Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Zapobieganie i leczenie ciężkiego zapalenia rogówki w przebiegu zespołu suchego oka

Wytyczne postępowania klinicznego

Wytyczne zostały opracowane przez Polskie Towarzystwo Okulistyczne przy współpracy Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów.

© Copyright by Polskie Towarzystwo Okulistyczne 2019
© Copyright by Polskie Towarzystwo Reumatologiczne 2019
© Copyright by Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów 2019
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część poniższej publikacji nie może być kopiowana i przechowywana w jakimkolwiek systemie kopiowania danych, włączając fotokopie, kserokopie i inne, bez uprzedniej pisemnej zgody Uprawnionych. Prośby o możliwość wykorzystania materiałów zawartych w tej publikacji należy kierować do jednego z towarzystw naukowych, tzn. Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego lub Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów.

Wytyczne towarzystw naukowych (w tym niniejsze wytyczne) nie stanowią obowiązującego prawa i nie określają jedynego właściwego postępowania, a są jedynie wyrazem poglądów grupy ekspertów z danej dziedziny, które to poglądy odzwierciedlają aktualny stan wiedzy oparty na dostępnych wynikach badań naukowych.

Wytyczne nie zwalniają od osobistej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej w zakresie podejmowania właściwych decyzji dotyczących poszczególnych pacjentów.

Na każdej z osób praktykujących medycynę spoczywa osobista odpowiedzialność za stosowane metody lecznicze, których użycie powinno być oparte na gruntownej wiedzy i umiejętnościach praktycznych z zachowaniem niezbędnych warunków bezpieczeństwa własnego i pacjenta.

Czytelnik niniejszej publikacji jest zobowiązany do zapoznania się z aktualnymi wiadomościami na temat przedstawionych sposobów postępowania i farmakoterapii ze szczególnym uwzględnieniem informacji producentów na temat dawek, czasu i drogi podawania oraz efektów ubocznych stosowanych leków.

Wydawcy oraz redaktorzy niniejszego opracowania nie ponoszą odpowiedzialności za żadne szkody, które mogłyby być w jakikolwiek sposób związane z materiałem zawartym w tej publikacji.

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Autorzy:

Dr hab. n. med. Dariusz Dobrowolski, Kierownik Oddziału Okulistycznego z Pododdziałem Okulistyki Dziecięcej i Zespołem Zabiegowym

Prof. UM dr hab. n. med. Lidia Gil, Kierownik Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek, kierownik kliniki okulistyki Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego SPSK im. W. Orłowskiego

Prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło, Kierownik Katedry i Kliniki Okulistyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek, Kierownik Uniwersyteckiego Centrum Okulistyki i Onkologii w Katowicach

Dr n. med. Agnieszka Piekarska, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Dr n. med. Joanna Przeździecka-Dołyk, Katedra i Klinika Okulistyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Katedra Optyki i Fotoniki, Politechnika Wrocławska

Prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon, Kierownik Oddziału Klinicznego Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik, Kierownik Katedry i Kliniki Okulistyki Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie

Dr hab. n. med. Bożena Targońska-Stępniak, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Dr n. med. Monika Udziela, Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie

Prof. dr hab. n. med. Piotr Wiland, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Department of Rheumatology and Internal Diseases, Medical University, Wroclaw

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Spis treści

Zapobieganie i leczenie ciężkiego zapalenia rogówki w przebiegu zespołu suchego oka

Wytyczne postępowania klinicznego 1

Indeks skrótów 5

Streszczenie 7

1. Cel 9

2. Metodyka 10

3. Problem zdrowotny 12

3.1. Definicja 12

3.2. Etiologia i patogeneza 15

3.2.1. Zaburzenia powierzchni oka w przebiegu chorób reumatycznych i hematologicznych 19

3.3. Epidemiologia 23

3.4. Rozpoznawanie 24

3.5. Obciążenie chorobą 35

4. Omówienie opcji terapeutycznych 38

4.1. Miejscowe glikokortykosteroidy 39

4.2. Leczenie immunomodulujące (inne niż GKS) 40

4.2.1. Cyklosporyna 40

4.2.2. Takrolimus, sirolimus – leczenie miejscowe 43
4.2.3. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) 44
4.2.4. Leki biologiczne....45
4.2.5. Neuropeptydy....47
4.2.6. Fototerapia....48
4.3. Antagonista antygenu 1 (LFA-1) związanego z funkcją limfocytów – lifitegrast miejscowo 48
4.4. Antybiotyki (w tym antybiotyki makrolidowe)....49
4.5. Pozostałe 50
5. Zalecenia postępowania 51
5.1. Zalecenia postępowania a nasilenie objawów 57
5.2. Kluczowa rola wzajemnej współpracy lekarzy różnych specjalizacji 65
6. Załączniki 70
6.1. Strategia wyszukiwania w bazie Medline....70
6.2. Ocena OSS....71
7. Spis tabel 72
8. Spis rysunków 72
9. Bibliografia....73

