakita T, Inaba T, Okada N, Ito M, Shimamura S, et al. Dietary lactoferrin alleviates age-related lacrimal gland dysfunction in mice. *PLoS One* 2012;7:e33148.
- [888] Dogru M, Matsumoto Y, Yamamoto Y, Goto E, Saiki M, Shimazaki J, et al. Lactoferrin in Sjögren's syndrome. *Ophthalmology* 2007;114(12):2366-7.
- [889] Devendra J, Singh S. Effect of Oral Lactoferrin on Cataract Surgery Induced Dry Eye: A Randomised Controlled Trial. *J Clin Diagn Res* 2015;9(10): NC06-9.
- [890] Dogru M, Wakamatsu T, Kojima T, Matsumoto Y, Kawakita T, Schneider C, et al. The role of oxidative stress and inflammation in dry eye disease. *Cornea* 2009;28(suppl1): S70-S4.
- [891] Blades KJ, Patel S, Aidoo KE. Oral antioxidant therapy for marginal dry eye. *Eur J Clin Nutr* 2001;55(7):589-97.
- [892] Drouault-Holowacz S, Bieuevet S, Burckel A, Rigal D, Dubray C, Lichon JL, et al. Antioxidants intake and dry eye syndrome: a crossover, placebo-controlled, randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2009 May-Jun;19(3):337-42.
- [893] Hitoe S, Tanaka J, Shimoda H. maquiBright standardized maqui berry extract significantly increases tear fluid production and ameliorates dry eye-related symptoms in a clinical pilot trial. *Panminerva Med* 2014;56:1-6.
- [894] Cakatay U. Pro-oxidant actions of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Med Hypotheses* 2006;66(1):110-7.
- [895] Andrade AS, Salomon TB, Behling CS, Mahl CD, Hackenhaar FS, Putti J, et al. Alpha-lipoic acid restores tear production in an animal model of dry eye. *Exp Eye Res* 2014;120:1-9.
- [896] Kawashima M, Tsubota K. Effect of calorie restriction on change in lacrimal gland with age. *Cornea* 2011;30(Suppl 1):S29-33.
- [897] Kawashima M, Nakamura S, Izuta Y, Inoue S, Tsubota K. Dietary Supplementation with a Combination of Lactoferrin, Fish Oil, and Enterococcus faecium WB2000 for Treating Dry Eye: A Rat Model and Human Clinical Study. *Ocul Surf* 2016;14(2):255-63.
- [898] Ho KC, Jalbert I, Watt K, Golebiowski BA. Possible Association Between Dry Eye Symptoms and Body Fat: A Prospective, Cross-Sectional Preliminary Study. *Eye Contact Lens* 2017. In press.
- [899] Kim JH, Kim JH, Nam WH, Yi K, Choi DG, Hyon JY, et al. Oral alcohol administration disturbs tear film and ocular surface. *Ophthalmology* 2012;119(5):965-71.
- [900] Choi W, Kim JC, Kim WS, Oh HJ, Yang JM, Lee JB, et al. Clinical Effect of Antioxidant Glasses Containing Extracts of Medicinal Plants in Patients with Dry Eye Disease: A Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PLoS One* 2015;10:e0139761.
- [901] Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86(4):418-23.
- [902] Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol* 2007 May-Jun;17(3):341-9.
- [903] Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17(5):350-5.
- [904] Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(11):1593-601.
- [905] Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, Stewart JA, Stewart WC, Jasek MC. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea* 2010;29(6): 618-21.
- [906] Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Raimondi M, Lanteri S, Bianchi PE. Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients. *Eur J Ophthalmol* 2013 May-Jun;23(3):296-302.
- [907] Chen HY, Lin CL, Tsai YY, Kao CH. Association between Glaucoma Medication Usage and Dry Eye in Taiwan. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e227-32.
- [908] Iester M, Telani S, Frezzotti P, Motolese I, Figus M, Fogagnolo P, et al. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(6):476-81.
- [909] Ciancaglini M, Carpineto P, Agnifili L, Nubile M, Fasanella V, Lanzini M, et al. An in vivo confocal microscopy and impression cytology analysis of preserved and unpreserved levobunolol-induced conjunctival changes. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:400-7.
- [910] Renieri G, Führer K, Scheithe K, Lorenz K, Pfeiffer N, Thieme H. Efficacy and tolerability of preservative-free eye drops containing a fixed combination of dorzolamide and timolol in glaucoma patients. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26(6):597-603.
