

LAVORO ORIGINALE

Efficacia di Carbopol 974P (Siccafluid) nel trattamento della cheratocongiuntivite secca di grado moderato-severo in 60 casi con S. di Sjögren primitiva

Efficacy of Carbopol 974P (Siccafluid) in the treatment of severe to moderate keratoconjunctivitis sicca (KCS) in patients with primary Sjögren's syndrome (SS) not responding to standard treatment with artificial tears

P. Ostuni, M.E.C. Battista¹, A. Furlan

Cattedra e Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università di Padova, ¹Oftalmologo, libero professionista

SUMMARY

Objective. To determine efficacy and safety of Carbopol 974P in the treatment of severe to moderate keratoconjunctivitis sicca (KCS) in patients with primary Sjögren's syndrome (SS) not responding to standard treatment with artificial tears.

Methods. 60 patients (57 F, 3 M, mean age 52.5 ± 12.0 , mean disease duration 12.2 ± 7.1 yrs) affected with primary SS diagnosed according to the European Community Study Group criteria were studied. Foregoing medications for SS and artificial tears for KCS have not been changed within 3 and 2 months respectively prior to the study onset. In all cases Carbopol 974P was added because symptoms of KCS were not adequately controlled with traditional lubricants. Schirmer I test, B.U.T. (break up time), rose Bengal-stain, clinical ophthalmological examination (i.e. fluorescein staining, keratis, corneal infiltrates and ulcers) and a questionnaire for dry eye symptoms (range 0-30) were performed at entry (T0) and after 2 (T1) and 12 (T2) weeks. Assessment of global efficacy was obtained by VAS 0-100 at T2 either by patients and by the ophthalmologist.

Results. Lachrymal tests significantly improved after 2 and, even more, after 12 weeks. Clinical ophthalmologic picture also ameliorated: a remarkable reduction of fluorescein positive lesions was demonstrated from 71.6% of the cases at T0 to 38.3% at T2. Total score of symptoms (T0: 16.1 ± 7.3) dropped to 11.9 ± 6.6 (T1) ($p=0.000$) and then to 6.7 ± 5.3 (T2) ($p=0.000$). Global efficacy expressed by patients and physician was 74.8 ± 15.9 and 76.6 ± 13.0 , respectively. No adverse events (blurred vision, allergy) were reported throughout the study.

Conclusions. Our study seems to demonstrate that addition of Carbopol 974P to the traditional therapeutic armamentarium for moderate to severe KCS is useful and well accepted in patients with primary SS in which management of ocular symptoms is unsatisfactory.

Reumatismo, 2005; 57(2):119-124

INTRODUZIONE

La Sindrome di Sjögren (SS) è una malattia sistemica caratterizzata da un processo immunoflogistico cronico a carico delle ghiandole esocrine. Più tipicamente sono interessate le ghiandole

salivari e quelle lacrimali con risultante xerostomia e "cheratocongiuntivite secca" (KCS). Nel corso della malattia possono inoltre comparire manifestazioni extraghiandolari o sistemiche (1).

La SS può presentarsi da sola (SS primitiva o primaria) o in associazione ad altre connettiviti o a diverse malattie autoimmuni (SS secondaria).

L'interessamento delle ghiandole lacrimali, sia nella forma primaria che in quella secondaria, è caratterizzato da un progressivo accumulo di infiltrati infiammatori, almeno inizialmente di tipo focale, costituiti principalmente da T linfociti (2).

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Pierantonio Ostuni

Cattedra e UOC di Reumatologia

v. Giustiniani 2 - 35128 Padova

E-mail: pierantonio.ostuni@unipd.it

Le lesioni ghiandolari determinano nel tempo una riduzione del volume e un'alterazione della qualità delle lacrime. La ridotta componente acquosa del film precorneale causa la sensazione soggettiva di occhio secco, mentre, contemporaneamente, la componente mucosa si accumula sotto forma di sottili filamenti che si attaccano strettamente all'epitelio corneale (3).