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAO	ang. *American Academy of Ophthalmology* – Amerykańska Akademia Okulistyki
ADDE	ang. *aqueous deficient dry eye* – postać zespołu suchego oka związana z niedoborem warstwy wodnej
CFS	ang. *Corneal Fluorescein Staining* – barwienie rogówki fluoresceiną
CGRP	ang. *calcitonin gene-related peptide* – peptyd pochodny genu kalcytoniny
DHA	ang. *docosahexaenoic acid* – kwas dokozaheksaenowy
EMBT	ang. *European Society for Blood and Marrow Transplantation* – Europejskie Towarzystwo Przeszczepiania Krwi i Szpiku
EDE	ang. *evaporative dry eye* – postać zespołu suchego oka związana z nadmiernym parowaniem łez
EPA	ang. *eicosapentaenoic acid* – kwas eikozapentaenowy
ETA	etanercept
EULAR	ang. *European League Against Rheumatism* - Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi
FTBUT	ang. *fluorescein tear film break up time* – badanie czasu przerwania filmu łzowego z podaniem fluoresceiny
GKS	glikokortykosteroidy
GVHD	ang. *graft-versus-host disease* – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HIV	ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności
HLA-DR	ang. *human leucocyte antigen DR* – ludzki antygen leukocytarny DR
HSCT	ang. *hematopoietic stem cell transplantation* – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
ICAM-1	ang. *intercellular adhesion molecule 1* – cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1
ICOGCG	ang. *International Chronic Ocular GVHD Consensus Group* – międzynarodowa grupa konsensusowa do spraw przewlekłej, ocznej postaci GVHD
IFN	interferon
IL	interleukina
IL-1Ra	ang. *interleukin-1 receptor antagonist* – antagonista receptora interleukiny 1
INF	infliksymab
IPL	ang. *intense pulse light* – intensywne światło pulsacyjne
KCS	łac. *keratoconjunctivitis sicca* – suche zapalenie spojówki i rogówki
LFA-1	ang. *lymphocyte function-associated antigen-1* – antygen 1 związany z funkcją limfocytów

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Skrót	Rozwinięcie
LIPCOF	ang. *lid-parallel conjunctival folds* – fałdy spojówkowe równoległe do brzegu powieki
MAP	ang. *mitogen activated protein* – rodzaj kinaz aktywowanych mitogenami
MGD	ang. *meibomian gland dysfunction* – dysfunkcja gruczołów Meiboma
MMP	ang. *matrix metalloproteinases* – metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej
MSC	ang. *mesenchymal stem/stromal cells* – mezenchymalne komórki zrębu
NGF	ang. *nerve growth factor* – czynnik wzrostu nerwów
NIBUT	ang. *non invasive tear film break up time* – nieinwazyjne badanie czasu przerwania filmu łzowego
NIH	ang. *National Institutes of Health* – Narodowe Instytuty Zdrowia
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NPY	ang. *neuropeptide Y* – neuropeptyd Y
OSD	ang. *ocular surface disease* – zaburzenia powierzchni oka
OSDI	ang. *Ocular Surface Disease Index* – wskaźnik zaburzeń powierzchni oka
OSS	ang. *ocular staining score* – ocena zmian ocznych w systemie barwienia
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
RCT	ang. *randomised control trial* – randomizowane badanie kliniczne
RH-NGF	ang. *recombinant human nerve growth factor* – rekombinowany ludzki czynnik wzrostu nerwów
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
TBUT	ang. *tear film break-up time* – czas przerwania filmu łzowego
TFOS DEWS II	ang. *Tear Film and Ocular Surface Society's Dry Eye Workshop II* – Stowarzyszenie Filmu Łzowego i Powierzchni Oka, Międzynarodowe Warsztaty Dotyczące Zespołu Suchego Oka II
TNF	ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów
TrkA	ang. *tropomyosin receptor kinase A* – receptor kinazy A związanej z tropomiozyną
TRU	toczeń rumieniowaty układowy
TSG-6	ang. *tumor necrosis factor a-stimulated gene/protein-6* – gen/białko stymulowane czynnikiem martwicy nowotworów 6
TU	twardzina układowa
VIP	ang. *vasoactive intestinal peptide* – wazoaktywny peptyd jelitowy
ZS	zespół Sjögrena
ZSO	zespół suchego oka

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Streszczenie

Zespół suchego oka (ZSO) jest wieloczynnikową chorobą powierzchni oka charakteryzującą się utratą homeostazy filmu łzowego z towarzyszącymi objawami ocznymi. ZSO jest jedną z **najczęstszych przyczyn wizyt** chorych u lekarzy okulistów, jak również poszukiwania pomocy u innych specjalistów. Spośród objawów podmiotowych ZSO zgłaszanych przez chorego najczęściej wymienia się: pieczenie, uczucie dyskomfortu, świąd, zaburzenia widzenia (najczęściej pod postacią przejściowego zamazanego widzenia), podrażnienie, nadwrażliwość na światło. Objawy choroby przez każdego chorego mogą być opisywane inaczej, w związku z czym ZSO **często jest nieprawidłowo rozpoznawany**. Niewłaściwa diagnostyka może skutkować wdrożeniem nieodpowiedniego leczenia, a w konsekwencji progresją choroby i obniżeniem jakości życia chorych. Jest to **poważny problem**, gdyż choroba ta związana jest **z ryzykiem uszkodzenia narządu wzroku**. Dlatego też jedną z najważniejszych kwestii w przypadku ZSO jest wczesna i odpowiednia diagnostyka chorych. Zespół suchego oka w sposób znaczący wpływa na **wieloaspektowe pogorszenie jakości życia chorych**. Wpływ ten w przypadku choroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego porównuje się do wpływu wywieranego przez schorzenia wymagające dializy lub przez dławicę piersiową o ciężkim stopniu nasilenia.