- [911] Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, Brignole-Baudouin F, Kaarniranta K, Leino M, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol* 2010;88(3): 329-36.
- [912] Freeman P, David, Kahook Malik Y. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. *Expert Rev Ophthalmol* 2009;4(1):59-64.
- [913] Labbé A, Pauly A, Liang H, Brignole-Baudouin F, Martin C, Warnet JM, et al. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22(4): 267-78.
- [914] Henry JC, Peace JH, Stewart JA, Stewart WC. Efficacy, safety, and improved tolerability of travoprost BAK-free ophthalmic solution compared with prior prostaglandin therapy. *Clin Ophthalmol* 2008;2(3):613-21.
- [915] Katz G, Springs CL, Craven ER, Montecchi-Palmer M. Ocular surface disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost. *Clin Ophthalmol* 2010;4: 1253-61.
- [916] Aihara M, Oshima H, Araie M, group EXs. Effects of SofZia-preserved travoprost and benzalkonium chloride-preserved latanoprost on the ocular surface: a multicentre randomized single-masked study. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e7-14.
- [917] Wong J, Lan W, Ong LM, Tong L. Non-hormonal systemic medications and dry eye. *Ocul Surf* 2011;9(4):212-26.
- [918] Yokoi N, Bron AJ, Georgiev GA. The precorneal tear film as a fluid shell: the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics. *Ocul Surf* 2014;12(4):252-66.
- [919] Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med* 1993;328(8):584.
- [920] Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113(2):155-8.
- [921] Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2013;156(4):759-66.
- [922] Stapleton FJ, Alves M, Bunya V, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf* 2017;15: XX-XX.
- [923] Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimamura S, et al. Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology* 2008;115(11):1982-8.
- [924] Fenga C, Aragona P, Cacciola A, Spinella R, Di Nola C, Ferreri F, et al. Meibomian gland dysfunction and ocular discomfort in video display terminal workers. *Eye (Lond)* 2008;22(1):91-5.
- [925] Wu H, Wang Y, Dong N, Yang F, Lin Z, Shang X, et al. Meibomian gland dysfunction

- determines the severity of the dry eye conditions in visual display terminal workers. *PLoS One* 2014;9:e105575.
- [926] Uchino Y, Uchino M, Yokoi N, Dogru M, Kawashima M, Okada N, et al. Alteration of tear mucin SAC in office workers using visual display terminals: The Osaka Study. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(8):985-92.
- [927] Nakamura S, Shibuya M, Nakashima H, Hisamura R, Masuda N, Imagawa T, et al. Involvement of oxidative stress on corneal epithelial alterations in a blink-suppressed dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1552-8.
- [928] Miura DL, Hazarbasanov RM, Yamasato CK, Bandeira e Silva F, Godinho CJ, Gomes JÁ. Effect of a light-emitting timer device on the blink rate of non-dry eye individuals and dry eye patients. *Br J Ophthalmol* 2013;97(8):965-7.
- [929] Cardona G, Gómez M, Quevedo L, Gispets J. Effects of transient blur and VDT screen luminance changes on eyeblink rate. *Cont Lens Anter Eye* 2014;37(5): 363-7.
- [930] Blehm C, Vishnu S, Khattak A, Mitra S, Yee RW. Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol* 2005 May-Jun;50(3):253-62.
- [931] McCulley JP, Uchiyama E, Aronowicz JD, Butovich IA. Impact of evaporation on aqueous tear loss. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:121-8.
- [932] Abusharha AA, Pearce EL. The effect of low humidity on the human tear film. *Cornea* 2013;32(4):429-34.
- [933] Alex A, Edwards A, Hays JD, Kerkstra M, Shih A, de Paiva CS, et al. Factors predicting the ocular surface response to desiccating environmental stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3325-32.
- [934] López-Miguel A, Tesón M, Martín-Montañez V, Enriquez-de-Salamanca A, Stern ME, Calonge M, et al. Dry eye exacerbation in patients exposed to desiccating stress under controlled environmental conditions. *Am J Ophthalmol* 2014;157(4):788-98. e2.
- [935] Lopez-Miguel A, Teson M, Martin-Montanez V, Enriquez-de-Salamanca A, Stern ME, Gonzalez-Garcia MJ, et al. Clinical and Molecular Inflammatory Response in Sjogren Syndrome-Associated Dry Eye Patients Under Desiccating Stress. *Am J Ophthalmol* 2016;161: 133-41 e1-2.
- [936] Oh HJ, Li Z, Park SH, Yoon KC. Effect of hypotonic 0.18% sodium hyaluronate eyedrops on inflammation of the ocular surface in experimental dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(7):533-42.