Quando la corretta viscosità del film lacrimale è molto alterata i movimenti palpebrali possono determinare lesioni dell'epitelio superficiale della congiuntiva e della cornea fino ai quadri classici di "cheratocongiuntivite secca" ed abrasione corneale (4). Come risultato del danno corneale si verifica anche una risposta flogistica con rilascio di citochine e afflusso di cellule di tipo infiammatorio. Le condizioni del film lacrimale, scarso o quasi assente e privo anche di sostanze "nutritive" e dotate di attività antinfiammatoria, impediscono la normale riepitelizzazione e determinano la cronicizzazione delle lesioni.

I sintomi soggettivi sono rappresentati da bruciore, talvolta con prurito e più raramente con sensazione di "occhio bagnato" non accompagnato da epifora, difficoltà a chiudere gli occhi, visione appannata o comunque variabile, sensazione di corpo estraneo, di "sassolini negli occhi" o di "sabbia", dolore oculare in toto e fotofobia anche molto intensa, oltre a sensazione di stanchezza oculare.

I segni clinici si evidenziano a carico della congiuntiva e della cornea. La prima appare iperemica, soprattutto nelle zone esposte; sono presenti depositi di mucina nei menischi lacrimali e, nei casi più severi, si osservano chemosi e segni di cheratinizzazione. I segni corneali possono essere distinti in iniziali con sofferenza epiteliale e cheratite filamentosa, o tardivi con infiltrati stromali, ulcere marginali, "melting" e neovascolarizzazione (3, 4).

La terapia sostitutiva delle manifestazioni oculari si basa sull'uso topico di lacrime artificiali (5-8). I diversi prodotti in commercio sono costituiti da polimeri quali la carbossi-metilcellulosa, l'idrossi-metilcellulosa, il destrano, il polivinilalcol, il polietilenglycol e l'acido ialuronico sodico che aiutano a mantenere integro lo strato acquoso e nel contempo ne permettono la diffusione all'epitelio corneale e congiuntivale. Altri prodotti ampiamente utilizzati contengono acetilcisteina che a sua volta è in grado di promuovere la disgregazione delle molecole di mucina accumulate sotto forma di filamenti.

Ulteriori componenti delle lacrime artificiali includono preservanti (benzalconio cloruro, clorex-

dina), stabilizzanti (edetato disodico) e solubilizzanti (polisorbolo 90) che risultano spesso importanti poiché non raramente determinano irritazione oculare, specie nei pazienti con SS primitiva e impegno oculare severo (6, 8).

Solo alcune di queste preparazioni con sostituti lacrimali sono state valutate mediante trials clinici controllati (9-11).

Nella pratica clinica si osserva un'efficacia estremamente variabile da soggetto a soggetto. In generale, vengono consigliate soprattutto le lacrime artificiali meno viscosche che determinano un minor numero di disturbi soggettivi (es. annebbiamento della vista), ma che richiedono più frequenti applicazioni. È inoltre indicata l'applicazione periodica e costante di collirio, indipendentemente cioè dalla sintomatologia (6-8, 12).

Nonostante un utilizzo adeguato dei sostituti lacrimali, molti pazienti con SS riferiscono un controllo non ottimale della sintomatologia o ancor più spesso un numero di instillazioni estremamente frequente e di conseguenza assai sgradito (12). A ciò si aggiunga il costo sensibilmente elevato della terapia con lacrime artificiali, soprattutto quando sono necessarie numerose somministrazioni giornaliere.

Anche per tali ragioni, di recente, sono stati introdotti per la terapia della secchezza oculare i gel di carbomeri che, per la loro caratteristiche idrofiliche e mucomimetiche, oltre che per la maggior persistenza sulla superficie corneale, hanno dimostrato un'efficacia superiore e più prolungata rispetto alle lacrime artificiali tradizionali (13-15).

