

Zdravljenje glavkoma in suho oko

Glaucoma therapy and dry eye

Barbara Cvenkel

Očesna klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Grablovičeva 46,
1000 Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

izr. prof. Barbara Cvenkel,
dr. med.
e: barbara.cvenkel@
gmail.com

Ključne besede:

antiglavkomska terapija;
glavkom; konzervansi;
očesna površina; suho
oko

Key words:

anti-glaucoma therapy;
dry eye; glaucoma;
ocular surface;
preservatives

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016;
85: 257–63

Prispelo: 20. apr. 2016,
Sprejeto: 12. maj 2016

Izvleček

Prevalenca suhega očesa (SO) je večja pri bolnikih z glavkomom kot pri starostno primerljivi populaciji brez glavkoma. Klinična slika SO je med posamezniki različno izražena in lahko pomembno poslabša kakovost življenja. Nastanek in poslabšanje SO povzročijo konzervansi v očesnih kapljicah, ki imajo toksičen in vnetni učinek, sama aktivna učinkovina in pomožne, farmakološko neaktivne snovi ali ekscipienti. Največkrat se spremembe očesne površine kažejo kot površinski punktatni keratitis, nestabilnost solznega filma in alergijske reakcije. Bolniki so kljub prisotni okvari očesne površine pogosto brez simptomov. Vzrok za razhajanje med simptomi in znaki SO je deloma posledica zmanjšane občutljivosti roženice zaradi nevrotoksičnosti konzervansa benzalkonijevega klorida (BAK). Zato je pomembno, da pred in med zdravljenjem z antiglavkorskimi kapljicami pregledamo očesno površino in opravimo diagnostične teste SO tudi pri bolnikih brez simptomov. Antiglavkorsko zdravljenje brez BAK in/ali brez konzervansov je na mestu pri hujših oblikah SO in alergiji na konzervanse, priporočljivo je pri zmerno hudi obliki SO, blefaritisu, bolnikih s simptomi, pred filtra-cijsko operacijo za zmanjšanje vnetja pred posegom, pri tistih s fluoresceinskim barvanjem roženice 2. stopnje po Oxfordovi shemi in s skrajšanim razpolovnim časom solz.

Abstract

Patients with glaucoma have an increased prevalence of dry eye (DE) compared to age-matched population without glaucoma. Clinical presentation of DE varies among individuals and may significantly reduce quality of life. The onset and deterioration of DE is caused by the toxic-inflammatory effects of preservatives in eye drops, active substance itself, and added, pharmacologically inactive substances or excipients. Ocular surface changes most frequently include superficial punctate keratitis, tear film instability, and allergic reactions. Despite the lack of symptoms, clinical signs may indicate ocular surface damage. The discordance between signs and symptoms is partly caused by decreased corneal sensitivity induced by neurotoxicity of the preservative benzalkonium chloride (BAK). Therefore, it is also important to evaluate ocular surface before initiating glaucoma therapy and during follow-up in asymptomatic patients. A preservative-free and/or BAK-free therapy is indicated in patients with severe DE and allergy to preservatives, and recommended in patients with DE of moderate severity, blepharitis, in symptomatic patients, before filtering surgery to reduce pre-operative inflammation, in those with moderate fluorescein staining of grade 2 according to Oxford scheme, and reduced tear film break-up time.

Uvod

Suho oko (SO) je bolezen očesne površine in solznega filma z značilnimi simptomi, motnjami vida in nestabilnim solznim filmom, kar lahko povzroči okvaro očesne površine. SO spremlja povečana osmolarnost solz in vnetje očesne površine.¹ Je med najpogostejšimi vzroki za obisk očesnega zdravnika in pomembno zmanjša kakovost življenja. Prevalenca SO pri odrasli populaciji

znaša 6–34 %, pri bolnikih z glavkomom in očesno hipertenzijo primerljive starosti pa kar 59 %.^{2,3} Vzroki za povečano pogostost SO pri glavkomskih bolnikih so: starost, dolgotrajno zdravljenje s kapljicami, ki vsebujejo konzervans, glavkomske operacije in pridružene bolezni ter sistemsko zdravljenje (npr. parkinsonizem, jemanje antiholinergičnih zdravil).