ZSO jest istotnym oraz złożonym zaburzeniem czynnościowym, którego nie można opisać na podstawie jednego procesu czy objawu przedmiotowego lub podmiotowego. Co więcej **istnieje wiele czynników ryzyka ZSO** zarówno modyfikowalnych jak i niemodyfikowalnych. Schorzenia związane z ZSO o potwierdzonym z nim związku to przede wszystkim zespół Sjögrena (ZS) pierwotny i wtórny (związany m.in. z RZS) oraz choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych (HSCT).

Zespół suchego oka związany z ZS charakteryzuje się **cięższym nasileniem** niż w przebiegu idiopatycznego ZSO.

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

W większości przypadków chorych na GVHD zespół suchego oka rozwija się szybko po pojawieniu się pierwszych objawów i może doprowadzić do utraty wzroku. Badania wykazały obecność **stanu zapalnego o większym nasileniu** i **częstsze bliznowacenie** u chorych na ZSO związany z przewlekłym GVHD względem grupy, która nie chorowała na GVHD.

Mając na uwadze powyższe, zarówno diagnostyka jak i leczenie ZSO **stanowi wyzwanie dla lekarzy** prowadzących. Należy mieć jednocześnie na uwadze, iż występowanie ZSO związanego z ZS i GVHD wiąże się z koniecznością zachowania ostrożności co do doboru odpowiednich opcji terapeutycznych, dlatego tak ważna jest **współpraca** lekarza okulisty z lekarzami innych specjalności (w przypadku omawianych podgrup odpowiednio lekarza reumatologa oraz lekarza hematologa). **Poważne ograniczenie** stanowi fakt, że lekiem przeznaczonym do długotrwałej kontroli stanu zapalnego w rozpatrywanej populacji chorych jest cyklosporyna A, a obecnie chorzy w Polsce pozbawieni są dostępu do refundowanego leczenia cyklosporyną w postaci miejscowej.

W związku z powyższym zdecydowano, iż niezbędne jest stworzenie **interdyscyplinarnych** wytycznych leczenia zespołu suchego oka, opisujące algorytmy diagnostyczne i terapeutyczne leczenia zespołu suchego oka o różnym podłożu. W niniejszym dokumencie opisano zalecenia w zakresie diagnostyki i leczenia zespołu suchego oka zarówno w ujęciu ogólnym jak również w szczególnych subpopulacjach chorych.

1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie wytycznych zapobiegania progresji zespołu suchego oka do stopnia ciężkiego, zagrażającego trwałym obniżeniem najlepszej skorygowanej ostrości wzroku oraz jego leczenia.

Zespół suchego oka jest złożonym schorzeniem charakteryzującym się występowaniem stanu zapalnego oraz niestabilności i hiperosmolarności filmu łzowego, w przebiegu którego, w przypadku ciężkich jego postaci, może dojść do znaczących uszkodzeń struktur powierzchni oka oraz wystąpienia nieprawidłowości neurosensorycznych.

Zespół suchego oka należy do chorób, które znacząco obniżają jakość życia, ale których znaczenie społeczne jest trywializowane i często, ze względu na znaczące zróżnicowanie objawów, nieprawidłowo rozpoznawane. W sytuacji kiedy choroba występuje w nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego negatywne oddziaływanie na jakość życia jest porównywalne do wpływu, jaki wywierają schorzenia wymagające dializoterapii lub dławica piersiowa o ciężkim stopniu nasilenia. Co więcej, nieprawidłowo leczony ZSO może prowadzić do nieodwracalnych, poważnych uszkodzeń w obrębie oka i dalszego pogorszenia codziennego funkcjonowania chorego w społeczeństwie.

Problem zdrowotny dotyczy pacjentów aktywnych zawodowo, związana jest z tym częsta absencja w pracy lub konieczność przekwalifikowania (zmian kwalifikacji zawodowych) wraz ze wszystkimi konsekwencjami społecznymi i ekonomicznymi wynikającymi z opisanej sytuacji. Ze względu na wagę problemu klinicznego, jak również fakt, że dotyczy on pacjentów, u których rozpoznanie podstawowe stanowią choroby leczone przez specjalistów różnych dziedzin, zdecydowano, iż niezbędne jest stworzenie interdyscyplinarnych wytycznych leczenia zespołu suchego oka. W tym celu dzięki zaangażowaniu ekspertów Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów przygotowano wytyczne opisujące algorytmy diagnostyczne i terapeutyczne leczenia zespołu suchego oka o różnym podłożu.

2. Metodyka

Liczba doniesień naukowych dotyczących zespołu suchego oka w ostatnich latach znacząco wzrosła. W związku z tym przegląd literatury ukierunkowany na szczegółową analizę poszczególnych badań pierwotnych, w obliczu dostępu do aktualnych wytycznych kluczowych towarzystw naukowych opartych o przeglądy systematyczne, nie wydawał się uzasadniony. Zdecydowano natomiast, że wykonany zostanie przegląd systematyczny literatury mający na celu zidentyfikowanie najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych z całego świata. W tym celu przygotowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy związane z zespołem suchego oka, zespołem Sjögrena i GVHD[1] oraz zawierającą słowo kluczowe „wytyczne". W celu odnalezienia słów kluczowych stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* (szczegółową strategię wyszukiwania zamieszczono w załączniku). Okres objęty wyszukiwaniem obejmował ostanie 5 lat. Przeszukanie obejmowało zasoby bazy Medline (przez Pubmed), a dodatkowo ze względu na fakt, że nie wszystkie wytyczne są publikowane w czasopismach indeksowanych w bazach informacji medycznej lub publikowane są wyłącznie na stronach towarzystw naukowych, przeprowadzono przegląd zasobów Internetu, w tym stron organizacji tworzących wytyczne.