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità del Carbopol 974P gel oftalmico in un gruppo di pazienti con SS primaria nei quali era presente una KCS severa con risposta solo parziale alla terapia sostitutiva in atto.

MATERIALI E METODI

Sono stati esaminati 60 pazienti (120 occhi) affetti da SS primaria: 57 femmine e 3 maschi, di età compresa tra i 29 e i 73 anni (età media $52,5 \pm 12,0$) e con durata di malattia di $12,2 \pm 7,1$ anni.

La diagnosi di SS era stata posta prima dell'ingresso nello studio, da parte dello specialista reumatologo, in base ai criteri dell'European Community Study Group (16) e successivamente confermata, al momento dell'ingresso nello studio, secondo i nuovi criteri proposti dall'American-European Consensus Group (17).

Tutti i pazienti, all'ingresso nello studio, erano in terapia farmacologica stabilizzata da almeno 3 mesi con steroidi a basse dosi (40% dei casi) e/o DMARDs (clorochina, idrossiclorochina, methotrexate o ciclosporina) (56,7%) e/o pilocarpina orale (10%).

Inoltre, tutti i casi erano in trattamento con sostituti lacrimali; a sua volta la terapia topica risultava stabilizzata da circa 2 mesi ed è stata successivamente proseguita invariata per tutta la durata dell'osservazione.

Più specificamente, 47 pazienti (78,3%) utilizzavano colliri a base di ac. ialuronico, 7 (11,7%) erano trattati con idrossimetilcellulosa e 6 (10%) con povidone; i sostituti lacrimali erano associati, in 47 casi (78,3%), a collirio con acetilcisteina allo scopo di ridurre la secrezione mucosa.

Il trattamento con Carbopol è stato iniziato dopo la visita basale (T0) solo dopo aver stabilito che la risposta al trattamento topico risultava non soddisfacente. Più precisamente, il Carbopol è stato associato alla terapia sostitutiva già in atto quando il paziente riferiva una sintomatologia non adeguatamente controllata dal trattamento con lubrificanti e mucolitici (score dei sintomi ≥ 10 , range 0-30).

Tutti i pazienti sono stati successivamente rivalutati dopo 15 gg (T1) e dopo 3 mesi (T2).

Durante ciascuna visita ogni paziente è stato sottoposto all'esecuzione dei seguenti test lacrimali: Schirmer I, B.U.T. e colorazione al Rosa Bengala (18).

Il test di Schirmer I viene eseguito introducendo nel fornice congiuntivale, al terzo esterno, una strisciolina di carta bibula graduata in modo standard, che viene lasciata nel fornice per 5' ad occhi chiusi. Una volta rimossa si effettua la lettura, (in mm) su scala graduata, della porzione di striscia impregnata dalle lacrime che dà la misura della secrezione lacrimale basale e riflessa. Vengono considerate patologiche impregnazioni inferiori a 5 mm in 5'.

Il tempo di rottura del film lacrimale (Break Up Time - B.U.T.) viene eseguito introducendo una goccia di fluoresceina nel fornice congiuntivale ed osservando, alla luce blu cobalto della lampada a fessura, il tempo che intercorre tra l'ultimo ammiccamento e la formazione di aree scure sulla superficie della cornea. Un tempo di rottura del film lacrimale inferiore a 10 secondi viene considerato patologico.

Il Rosa Bengala è un colorante vitale che colora le cellule che hanno perso la protezione glicoproteica; colora inoltre il muco. Viene istillata una goccia di Rosa Bengala nel fornice e si effettua la valutazione del grado di colorabilità (secondo Van

Bijsterveld) dividendo la superficie oculare in 3 zone: la congiuntiva nasale, la congiuntiva temporale e la superficie della cornea. Per ogni zona si considera uno score da 0 a 3, per un totale massimo pari a 9 per ogni occhio esaminato.