- [937] Hill-Bator A, Misiuk-Hojlo M, Marycz K, Grzesiak J. Trehalose-based eye drops preserve viability and functionality of cultured human corneal epithelial cells during desiccation. *Biomed Res Int* 2014;2014:292139.
- [938] Moore QL, De Paiva CS, Pflugfelder SC. Effects of Dry Eye Therapies on Environmentally Induced Ocular Surface Disease. *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):135-42. e1.
- [939] Dohlman TH, Chauhan SK, Kodati S, Hua J, Chen Y, Omoto M, et al. The CCR6/ CCL20 axis mediates Th17 cell migration to the ocular surface in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6):4081-91.
- [940] Goyal S, Chauhan SK, Zhang Q, Dana R. Amelioration of murine dry eye disease by topical antagonist to chemokine receptor 2. *Arch Ophthalmol* 2009;127(7):882-7.
- [941] Urashima Hiroki, Takeji Yasuhiro, Okamoto Takashi, Fujisawa Shigeki, Shinohara Hisashi. Rebamipide Increases Mucin-Like Substance Contents and Periodic Acid Schiff Reagent-Positive Cells Density in Normal Rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(3):264-70.
- [942] Nakamura S, Shibuya M, Nakashima H, Imagawa T, Uehara M, Tsubota K. D- beta-hydroxybutyrate protects against corneal epithelial disorders in a rat dry eye model with jogging board. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46: 2379-87.
- [943] Hirayama M, Murat D, Liu Y, Kojima T, Kawakita T, Tsubota K. Efficacy of a novel moist cool air device in office workers with dry eye disease. *Acta Ophthalmol* 2013;91(8):756-62.
- [944] Willis RM, Folberg R, Krachmer JH, Holland EJ. The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression-cytologic study. *Ophthalmology* 1987;94(5):514-8.
- [945] Tsubota K, Yamada M, Urayama K. Spectacle side panels and moist inserts for the treatment of dry-eye patients. *Cornea* 1994;13(3):197-201.
- [946] Yee RW, Sperling HG, Kattek A, Paukert MT, Dawson K, Garcia M, et al. Isolation of the ocular surface to treat dysfunctional tear syndrome associated with computer use. *Ocul Surf* 2007;5(4):308-15.
- [947] Wakamatsu TH, Dogru M, Tsubota K. Tearful relations: oxidative stress, inflammation and eye diseases. *Arq Bras Oftalmol* 2008 Nov-Dec;71(6 Suppl):72-9.
- [948] Satici A, Bitiren M, Ozardali I, Vural H, Kilic A, Guzey M. The effects of chronic smoking on the ocular surface and tear characteristics: a clinical, histological and biochemical study. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(6):583-7.
- [949] Altinors DD, Akça S, Akova YA, Bilezikci B, Goto E, Dogru M, et al. Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface. *Am J Ophthalmol* 2006;141(6):1016-21.
- [950] Thomas J, Jacob GP, Abraham L, Noushad B. The effect of smoking on the ocular surface and the precorneal tear film. *Australas Med J* 2012;5(4): 221-6.
- [951] Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Sasaki Y, Inoue H, Saito I, et al. Alterations of the tear film and ocular surface health in chronic smokers. *Eye (Lond)* 2008;22(7):961-8.
- [952] Rummenie VT, Matsumoto Y, Dogru M, Wang Y, Hu Y, Ward SK, et al. Tear cytokine and ocular surface alterations following brief passive cigarette smoke exposure. *Cytokine* 2008;43(2):200-8.
- [953] Jones L, Brennan NA, González-Méjome J, Lally J, Maldonado-Codina C, Schmidt TA, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the contact lens materials, design, and care subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(11):TFOS37-70.
- [954] Efron N, Jones L, Bron AJ, Knop E, Arita R, Barabino S, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the contact lens interactions with the ocular surface and adnexa subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:TFOS98-122.
- [955] Zhou WY, Li YH. A survey on treatment of dry eye by traditional chinese medicine and integrative chinese and Western medicine. *Chin J Integr Med* 2006;12(2):154-9.
- [956] Wu GL, Pu XH, Li TY, Yu GY, Lu WW, Fan YS. Effect of yangyin yiqi huoxue recipe on immune balance of Th1/Th2 in serum and submaxillary glands of NOD mice with Sjogren's syndrome. *Zhongguo Zhong Xi Yi Ji He Za Zhi* 2013;33:1653-7.