W wyniku analizy pełnych tekstów do niniejszego opracowania włączono 5 dokumentów opisujących wytyczne kliniczne, które spełniały kryteria selekcji oraz stanowiły najbardziej

[1] Zespół suchego oka charakteryzuje się potwierdzonym związkiem m.in. z chorobami reumatycznymi i zaburzeniami hematologicznymi. W tej grupie schorzeń wskazuje się głównie zespół Sjögrena pierwotny i wtórny (związany m.in. z RZS) oraz przeszczep komórek macierzystych szpiku (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi), dlatego w strategii wyszukiwania również uwzględniono te schorzenia

aktualne źródła danych oparte na dowodach naukowych, tj.: PTO[2] 2018, TFOS DEWS II[3], AAO[4] 2018 oraz EULAR[5] 2020 i EBMT[6] 2019.

Na ich podstawie, jak również na podstawie wiedzy i doświadczenia klinicznego ekspertów zaangażowanych w proces tworzenia wytycznych, opracowano dokument mogący stanowić podstawę algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego u chorych z ZSO, ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji chorych z ZS oraz oczną postacią GVHD.

[2] Polskie Towarzystwo Okulistyczne
[3] ang. *Tear Film and Ocular Surface Society's Dry Eye Workshop II* – Stowarzyszenie Filmu Łzowego i Powierzchni Oka, Międzynarodowe Warsztaty Dotyczące Zespołu Suchego Oka II
[4] ang. *American Academy of Ophthalmology* – Amerykańska Akademia Okulistyki
[5] ang. *European League Against Rheumatism* - Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi
[6] ang. *European Society for Blood and Marrow Transplantation* - Europejskie Towarzystwo Przeszczepiania Krwi i Szpiku

3. Problem zdrowotny

3.1. Definicja

Zaburzenia powierzchni oka stanowią szeroką kategorię obejmującą wiele schorzeń, z których część ściśle naśladuje lub maskuje objawy ZSO, a wiele spośród nich może współwystępować z ZSO [TFOS DEWS II Definition and Classification].

Ze względu na złożoność problemu należy przeprowadzić diagnostykę różnicową ZSO względem innych zaburzeń powierzchni oka wymagających innego rodzaju terapii. Jak wspomniano powyżej wiele zaburzeń powierzchni oka może współwystępować z ZSO, dlatego też niezbędne jest, aby postępowanie diagnostyczne było przeprowadzone w odpowiedniej kolejności [TFOS DEWS II Definition and Classification].

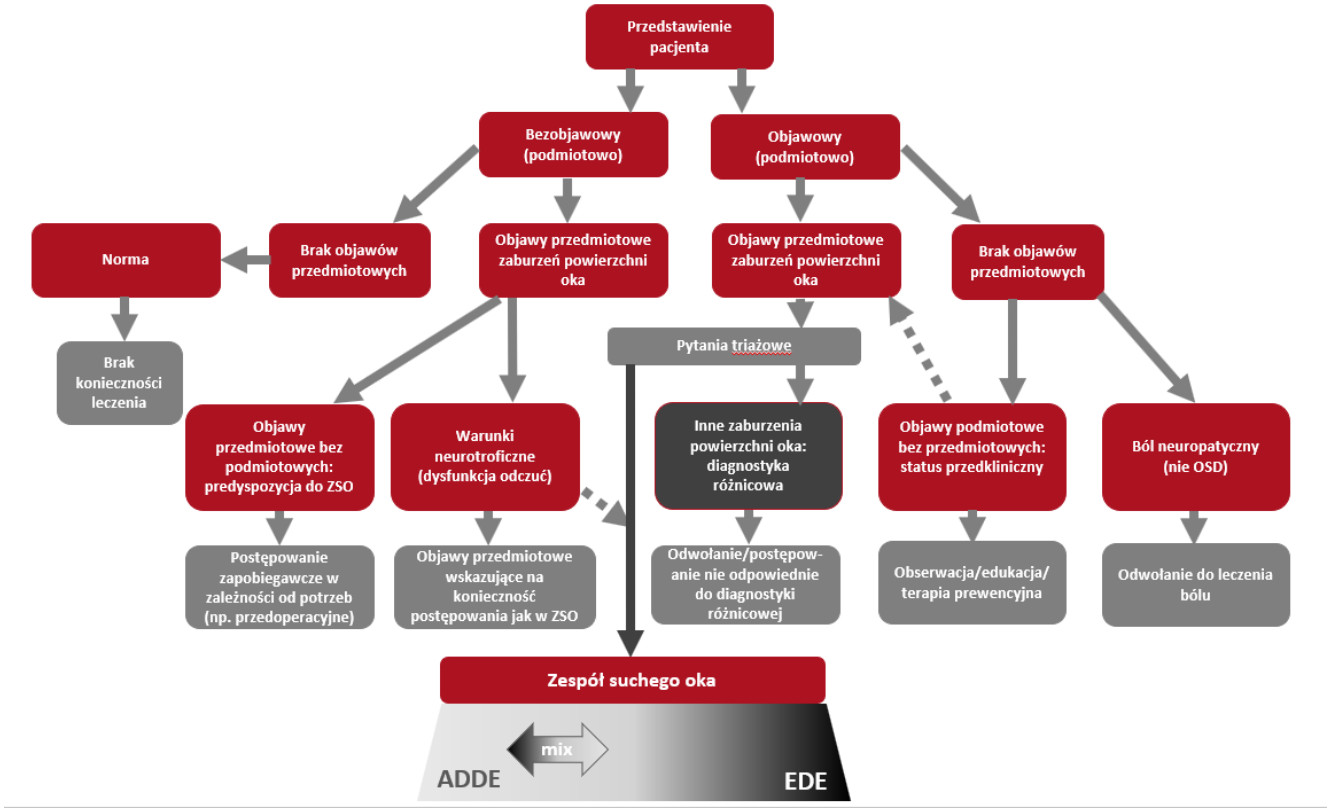
Ze względu na fakt, iż ZSO jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń powierzchni oka, stanowi on zasadniczy przedmiot niniejszego opracowania.