1. Vpliv antiglavkomskih zdravil s konzervansi

1.1. Konzervans benzalkonijev klorid

Najpogostejši konzervans v očesnih kapljicah je benzalkonijev klorid (BAK) – kvarterna amonijeva spojina, ki deluje baktericidno in po odprtju stekleničke prepreči bakterijsko kontaminacijo. Zaradi svojega detergentskega učinka poškoduje hidrofobno roženično pregrado

in poveča prehajanje aktivne učinkovine v oko. BAK se dolgo zadržuje in kopiči v tkivih. Njegovo prisotnost na očesni površini so izmerili še 168 ur po kapanju 1 kapljice (30 µl) 0,001 % BAK.⁴ BAK ima v koncentraciji, ki jih vsebujejo očesne kapljice (0,0040–0,025 %) citotoksični in vnetni učinek na očesno površino, ki se kaže z večjim izražanjem vnetnih označevalcev, povečano apoptozo, zmanjšanjem števila čašastih celic in metaplastičnimi spremembami epitelnih celic veznice in roženice.⁴ Pri bolnikih s kroničnim antiglavkomskim zdravljenjem s konzervansi so ugotovili zmanjšano gostoto subbazalnih živcev v roženici, nevrotoksičnost BAK v koncentracijah 0,001 % pa so potrdili na roženicah živalskega modela.^{5,6} Topična terapija z očesnimi kapljicami s konzervansi povzroči morfološke in vnetne spremembe korneoskleralnega limbusa, ki prispevajo k SO pri glavkomskih bolnikih.⁷ BAK

Tabela 1: Temeljna in dodatna merila za diagnozo hude oblike SO v klinični praksi.³⁴

Temeljna merila			
Diagnostični test		Določitev	Huda oblika SO
Fluoresceinsko barvanje roženice	Barvanje, povezano z okvaro epitela	Uporaba npr. Oxford-ove sheme	3. stopnja ali več (Oxford)
Schirmerjev test	Meritev maksimalnega izločanja solz brez anestetika	Omočenje filter papirčka v mm	< 3 mm
Poslabšanje vida	Vsaka sprememba solznega filma poslabša vid	Da/ne	Da
Filamentozni keratitis	Degenerirane epitelne celice in mukus, pritrjen na roženico	Da/ne	Da
Bolezen meibomovih žlez/blefaritis	Kronično vnetje vek	Da/ne	Da, večje vnetje
Blefarospazem	Sekundarno zaradi draženje očesa, znak hude oblike SO	Da/ne	Da
Dodatna merila			
Diagnostični test		Določitev	Huda oblika SO
Razpolovni čas solz break-up time (TBUT)	Nestabilen solzni film, glavni mehanizem za nastanek in slabšanje SO.	Čas do razpada solznega filma	< 3 sekunde
Neodzivnost na standardno zdravljenje	Neodzivnost lahko kaže na bolj hudo obliko SO, prisotnost vnetja.	“Standardno” zdravljenje ni predpisano	

je pri novo zdravljenih osebah povzročil vnetje v sprednjem prekatu.⁸ Pri dolgotrajni topični terapiji se BAK kopiči v očesnih strukturah. Na živalskem modelu so po 5-mesečnem kapanju 0,01 % BAK dokazali ne le kopičenje BAK na očesni površini, temveč tudi v trabekulumu in vidnem živcu, z vnetno infiltracijo tkiva in aktivacijo glia celic.⁹

1.2. Drugi konzervansi v antiglavkomaških kapljicah

Polikvaternium-1 (Polikvad® PQ) je konzervans v travoprostu in fiksni kombinaciji travoprost/timolol. PQ spada v skupino kvarternih amonijevih spojin, njegova molekula je 25-krat daljša kot molekula BAK in nima detergentskega učinka. Raziskave so pokazale, da so okvare očesne površine po kapanju travoprostu s PQ manjše kot pri travoprostu z BAK, zato ga bolniki bolje prenašajo.^{10,11} Nasprotno, pa druge raziskave niso potrdile manjšega toksičnega in vnetnega učinka PQ v primerjavi z BAK.^{12,13}