Ad ogni visita è stata inoltre eseguita la valutazione clinica con lampada a fessura della superficie corneale, suddivisa nei settori superiore, medio e inferiore. Viene osservata la presenza di iperemia congiuntivale e valutata, mediante uno score da 0 (iperemia assente) a 3 (iperemia in tutti i settori congiuntivali), la presenza di aree fluo + (colorazione della superficie corneale con fluoresceina sodica) o fluo - sulla superficie corneale, di cheratite puntata superficiale nei settori inferiore, medio e superiore, di cheratite filamentosa (assente, lieve, moderata o severa), di infiltrati corneali e di ulcere corneali sterili.

Al termine della visita il paziente veniva invitato a compilare un questionario dei sintomi per la valutazione soggettiva di bruciore, prurito, secchezza, sensazione di corpo estraneo, fotofobia, rossore oculare, sensazione di "sabbia", dolore, secrezione mattutina e riduzione della acuità visiva. Ad ogni sintomo il paziente poteva attribuire il seguente punteggio: 0 assenza del sintomo, 1 sintomo lieve, 2 sintomo moderato, 3 sintomo severo. Il punteggio poteva quindi variare da 0 a 30.

Al termine della prima visita al paziente veniva prescritto Carbopol 974P 0.25% (Siccafluid® gel oftalmico, totalmente rimborsabile dal SSN con nota 83, limitatamente ai pazienti affetti da SS primaria o secondaria, con posologia variabile da 2 gtt a 3 gtt in ciascun occhio).

Al termine della terza visita (dopo 3 mesi di trattamento) ogni paziente è stato invitato ad esprimere un giudizio di efficacia globale sul nuovo farmaco usato, attraverso una scala analogica visiva (VAS paziente da 0 a 100), integrato dal giudizio di efficacia globale del medico oculista che aveva seguito i pazienti nel corso dei tre mesi, attraverso scala analogica (VAS medico da 0 a 100).

Per valutare le differenze ai 3 tempi considerati è stata utilizzata l'analisi della varianza per misure ripetute con test dei contrasti entro soggetti (SPSS per Windows®, versione 11.01).

RISULTATI

Durante lo studio l'associazione di Carbopol 974P alla terapia topica in atto ha comportato un progressivo miglioramento di tutti i test lacrimali, so-

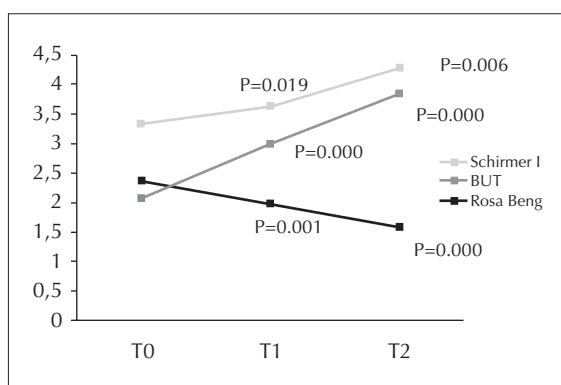


Figura 1 - Risultati dei test lacrimali durante tre mesi di trattamento con Carbopol 974P.

vrapponevole per entrambi gli occhi (Fig. 1) Tale miglioramento è risultato altamente significativo per i 3 test e per entrambi gli occhi ad iniziare dal controllo dopo 2 settimane (T1) ed ancora più significativo dopo 12 settimane (T2) (Fig. 1).

Da segnalare che a 3 mesi, la quantità e la qualità del film lacrimale sono ulteriormente migliorate rispetto al controllo a 2 settimane (Schirmer: $p=0,006$, B.U.T. $p=0,000$) e che contemporaneamente si è ridotto il grado della KCS secca (Rosa Bengala $p<0,001$).

Per quanto riguarda l'obiettività oculare, sono progressivamente migliorati tutti i parametri considerati (Tab. I). In particolare, si segnala che a T0 il 71,6% dei pazienti presentava aree fluo+ e che tale percentuale si è ridotta al 38,3% a T2. Ugual-

mente si è ridotta la percentuale di casi con cheratite puntata superficiale (dal 93,3% a T0 al 41,6% a T2) e quella con infiltrati ed ulcere corneali (dal 8,3% a nessun caso).