Zgodnie z szeroką definicją TFOS DEWS II ZSO jest wieloczynnikową chorobą powierzchni oka charakteryzującą się utratą homeostazy filmu łzowego z towarzyszącymi objawami ocznymi, w etiologii której istotną rolę odgrywają takie czynniki jak niestabilność i hiperosmolarność filmu łzowego, stan zapalny i uszkodzenie struktur powierzchni oka oraz nieprawidłowości neurosensoryczne [TFOS DEWS II Definition and Classification, PTO 2018].

Na schemacie poniżej przedstawiono klasyfikację ZSO zobrazowaną w postaci algorytmu decyzji klinicznych niezbędnych do podjęcia. Istotnym jest, że w ocenie zwraca się uwagę zarówno na objawy podmiotowe, jak i przedmiotowe.

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Rysunek 1
Klasyfikacja ZSO – algorytm decyzji klinicznych



Źródło: *TFOS DEWS II Definition and Classification*

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Zgodnie z przedstawioną powyżej klasyfikacją (jej dolna część), opartą na etiologii zaburzeń, które mogą być przeważające lub często współistnieją, można wyróżnić:

- postać ZSO związaną z niedoborem warstwy wodnej (ang. *aqueous deficient dry eye*, ADDE), która jest wynikiem zaburzeń czynności gruczołu łzowego;
- postać ZSO związaną z nadmiernym parowaniem łez (ang. *evaporative dry eye*, EDE), której przyczyny są związane z powiekami (dysfunkcją gruczołów Meiboma [MGD] lub zaburzeniami mrugania);
- postać mieszaną [TFOS DEWS II Definition and Classification, PTO 2018].

Dane epidemiologiczne i kliniczne sugerują, że częściej występuje postać EDE (większy obszar na schemacie powyżej). Odzwierciedleniem tego jest fakt, że w badaniach klinicznych i populacyjnych jako wiodącą przyczynę ZSO wskazuje się MGD, która stanowi jedną z głównych przyczyn postaci EDE [TFOS DEWS II Definition and Classification].

Możliwe jest występowanie postaci ADDE bez widocznych objawów EDE i odwrotnie, jednak z czasem zwiększa się prawdopodobieństwo, że zarówno cechy ADDE, jak i EDE będą bardziej widoczne [TFOS DEWS II Definition and Classification].

Chorzy najczęściej decydują się na wizytę u specjalisty z powodu występowania niepokojących objawów, m.in. bólu, dyskomfortu, pieczenia lub zamglonego widzenia. Należy zaznaczyć, że nasilenie objawów podmiotowych nie zawsze odpowiada stopniowi zaawansowania zaburzeń powierzchni oka uwidocznionych w badaniu klinicznym. Niekiedy w bardziej zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do osłabienia czucia rogówkowego i chory może zgłaszać mniejsze dolegliwości niż na to wskazuje jego stan kliniczny [Ambroziak 2014].

Zespół suchego oka związany z ZS charakteryzuje się cięższym nasileniem niż w przebiegu idiopatycznego ZSO. Wobec tego większe nasilenie objawów i bardziej nasilony stan zapalny lub trudność w osiągnięciu kontroli ZSO powinno wzbudzić czujność lekarza i skłonić do zadania pytań o współwystępowanie m.in. suchości ust czy zapalenia stawów [Foulks 2015].

U chorych z przewlekłą postacią GVHD po transplantacji komórek krwiotwórczych zespół suchego oka jest jednym z głównych powikłań. W większości przypadków ZSO rozwija się

szybko po pojawieniu się pierwszych objawów i może doprowadzić do utraty wzroku. W badaniach wykazano stan zapalny o ciężkim nasileniu i rozległe bliznowacenie u chorych na ZSO związanym z przewlekłym GVHD względem grupy, która nie chorowała na GVHD [Ogawa 2018]. W przewlekłej GVHD postać oczna częściej rozwija się i manifestuje się cięższym przebiegiem niż w ostrej GVHD [Nassiri 2013].