Benzododecinium bromid ima prav tako kot BAK detergentski učinek in se uvršča v skupino kvarternih amonijevih spojin. Vsebuje ga timolol gel/raztopina (Timoptic XE®) v koncentraciji 0,012 %.¹⁴

1.3. Pomožne snovi ali ekscipienti

Ekscipienti so pomožne, farmakološko neaktivne snovi, ki imajo v očesnih kapljicah različno vlogo: kot pufri, antioksidanti, za povečanje topnosti in boljšega prehajanja aktivne učinkovine v oko. Analiza glavkomaških kapljic je pokazala, da so med njimi velike razlike v vsebnosti prostih radikalov in v pH.¹⁵ Prosti radikali povečajo oksidativni stres neodvisno od konzervansa in poškodujejo očesno površino in so skupaj

z nefiziološkim pH-jem raztopine vzrok za slabo prenašanje kapljic. Generična zdravila vsebujejo druge pomožne snovi kot originatorji, zato smernice Evropskega glavkomaškega združenja opozarjajo, da je po zamenjavi originatorja z generikom potrebno bolj skrbno spremljati glavkomaške bolnike. Ekscipienti lahko povzročijo enako okvaro očesne površine kot konzervansi. To so in vitro ugotovili za makrogolglicerol hidrosistearat 40 (MGHS40), ki je v generiku latanoprostu (Monopost®, Thea) v 1000-krat večji koncentraciji kot v drugih kapljicah (originatorji) zaradi izboljšanja vodotopnosti latanoprostu.¹⁶

2. Suho oko pri glavkomaških bolnikih

Klinična slika SO je različna, povzročijo jo lahko konzervansi, aktivna učinkovina in ekscipienti. Bolj ogroženi za nastanek SO so tisti bolniki, ki imajo večje število kapljic, tisti z dolgotrajnim zdravljenjem in večjo izpostavljenostjo očesne površine BAK.¹⁷ Simptomi SO so: pečenje, skelenje, občutek tujka v očesu, srbenje, solzenje, fotofobija in meglen vid po nanosu kapljic. Za ovrednotenje simptomov in težav pri dnevnih aktivnostih se je uveljavil vprašalnik OSDI (*angl.* Ocular Surface Diseases Index Questionnaire), ki točkuje odgovore glede na pogostnost simptomov in razvrsti SO v blago, srednje hudo in hudo obliko.¹⁸ Najpogostejše spremembe očesne površine so površinski punktatni keratitis (SPK), nestabilnost solznega filma in alergične reakcije.

2.1. Površinski punktatni keratitis (SPK)






Prevalenca SPK pri bolnikih, ki kapajo kapljice s konzervansi, je 19–54 % in je

statistično značilno večja kot pri bolnikih, ki jemljejo kapljice brez konzervansa ali brez BAK.^{19,20} SPK lahko vključuje fine ali bolj grobe pikčaste okvare epitela roženice, ki jih najbolje prikažemo s fluoresceinskim barvilom. Stopnjo epitelne okvare lahko ocenimo s standardiziranimi klasifikacijami npr. z Oxfordsko shemo (Slika 1).²¹ Filamentozni keratitis je redkejši in je značilen za bolj napredovalo obliko SO. Nitaste spremembe, ki so pritrjene na očesno površino, so sestavljene iz degeneriranih, odmrlih epitelnih celic in mukusa.

2.2. Nestabilnost solznega filma

Topično antiglavkomsko zdravljenje zmanjša izločanje solz, število čašastih celic, povzroči vnetje in spremeni morfologijo in delovanje meibomovih žlez. Te spremembe povzročijo nestabilen solzni film, ki ga določamo z razpolovnim časom solz (*angl.* tear film break-up time, TBUT). Po jemanju fluoresceina določimo čas med zadnjim mežikanjem in pojavom prve temne lise v kobaltem modrem filtru (razpoka solznega filma). Vrednosti TBUT, krajše kot 10 sekund, nakazujejo nestabilen solzni film.