Inoltre, sono nettamente e progressivamente migliorati tutti i sintomi riferiti dai pazienti (Fig. 2). Lo score globale (range 0-30) è passato da $16,1\pm 7,3$ (T0) a $11,9\pm 6,6$ (T1) ($p<0,001$) e dopo 3 mesi (T2) a $6,7\pm 5,3$ ($p<0,001$).

Il grado globale di efficacia espresso dai pazienti, e valutato alla fine dello studio mediante VAS 0-100, è risultato elevato ($M\pm DS$: $74,8\pm 15,9$) e comunque sovrapponibile a quello espresso dall'oculista ($M\pm DS$: $76,6\pm 13,0$).

Da segnalare che in nessun caso il giudizio del paziente è risultato inferiore a 50 mm e che nel 53,3% dei casi era ≥ 80 mm.

Abbiamo infine estrapolato i dati relativi a 3 parametri, fra quelli valutati, che più direttamente riflettono la severità della KCS (18): test al Rosa Bengala, B.U.T. e questionario dei sintomi. Abbiamo stabilito per ciascuno di questi parametri la percentuale di miglioramento in ogni singolo paziente ed inoltre la percentuale di pazienti che ha ottenuto un miglioramento dei 3 parametri sopra riportati di almeno il 50%.

Dopo 3 mesi di trattamento il test Rosa Bengala risultava mediamente migliorato del 29,1%, il B.U.T. del 78,3% e i sintomi del 56,2%.

Un miglioramento di almeno il 50% è stato osservato, alla fine dello studio, nel 33,3% dei pazienti per il Rosa Bengala, nel 41,7% per il B.U.T. e nel

Tabella I - Variazioni dei segni clinici oculari dopo 2 settimane (T1) e 12 settimane (T2) di trattamento con Carbopol 974P in 60 casi con SS primitiva.

		T0		T1			T2			
		+	n°	-	+	n°	-	+	n°	-
AREE FLUO +/-	OD	43		17	36		24	23		37
	OS	43		17	36		24	24		36
CHERATITE PUNTATA	OD	56		4	41		19	23		37
	OS	56		4	41		19	25		35
INFILTRATI CORNEALI	OD	2		58	1		59	0		60
	OS	2		58	1		59	0		60
ULCERE CORNEALI	OD	2		58	1		59	0		60
	OS	3		57	2		58	0		60
		M	±	DS	M	±	DS	M	±	DS
IPEREMIA CONG. (score 0-3)	OD	0,78		0,72	0,48		0,60	0,28		0,56
	OS	0,78		0,72	0,48		0,60	0,28		0,56
CHERATITE FILAMENTOSA (score 0-3)	OD	1,27		1,06	0,98		1,02	0,88		0,83
	OS	1,27		1,06	1,15		1,04	0,88		0,83