Szczegółowy algorytm postępowania prowadzący do rozpoznania ZSO, określenia stopnia nasilenia ZSO i MGD został przedstawiony w rozdziale 3.4.

3.2. Etiologia i patogeneza

Zespół suchego oka jest schorzeniem wieloczynnikowym, modyfikowanym środowiskowo, wykazującym wieloobjawowy charakter, który nieodłącznie związany jest z przewlekłym stanem zapalnym na powierzchni oka, pojawiającym się w odpowiedzi na zaburzenie jej homeostazy [TFOS DEWS II Definition and Classification]. Określenie „wieloczynnikowy" oznacza, że choroba ta jest istotnym oraz złożonym zaburzeniem czynnościowym, którego nie można opisać na podstawie jednego procesu czy objawu przedmiotowego lub podmiotowego [TFOS DEWS II Epidemiology].

Prawidłowa osmolarność filmu łzowego wynosi od 270 do 315 mOsm/L. Wartości odnotowane u chorych z ZSO mieszczą się w zakresie od 311 do 360 mOsm/L. Zwiększona osmolarność filmu łzowego to jeden z istotnych czynników związanych z zaburzeniami filmu łzowego. Na osmolarność wpływają następujące wewnętrzne i zewnętrzne czynniki: stopień uwodnienia ciała, charakter warstwy tłuszczowej filmu łzowego, częstotliwość mrugania oraz czynniki środowiskowe. Natomiast wydzielina gruczołów Meiboma chroni oko przed nadmiernym parowaniem filmu łzowego, dlatego gdy jakość wydzieliny jest nieprawidłowa lub jej ciągłość przerwana, parowanie łez jest większe oraz wrasta ich osmolarność [PTO 2018].

Jako najważniejszy mechanizm patogenezy ZSO uważa się przewlekły stan zapalny [Baudouin 2014]. Hiperosmolarność stymuluje komórki nabłonka powierzchni oka do wydzielania szeregu substancji, np. kinazy MAP, cytokin prozapalnych (Il-1 alfa, Il-1 beta), czynnika martwicy nowotworów (TNF-alfa) i proteazy (jak metaloproteinaza 9 (MMP-9)), które są przyczyną dalszego napływu komórek zapalnych w stukturach powierzchni oka. Komórki zapalne produkują kolejne mediatory zapalne, co

w konsekwencji prowadzi do apoptozy komórek nabłonka i komórek kubkowych, a także uszkodzenia nerwów rogówkowych (błędne koło ZSO). Opisane procesy skutkują nieprawidłowym nawilżeniem powierzchni oka oraz przerwaniem filmu łzowego, co z kolei wywołuje hiperosmolarność, zamykając błędne koło [PTO 2018].

Klasyfikację postaci ZSO z uwzględnieniem etiologii przedstawiono w rozdziale 3.1.

Przegląd istniejących danych ujawnia obszerną listę czynników ryzyka ZSO, ponieważ film łzowy i powierzchnia oka tworzą część zintegrowanej struktury, na której funkcjonowanie wpływa styl życia, ekspozycja na czynniki środowiskowe, występowanie chorób tkanki łącznej, chorób metabolicznych oraz proces ich leczenia, a także współistnienie chorób oczu [TFOS DEWS II Epidemiology]. Prawdopodobieństwo związku poszczególnych czynników ryzyka z ZSO zostało określona na podstawie dostępnych dowodów naukowych, dlatego wyróżnia się czynniki ryzyka potwierdzone, prawdopodobne i możliwe. Podział czynników na modyfikowalne oraz niemodyfikowalne wraz z siłą dowodów zostały przedstawione poniżej.

Tabela 1.
Niemodyfikowalne i modyfikowalne czynnika ryzyka zespołu suchego oka (ZSO)

Czynniki ryzyka	Potwierdzone*	Prawdopodobne**	Możliwe***
Niemodyfikowalne	• Wiek • Płeć żeńska • Rasa azjatycka • MGD • Choroby tkanki łącznej • Zespół Sjögrena	• Cukrzyca • Trądzik różowaty • Zakażenia wirusowe • Choroba tarczycy • Skrzydlik	• Hiszpańska narodowość • Menopauza • Trądzik • Sarkoidoza
Modyfikowalne	• Niedobór androgenów • Korzystanie z komputera • Noszenie soczewek kontaktowych • Hormonalna terapia zastępcza • Przeszczepienie komórek macierzystych szpiku • Niedobór witaminy A • Środowisko: zanieczyszczenie, niska wilgotność, wiatr • Leki: przeciwhistaminowe, przeciwdepresyjne,	• Niedobór nienasyconych kwasów tłuszczowych • Zabieg chirurgii refrakcyjnej • Alergiczne zapalenie spojówek • Leki: przeciwcholinergiczne, diuretyki, betablokery	• Palenie papierosów • Alkohol • Ciąża • Zakażenie nużeńcem • Iniekcje toksyny botulinowej • Doustna antykoncepcja • Leki: multiwitaminy

Czynniki ryzyka	Potwierdzone*	Prawdopodobne**	Możliwe***
	przeciwlękowe, izotretynoina		