Slika 1: Oxfordova shema za oceno okvare očesne površine pri SO.²¹

PANEL	Grade	Criteria
	0	Equal to or less than panel A
	I	Equal to or less than panel B, greater than A
	II	Equal to or less than panel C, greater than B
	III	Equal to or less than panel D, greater than C
	IV	Equal to or less than panel E, greater than D
>E	V	Greater than panel E

Schirmerjev test brez anestetika meri refleksno in bazalno (maksimalno) izločanje solz. Test ima slabo specifičnost in občutljivost pri glavkomskih bolnikih zaradi zmanjšane občutljivosti roženice in veznice.

Disfunkcija meibomovih žlez prispeva k nestabilnemu solznemu filmu. Kronično topično zdravljenje povzroči spremembe na robu vek (neraven rob, kongestija, zamašena izvodila meibomovih žlez), izgubo meibomovih žlez in po kakovosti spremenjen sebum.²²

Hiperosmolarnost solz igra pomembno vlogo pri okvari očesne površine in je občutljiv kazalec stopnje resnosti SO.²³ Zaradi stroškov nabave instrumenta za merjenje osmolarnosti solz (TearLab, San Diego, Kalifornija, ZDA) se preiskava v klinični praksi malo uporablja. Pri bolnikih, ki so jemali več vrst kapljic s konzervansi, so izmerili večjo osmolarnost solz, nasprotno pa je zamenjava latanoprostu z BAK s tafluprostom brez konzervansa znižala osmolarnost solz.^{24,25}

2.3. Alergične reakcije

Nastanejo zaradi aktivne učinkovine, ekscipientov in konzervansov. Največkrat so prisotne spremembe veznice in kože vek, ki se pojavijo takoj po uvedbi zdravljenja (tip I alergične reakcije) ali po več mesecih zdravljenja (tip IV alergične reakcije). Klinična slika je različna. Kaže se kot periorbitalni dermatitis, konjunktivitis vse do težje prepoznavnega blefaritisa.^{4,26} Alergične reakcije na prostaglandinske analoge so redke, kontaktni dermatitis je pogostejši po terapiji z dorzolamidom in beta blokatorjem.²⁶ Najpogostejše alergične reakcije, kontaktni dermatitis in folikularni konjunktivitis so opisani za brimonidin.²⁷ Pseudopemfigoidna reakcija z brazgotinjenjem veznice je redka. Opisana je bila

pri sočasnem kapanju več vrst kapljic na dan.²⁸

2.4. Suho oko po trabekulektomiji

Po trabekulektomiji z delujočo filtracijsko blazinico imajo bolniki pogosto simptome SO. Nekatere filtracijske blazinice se postopno povečajo in zvišajo, zato lahko povzročajo težave, kot so bolečina, skelenje in pečenje. Čeprav ti bolniki ne kapajo antiglavkomskih zdravil, imajo več povrhnjih okvar epitela (SPK) in skrajšan TBUT kot kontrolna skupina.²⁹ Ugotovili so, da imajo bolniki s kroničnim antiglavkomskim zdravljenjem in po funkcionalni trabekulektomiji več simptomov SO, skrajšan TBUT in višjo osmolarnost solz v primerjavi s kontrolno skupino.³⁰ Morda uporaba mitomicina C in 5-flourouracila pri trabekulektomiji poškoduje matične limbalne celice in na ta način prispeva k SO.³¹