- [957] Wu X, Ren C, Zhou H, Zhang L, Juan C, Yang Y. Therapeutic effect of Zeng Ye decoction on primary Sjögren's syndrome via upregulation of aquaporin1 and aquaporin5 expression levels. *Mol Med Rep* 2014;10(1):429-34.
- [958] Luo H, Li X, Liu J, Andrew F, George L. Chinese Herbal Medicine in Treating Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review of Randomized Trials. *Evid Based Complement Altern Med* 2012;2012:640658.
- [959] Chang YH, Lin HJ, Li WC. Clinical evaluation of the traditional chinese prescription Chi-Ju-Di-Huang-Wan for dry eye. *Phytother Res* 2005;19(4): 349-54.
- [960] Hu W, Qian X, Guo F, Zhang M, Lyu C, Tao J, et al. Traditional Chinese medicine compound ShengJinRunZaoYangXue granules for treatment of primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Chin Med J* 2014;127(15):2721-6.
- [961] Boukraa L. Additive activity of royal jelly and honey against *Pseudomonas aeruginosa*. *Altern Med Rev* 2008;13(4):330-3.
- [962] Tartakovskaia AI. Apilak (royal jelly) in the therapy of trophic disorders of the cornea in eye burns. *Vestn Oftalmol* 1966;79:59-61.
- [963] Hussein SZ, Yusoff KM, Makpol S, Yusoff YA. Antioxidant capacities and total phenolic contents increase with gamma irradiation in two types of Malaysian honey. *Molecules* 2011;16(8):6378-95.
- [964] Lusby PE, Coombes AL, Wilkinson JM. Bactericidal activity of different honeys against pathogenic bacteria. *Arch Med Res* 2005 Sep-Oct;36(5):464-7.
- [965] Imada T, Nakamura S, Kitamura N, Shibuya I, Tsubota K. Oral administration of royal jelly restores tear secretion capacity in rat blink-suppressed dry eye model by modulating lacrimal gland function. *PLoS One* 2014;9:e106338.
- [966] Albietz JM, Lenton LM. Effect of antibacterial honey on the ocular flora in tear deficiency and meibomian gland disease. *Cornea* 2006;25(9):1012-9.
- [967] Craig JP, Rupenthal ID, Seyfoddin A, Cheung IM, Uy B, Wang MT, et al. Preclinical development of MGO™ Mānuka Honey microemulsion for blepharitis management. *BMJ Open* 2017;7. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjophth-2016-000065>. In press.
- [968] Craig JP, Wang MTM, Ganesalingam K, Rupenthal ID, Swift SS, Loh CS, et al. Randomised masked trial of the clinical safety and tolerability of MGO™ Mānuka Honey eye cream for the management of blepharitis. *BMJ Open Ophthalmol* 2017. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjophth-2016-000066>. In press.
- [969] Ajite KO, Fadamiro OC. Prevalence of harmful/traditional medication use in traumatic eye injury. *Glob J Health Sci* 2013;5(4):55-9.
- [970] Prajna NV, Pillai MR, Manimegalai TK, Srinivasan M. Use of Traditional Eye Medicines by corneal ulcer patients presenting to a hospital in South India. *Indian J Ophthalmol* 1999;47(1):15-8.
- [971] Verd S. Switch from antibiotic eye drops to instillation of mother's milk drops as a treatment of infant epiphora. *J Trop Pediatr* 2007;53(1):68-9.
- [972] Ghaemi S, Navaei P, Rahimirad S, Behjati M, Kelishadi R. Evaluation of preventive effects of colostrum against neonatal conjunctivitis: A randomized clinical trial. *J Educ Health Promot* 2014;3:63.
- [973] Singh M, Sugathan PS, Bhujwala RA. Human colostrum for prophylaxis against sticky eyes and conjunctivitis in the newborn. *J Trop Pediatr* 1982;1(1):35-7.
- [974] Baynham JT, Moorman MA, Donnellan C, Cevallos V, Keenan JD. Antibacterial effect of human milk for common causes of paediatric conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2013;97(3):377-9.
- [975] Ibaneşebhor SE, Otobo ES. In vitro activity of human milk against the causative organisms of ophthalmia neonatorum in Benin City, Nigeria. *J Trop Pediatr* 1996;42(6):327-9.
- [976] Chaumeil C, Liotet S, Kogbe O. Treatment of severe eye dryness and problematic eye lesions with enriched bovine colostrum lactoserum. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:595-9.