*na podstawie spójnych wyników badań pochodzących z co najmniej jednego dobrze przeprowadzonego badania o odpowiedniej mocy, które zostało opublikowane w recenzowanym czasopiśmie wraz z wiarygodnym uzasadnieniem biologicznym i potwierdzeniem za pomocą badań podstawowych lub danych klinicznych
**na podstawie dowodów sugestywnych oznaczających niejednoznaczne informacje z publikacji recenzowanych lub niejednoznaczne/ograniczone informacje nieopublikowane lub opublikowane innym źródle niż w czasopismo recenzowane
***na podstawie sprzecznych informacji pochodzących z publikacji recenzowanych lub z niejednoznacznych informacji, które posiadają pewne podstawy racjonalnego uzasadnienia biologicznego
Źródło: *PTO 2018*, *TFOS DEWS II Epidemiology*

Wśród czynników ryzyka ZSO można wyróżnić także: przebyte operacje powiek i oczu, stosowanie leków przeciwarytmicznych, leków na chorobę Parkinsona, leków przeciwpsychotycznych, przeciwskurczowych, retinoidów, chemioterapii układowej oraz występowanie chorób układowych, w tym pierwotnej żółciowej marskości wątroby [Szaflik 2019, CAO 2014]. Pozostałe choroby układowe związane z ZSO zostały wymienione w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Schorzenia układowe związane z ZSO

Schorzenia układowe związane z suchym okiem
Zaburzenia autoimmunologiczne

• Pierwotny zespół Sjögrena;
• Wtórny zespół Sjögrena związany ze współistniejącymi autoimmunizacyjnymi chorobami układowymi:
  • reumatoidalnym zapaleniem stawów;
  • układowym toczniem rumieniowatym;
  • twardziną układową;
  • zapaleniem wielomięśniowym i zapaleniem skórno-mięśniowym;
  • pierwotną marskością żółciową;
• Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi;
• Reakcje immunologiczne po naświetlaniu głowy i szyi.

Choroby z naciekiem
• Chłoniak; • Amyloidoza; • Hemochromatoza; • Sarkoidoza.
Choroby zakaźne
• Zespół rozlanej, naciekowej limfadenopatii związanej z HIV; • Jaglica.
Neuropatie

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Schorzenia układowe związane z suchym okiem
• Stwardnienie rozsiane; • Neuropatie czaszkowe (porażenie Bella, zapalenie naczyń); • Choroba Parkinsona; • Choroba Alzheimera.
Zaburzenia endokrynne
• Niedobór androgenów.
Różne
• Rodzinna dysautonomia (zespół Rileya-Daya); • Wrodzony brak łez; • Hipohydrotyczna dysplazja ektodermalna; • Zespół Adiego; • Zespół Shy-Dragera (idiopatyczna dysfunkcja autonomiczna z nagłymi ortostatycznymi spadkami ciśnienia tętniczego krwi i zanikiem wieloukładowym).

Źródło: *Szaflik 2019*

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

3.2.1. Zaburzenia powierzchni oka w przebiegu chorób reumatycznych i hematologicznych

Najczęstszymi schorzeniami w przebiegu których może występować ZSO jest przede wszystkim ZS pierwotny i wtórny oraz GVHD po allogenicznym HSCT związku z tym w niniejszym dokumencie uwzględniono zagadnienia związane z tymi schorzeniami, biorąc pod uwagę złożony proces diagnostyczny oraz terapeutyczny, wymagający interdyscyplinarnego postepowania.

Choroby reumatyczne

Reumatyczne choroby autoimmunizacyjne to zapalne choroby ogólnoustrojowe (układowe) o podłożu autoimmunologicznym, manifestujące się nie tylko objawami stawowymi, ale także zajęciem narządów i tkanek spoza układu ruchu, w tym różnych struktur oka. Choroby z grupy autoagresji mogą wpływać niekorzystnie na narząd wzroku, bezpośrednio poprzez mechanizmy autoimmunologiczne, pośrednio poprzez mechanizmy naczyniowe (*vasculitis*, zakrzepica, nadciśnienie tętnicze) lub działania niekorzystne stosowanych leków (np. glikokortykosteroidów), co ostatecznie powoduje zmiany środowiska wewnątrz oka (*milieu interieur).* Zmiany zapalne struktur oka mogą być czułym markerem ciężkości choroby układowej; mogą poprzedzać zaostrzenie procesu immunologicznego w wielu układowych chorobach tkanki łącznej; objawy oczne mogą poprzedzać rozpoznanie reumatologiczne [Kemeny-Beke 2019]. Do najczęściej spotykanych zmian ocznych towarzyszących chorobom reumatycznym należą: ZSO, jak również zapalenie nadtwardówki, twardówki i rogówki oraz zapalenie błony naczyniowej oka [Wiland 2016].

Objawy ZSO należą do typowych objawów zespołu Sjögrena (ZS). Wyróżnia się pierwotny ZS, w którym nie stwierdza się innej choroby autoimmunizacyjnej oraz wtórny ZS, gdy towarzyszy innej, współistniejącej chorobie układowej o podłożu autoimmunizacyjnym [Wiland 2016].