3. Korelacija med simptomi in znaki suhega očesa

Bolniki, ki kapajo več kapljic na dan, imajo večjo okvaro roženičnega epitela in krajši TBUT.^{32,33} Vendar je korelacija med simptomi in znaki SO slaba. Le 11 % bolnikov s simptomi SO, opredeljenimi z OSDI je imelo vse 3 klinične teste (TBUT, Schirmerjev test in barvanje z lizamin zelenim barvilom) patološke.³ Vzrok za slabo povezanost med simptomi in znaki SO je hipostezija roženice zaradi nevrotoksičnosti BAK. Zato je pomembno, da kljub odsotnim simptomom pri glavkomskih bolnikih vedno pregledamo očesno površino in ocenimo stopnjo SO. Praktični algoritem priporoča temeljna in dodatna merila za opredelitev hude oblike SO, ki so prikazana v Tabeli 1.³⁴ Za hudo obliko SO so značilni simptomi (OSDI enak ali večji kot 33) in fluoresceinsko barvanje 3. stopnje ali več po Oxfordovi shemi. Kadar imajo bolniki manj simptomov (OSDI manj kot 33) zaradi hipostezije roženice in fluoresceinsko barvanje 3. stopnje ter še 1 dodatno merilo (npr. TBUT) gre za hudo obliko SO.

pnje ali več po Oxfordovi shemi. Kadar imajo bolniki manj simptomov (OSDI manj kot 33) zaradi hipostezije roženice in fluoresceinsko barvanje 3. stopnje ter še 1 dodatno merilo (npr. TBUT) gre za hudo obliko SO.

4. Kdaj in komu kapljice brez konzervansa ali brez BAK

Kakovost življenja je povezana s povprečnim odklonom (MD) vidnega polja boljšega očesa in se pomembno zmanjša pri zmernem do hudem izpadu vidnega polja na boljšem očesu. Če pa ima bolnik še SO, je vpliv SO na kakovost življenja primerljiv poslabšanju MD za 10 dB.³⁵ V raziskavah so potrdili, da se simptomi in znaki SO zmanjšajo, če zamenjamo kapljice s konzervansom s kapljicami brez konzervansa.^{36,37}

Kapljice brez konzervansa ali brez BAK so absolutno potrebne pri hudi obliki SO (3. stopnja ali več po Oxfordovi shemi), pri alergiji na konzervanse, atopičnem dermatitisu ali rozaceji. Priporočljive pa so pri bolnikih s simptomi, blefaritisu, pred glavkomskimi operacijami za zmanjšanje vnetja pred posegom, srednje hudi obliki SO, pri barvanju s fluoresceinom (2. stopnja po Oxfordu) in pri patološkem TBUT.

Zaključki

Prevalenca SO je večja pri glavkomskih bolnikih. K temu prispeva kronično antiglavkomsko zdravljenje s konzervansi, ki imajo toksično-vnetni učinek na očesno površino. Zato bolnikom predpišemo čim manjše število učinkovitih zdravil. Kadar je za zadovoljivo znižanje očesnega tlaka potrebno več učinkovin, s fiksnimi kombinacijami zmanjšamo izpostavljenost BAK. Tudi druge dodane snovi (ekscipienti) imajo lahko konzervansu podobne škodljive

učinke, ki so manj raziskani. Zaradi šibke povezanosti med simptomi in znaki SO, so pri glavkomskih bolnikih dia-

gnostični testi (fluoresceinsko barvanje in TBUT) ključni za opredelitev stopnje SO.