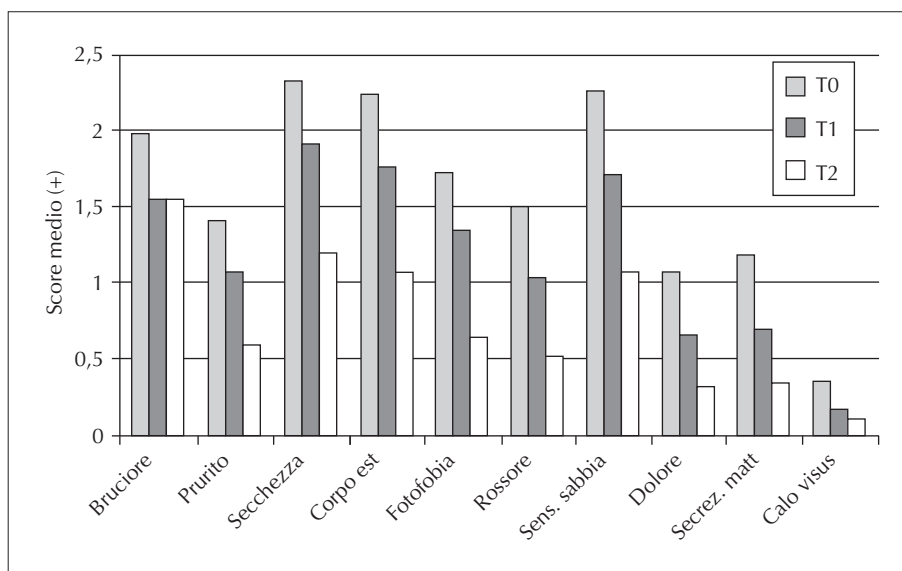


Figura 2 - Comportamento dei sintomi oculari dopo 2 settimane (T1) e 12 settimane (T2) di trattamento con Carbopol 974P.

60% dei casi relativamente allo score dei sintomi. Durante tutto lo studio nessun paziente ha riferito né bruciore oculare né annebbiamento visivo dopo instillazione del carbomero e in nessun caso è stato necessario sospendere la terapia con Carbopol.

DISCUSSIONE

Il nostro studio dimostra che Carbopol 974P gel oftalmico, instillato in 60 pazienti affetti da SS primitiva con KCS di grado da moderato a severo, è efficace quale valido sostituto lacrimale e possiede un'ottima tollerabilità locale.

In tutti i casi il Carbopol è stato associato alla terapia locale già in atto e stabilizzata da almeno 2 mesi. Il nostro studio è stato condotto in aperto, ma la severità dei sintomi e del quadro clinico dovuti alla KCS non rendeva possibile effettuare un adeguato "wash-out" precedente l'inizio del trattamento con il farmaco in studio. Per lo stesso motivo non abbiamo ritenuto opportuno utilizzare nei nostri casi una soluzione - placebo.

I pazienti con SS e KCS severa quasi sempre utilizzano anche spontaneamente associazioni di preparati di lacrime artificiali (12). In effetti, la lacrima artificiale "perfetta" non esiste e i preparati in commercio possono avere effetto o nutritivo o stabilizzante o diluente o correttivo della superficie corneale; tutte queste caratteristiche non possono ritrovarsi contemporaneamente associate in un unico prodotto (8).

Il nostro studio è il primo effettuato con carbome-

ri in una serie sufficientemente ampia di pazienti tutti affetti da SS primitiva, diagnosticata dallo specialista reumatologo in base a criteri internazionalmente accettati (12, 13).

Nei nostri casi il Carbopol si è dimostrato notevolmente efficace su tutti i parametri considerati, essendo stato in grado di migliorare significativamente e, fin dall'inizio della cura, la sintomatologia, il quadro clinico (l'obiettività oculare) e i test lacrimali.

Carbopol è inoltre risultato ben tollerato e ciò ci sembra particolarmente rilevante, soprattutto considerando che i pazienti con KCS in corso di SS presentano più spesso una compliance non ottimale e frequenti fenomeni di intolleranza ai conservanti contenuti nei prodotti in commercio (6, 12). Inoltre, al termine dello studio, alcuni pazienti hanno riferito una ridotta necessità soggettiva di instillazioni quotidiane dei colliri a base di acido ialuronico, povidone e idrossimetilcellulosa che erano alla base del trattamento locale all'inizio dello studio. Ciò induce a ritenere che casi con SS di più recente insorgenza o con KCS di grado lieve o moderato possano essere trattati "ab inizio" solo con Carbopol.

A tal riguardo sono comunque necessari studi controllati utilizzando possibilmente colliri placebo.

BIBLIOGRAFIA

1. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL, Klippel JH, Fauci AS. Sjogren's syndrome (Sicca syndrome): current issues. *Ann Intern Med* 1980; 92:212-26.