- [977] Bucolo C, Musumeci M, Salomone S, Romano GL, Leggio GM, Gagliano C, et al. Effects of Topical Fucosyl-Lactose, a Milk Oligosaccharide, on Dry Eye Model: An Example of Nutraceutical Candidate. *Front Pharmacol* 2015;6:280.
- [978] Cheng KJ. Neurobiological mechanisms of acupuncture for some common illnesses: a clinician's perspective. *J Acupunct Meridian Stud* 2014;7(3): 105-14.
- [979] Lan W, Tong L. Acupuncture has effect on increasing tear break-up time: acupuncture for treating dry eye, a randomized placebo-controlled trial. *Acta Ophthalmol* 2012;90:e73.
- [980] Kim TH, Kang JW, Kim KH, Kang KW, Shin MS, Jung SY, et al. Acupuncture for the treatment of dry eye: a multicenter randomised controlled trial with active comparison intervention (artificial teardrops). *PLoS One* 2012;7:e36638.
- [981] Gong L, Sun X, Chapin WJ. Clinical curative effect of acupuncture therapy on xerophthalmia. *Am J Chin Med* 2010;38(4):651-9.
- [982] Yang L, Yang Z, Yu H, Song H. Acupuncture therapy is more effective than artificial tears for dry eye syndrome: evidence based on a meta-analysis. *Evid Based*

Complement Altern Med 2015;2015:143858.

- [983] Lin T, Gong L, Liu X, Ma X. Fourier-domain optical coherence tomography for monitoring the lower tear meniscus in dry eye after acupuncture treatment. *Evid Based Complement Altern Med* 2015;2015:492150.
- [984] Nepp J, Wedrich A, Akramian J, Derbolav A, Mudrich C, Ries E, et al. Dry eye treatment with acupuncture. A prospective, randomized, double-masked study. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:1011-6.
- [985] Tseng KL, Liu HJ, Tso KY, Woung LC, Su YC, Lin JG. A clinical study of acupuncture and SSP (silver spike point) electro-therapy for dry eye syndrome. *Am J Chin Med* 2006;34(2):197-206.
- [986] Shin MS, Kim JI, Lee MS, Kim KH, Choi JY, Kang KW, et al. Acupuncture for treating dry eye: a randomized placebo-controlled trial. *Acta Ophthalmol* 2010;88(8):e328-33.
- [987] Na KS, Han K, Park YG, Na C, Joo CK. Depression, Stress, Quality of Life, and Dry Eye Disease in Korean Women: A Population-Based Study. *Cornea* 2015;34(7):733-8.
- [988] Kim KW, Han SB, Han ER, Woo SJ, Lee JJ, Yoon JC, et al. Association between depression and dry eye disease in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7954-8.
- [989] Li M, Gong L, Sun X, Chapin WJ. Anxiety and depression in patients with dry eye syndrome. *Curr Eye Res* 2011;36(1):1-7.
- [990] Ayaki M, Kawashima M, Negishi K, Tsubota K. High prevalence of sleep and mood disorders in dry eye patients: survey of 1,000 eye clinic visitors. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:889-94.
- [991] DeGargino J. *Children's Health and the Environment: A Global Perspective*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
- [992] Seligman ME, Steen TA, Park N, Peterson C. Positive psychology progress: empirical validation of interventions. *Am Psychol* 2005 Jul-Aug;60(5): 410-21.
- [993] Kawashima M, Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Komuro A, et al. Associations between subjective happiness and dry eye disease: a new perspective from the Osaka study. *PLoS One* 2015;10:e0123299.
- [994] Kawashima M, Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Komuro A, et al. The Association between Dry Eye Disease and Physical Activity as well as Sedentary Behavior: Results from the Osaka Study. *J Ophthalmol* 2014;2014:943786.
- [995] Sano K, Kawashima M, Ito A, Inaba T, Morimoto K, Watanabe M, et al. Aerobic exercise increases tear secretion in type 2 diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(7):4287-94.
- [996] Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(11):4753-61.
- [997] Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104(9):1395-401.
- [998] Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004;23(8): 762-70.
- [999] Savini G, Prabhawat P, Kojima T, Grueterich M, Espana E, Goto E. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol* 2008;2(1):31-55.
- [1000] Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, Caffery B, Bookman A, Slomovic A. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjögren's syndrome. *Can J Ophthalmol* 2004;39(7): 767-71.
- [1001] Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borrás F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(7):2341-5.
- [1002] Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, Irkeç M, Benítez del Castillo J, et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol* 2014;98(9):1168-76.