Literatura

1. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007; 5(2): 75–92.
2. Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN, Pepose JS, Baudouin C, Geerling G, et al. Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications. *Ocul Surf.* 2014; 12(2 Suppl):S1–31.
3. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2008; 17(5): 350–5.
4. Baudouin C, Labbe 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.
5. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, Traversi C, Mitica V, Malandrini A, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147(4): 725–35 e1.
6. Sarkar J, Chaudhary S, Namavari A, Ozturk O, Chang JH, Yco L, et al. Corneal neurotoxicity due to topical benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(4): 1792–802.
7. Mastropasqua R, Agnifili L, Fasanella V, Curcio C, Brescia L, Lanzini M, et al. Corneal scleral limbus in glaucoma patients: in vivo confocal microscopy and immunocytological study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(3): 2050–8.
8. Stevens AM, Kestelyn PA, De Bacquer D, Kestelyn PG. Benzalkonium chloride induces anterior chamber inflammation in previously untreated patients with ocular hypertension as measured by flare meter: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(3):e221–4.
9. Brignole-Baudouin F, Desbenoit N, Hamm G, Liang H, Both JP, Brunelle A, et al. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. *PLoS One.* 2012; 7(11):e50180.
10. Sezgin Akcay BI, Guney E, Bozkurt TK, Topal CS, Akkan JC, Unlu C. Effects of Polyquaternium- and Benzalkonium-Chloride-Preserved Travoprost on Ocular Surfaces: An Impression Cytology Study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014.
11. Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther.* 2010; 27(11): 837–45.
12. Marsovszky L, Resch MD, Visontai Z, Nemeth J. Confocal microscopy of epithelial and langerhans cells of the cornea in patients using travoprost drops containing two different preservatives. *Pathology oncology research : POR.* 2014; 20(3): 741–6.
13. Paimela T, Ryhanen T, Kauppinen A, Marttila L, Salminen A, Kaarniranta K. The preservative polyquaternium-1 increases cytotoxicity and NF- κ B linked inflammation in human corneal epithelial cells. *Mol Vis.* 2012; 18: 1189–96.
14. Aydin Kurna S, Acikgoz S, Altun A, Ozbay N, Sengor T, Olcaysu OO. The effects of topical antiglaucoma drugs as monotherapy on the ocular surface: a prospective study. *Journal of ophthalmology.* 2014; 2014: 460483.
15. Lockington D, Macdonald EC, Stewart P, Young D, Caslake M, Ramaesh K. Free radicals and the pH of topical glaucoma medications: a lifetime of ocular chemical injury? *Eye (Lond).* 2012; 26(5): 734–41.
16. Smedowski A, Paterno JJ, Toropainen E, Sinha D, Wylegala E, Kaarniranta 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(4): 175–84.
17. 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; 23(3): 296–302.
18. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118(5): 615–21.
19. Aihara M, Otani S, Kozaki J, Unoki K, Takeuchi M, Minami K, et al. Long-term Effect of BAK-free Travoprost on Ocular Surface and Intraocular Pressure in Glaucoma Patients After Transition From Latanoprost. *J Glaucoma.* 2012; 21(1): 60–4.
20. 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.
21. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007; 5(2): 108–52.
22. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, et al. Effects of long-term topical anti-glaucoma medications on meibomian glands. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250(8): 1181–5.
23. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(12): 6125–30.
24. Labbe 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.
25. Januleviciene I, Derkac I, Grybauskiene L, Paulauskaite R, Gromnickaite R, Kuzmiene L. Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6: 103–9.
 26. Baudouin C. Allergic reaction to topical eyedrops. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5(5): 459–63.
 27. Blondeau P, Rousseau JA. Allergic reactions to bromonidine in patients treated for glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2002; 37(1): 21–6.
 28. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology*. 2004; 111(1): 45–52.
 29. Neves Mendes CR, Hida RY, Kasahara N. Ocular surface changes in eyes with glaucoma filtering blebs. *Curr Eye Res*. 2012; 37(4): 309–11.
 30. Lee SY, Wong TT, Chua J, Boo C, Soh YF, Tong L. Effect of chronic anti-glaucoma medications and trabeculectomy on tear osmolarity. *Eye (Lond)*. 2013; 27(10): 1142–50.
 31. Lam J, Wong TT, Tong L. Ocular surface disease in posttrabeculectomy/mitomycin C patients. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 187–91.
 32. Mathews PM, Ramulu PY, Friedman DS, Utine CA, Akpek EK. Evaluation of ocular surface disease in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 2013; 120(11): 2241–8.
 33. Pflugfelder SC, Baudouin C. Challenges in the clinical measurement of ocular surface disease in glaucoma patients. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5: 1575–83.
 34. Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, Irkec M, Benitez Del Castillo J, et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol*. 2014; 30(7): 548–53.
 35. van Gestel A, Webers CA, Beckers HJ, van Dongen MC, Severens JL, Hendrikse F, et al. The relationship between visual field loss in glaucoma and health-related quality-of-life. *Eye (Lond)*. 2010; 24(12): 1759–69.
 36. 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; 17(3): 341–9.
 37. 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.