RIASSUNTO

Sono stati valutati 60 pazienti affetti da SS primitiva con cheratocongiuntivite secca di grado da moderato a severo tutti trattati con lubrificanti di superficie e in molti casi anche con acetilcisteina, a cui è stato associato trattamento con Carbopol 974P 0.25% gel oftalmico.

I pazienti sono stati seguiti per tre mesi con valutazioni dopo la prima visita (T0), a distanza di 15 giorni (T1) e di 3 mesi (T2).

Ogni paziente è stato sottoposto, durante ciascuna visita oculistica, a biomicroscopia del segmento anteriore, test lacrimali (Schirmer I, BUT e Rosa Bengala) e a un questionario sintomatologico (score: 0-30).

Dopo 3 mesi di trattamento si è osservato un significativo e rapido miglioramento dei test lacrimali, con notevole miglioramento anche del quadro clinico relativo alla superficie oculare e significativa riduzione dello score del questionario dei sintomi. In tutti i casi trattati Carbopol è risultato ben tollerato.

Il trattamento con Carbopol 974P, associato a quello con lacrime artificiali di tipo tradizionale, risulta efficace nei pazienti con SS primitiva e KCS severa.

Parole chiave - Carbopol 974P, lacrime artificiali, cheratocongiuntivite secca, Sindrome di Sjögren.

Key words - Carbopol 974P, artificial tears, keratoconjunctivitis sicca, Sjögren's syndrome.

2. Van Bijsterveld OP. Diagnosis and differential diagnosis of keratoconjunctivitis sicca associated with tear gland degeneration. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8 Suppl. 5:3-6.
3. Friedlander MH. Ocular manifestations of Sjögren's syndrome: keratoconjunctivitis sicca. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:591-608.
4. Foster HE, Gilroy JJ, Kelly CA, Howe J, Griffiths ID. The treatment of sicca features in Sjögren's syndrome: a clinical review. *Br J Rheumatol* 1994; 33:278-82.
5. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998; 17:584-9.
6. Gambari PF, Ostuni PA, Todesco S. Sindrome di Sjögren: la terapia. XXXII Congresso SIR Atti 92-5, 1995.
7. Fox RI, Tornwall J, Michelson P. Current issues in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11:364-71.
8. Gilbard JP. Dry eye: pharmacological approaches, effects, and progress. *CLAO J* 1996; 22:141-5.
9. Bron AJ, Daubas P, Siou-Mermet R, Trinquand C. Comparison of the efficacy and safety of two eye gels in the treatment of dry eyes: Lacrinorm and Viscotears. *Eye* 1998; 12:839-47.
10. Solomon A, Merin S. The effect of a new tear substitute containing glycerol and hyaluronate on keratoconjunctivitis sicca. *J Ocul Pharmacol Ther* 1998; 14:497-504.
11. Condon PI, McEwen CG, Wright M, Mackintosh G, Prescott RJ, McDonald C. Double blind, randomised, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc) in the treatment of dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:1121-4.
12. Swanson M. Compliance with and typical usage of artificial tears in dry eye conditions. *J Am Optom Assoc* 1998; 69:649-55.
13. Marner K, Mooller PM, Dillon M, Rask-Pedersen E. Viscous carbomer eye drops in patients with dry eyes. Efficacy and safety. A randomized, open, cross-over, multicentre study. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74:249-52.
14. Sullivan LJ, McCurrach F, Lee S, Taylor HR, Rolando M, Marechal-Courtois C. Efficacy and safety of 0.3% carbomer gel compared to placebo in patients with moderate-to-severe dry eye syndrome. *Ophthalmology* 1997; 104:1402-8.
15. Pouliquen P. Carbomer gels in the treatment of dry eye. *J Fr Ophthalmol* 1999; 22:903-13.
16. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36:340-7.
17. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:554-8.
18. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, Kell H, Garcia CG, Felix C, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998; 17:38-56.