Pierwotny ZS jest układową chorobą autoimmunizacyjną, o nieznanej etiologii, przebiegającą z różnorodnymi objawami klinicznymi oraz obecnością przeciwciał, najczęściej przeciwciał przeciwjądrowych (najbardziej specyficzne są anty-Ro/SS-A), czynnika reumatoidalnego, krioglobulin [EULAR 2020]. Dominującymi objawami klinicznymi jest suchość błon śluzowych, wywołana immunologicznie-zależnym zajęciem gruczołów egzokrynnych (przede wszystkim

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

łzowych i ślinowych), manifestującym się naciekami limfocytarnymi i zmianami zapalnymi tkanki gruczołów, co w efekcie prowadzi do ich uszkodzenia i upośledzenia wydzielania zewnętrznego. Efektem klinicznym są objawy zespołu suchego oka oraz suchości jamy ustnej. Oczne objawy podmiotowe obejmują rozmyte widzenie, uczucie „piasku w oczach" oraz dyskomfort, natomiast objawy przedmiotowe obejmują niestabilność filmu łzowego, zabarwienie rogówki i spojówek, ubytek ciała rzęskowego oraz metaplazję nabłonka. Obraz kliniczny ZS uzupełniają objawy ogólnoustrojowe występujące u około 15% chorych: bardzo charakterystyczne uczucie zmęczenia, ból w układzie mięśniowo-szkieletowym, możliwość występowania objawów zajęcia narządów wewnętrznych (nerki, płuca, skóra, układ nerwowy), a u około 2-5% może rozwinąć się chłoniak [EULAR 2020, Zariagkali 2018].

Wtórny zespół Sjögrena jest rozpoznawany zazwyczaj, gdy objawy podmiotowe i przedmiotowe innej choroby układowej są już obecne w chwili rozpoznania zespołu suchego oka [Zariagkali 2018].

W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) najczęściej występującym objawem ze strony narządu wzroku jest ZSO, jako składowa wtórnego ZS. Szacuje się, iż co czwarty chory na RZS spełnia kryteria ZS, zaś objawy suchego oka występują jeszcze częściej. Objawy ze strony narządu wzroku zazwyczaj pojawiają się po rozpoznaniu zapalenia stawów, często występują u chorych z dobrze kontrolowanymi objawami. [Wiland 2016, Zariagkali 2018].

Wśród chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) objawy ze strony narządu wzroku występują u około 1/3 chorych, prawie każda część oka i dróg wzrokowych może być zajęta procesem zapalnym lub zakrzepowym. Najczęstszym objawem jest ZSO , występujący u około 30% chorych. Jego konsekwencją może być zmętnienie rogówki, owrzodzenie i nitkowate zapalenie rogówki powodujące obniżenie ostrości wzroku. ZSO najczęściej rozpoznawane jest w dwóch grupach wiekowych: u chorych od 20 do 30 r.ż. oraz u chorych powyżej 50 r.ż. [Zariagkali 2018].

W przebiegu twardziny układowej ZSO może dotyczyć nawet połowy chorych. Wywołany jest zarówno przez zmiany zapalne w gruczole łzowym (tak jak we wtórnym ZS), co wywołuje zmniejszenie fazy wodnej filmu łzowego oraz wskutek zaburzeń ruchomości stwardniałej skóry powiek, co przyczynia się do nadmiernego parowania łez. Uważa się, że jest objawem

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

powikłań układowych twardziny lub zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leczenia immunosupresyjnego. Objawy ze strony narządu wzroku mogą wystąpić w każdym stopniu zaawansowania twardziny układowej [Wiland 2016, Zariagkali 2018].

Spondyloartropatie zapalne (SpA) stanowią heterogenną grupę chorób zapalnych, do której jest zaliczane m.in. zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), reaktywne zapalenie stawów (ReZS), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), zapalenia stawów towarzyszące nieswoistym zapalnym chorobom jelit. Wśród chorych na SpA często występują objawy ze strony narządu wzroku, najczęściej zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (ZBN) (u 20-40% chorych na ZZSK, również w innych postaciach SpA), śluzowo-ropne zapalenie spojówek (u 30-60% chorych na ReZS) oraz ZSO [Wiland 2016].

Zaburzenia hematologiczne

Przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych hematopoezy (HSCT) stanowi metodę leczenia różnorodnych nowotworowych i nienowotworowych chorób hematologicznych, która może doprowadzić do wyleczenia chorych. Dzięki postępowi medycyny zwiększyła się częstość wykonywania tej procedury i obserwowany jest wzrost wskaźnika przeżycia chorych, a powikłania długoterminowe po HSCT stały się kluczowymi wyznacznikami ogólnej jakości życia tych chorych [Saboo 2015].

W przebiegu GVHD, komórki odpornościowe pochodzące od dawcy rozpoznają i atakują tkanki biorcy, co jest główną przyczyną zachorowalności obniżającej jakość życia tych chorych. Choroba ta manifestuje się w różnych narządach, w tym w skórze, przewodzie pokarmowym, wątrobie, płucach, błonie śluzowej jamy ustnej lub oczach. Zajęcie narządu wzroku występuje u 40-60% chorych poddanych alogenicznemu HSCT. Oczna postać GVHD zwykle objawia się w postaci ZSO, z towarzyszącym dyskomfortem, uczuciem „piasku pod powiekami", bólem, zaczerwienieniem i niewyraźnym widzeniem. Objawy kliniczne obejmują przekrwienie spojówek, epiteliopatię lub owrzodzenie rogówki, MGD, bliznowacenie spojówek i rogówki, spłycenie załamków, i powstanie zrostów spojówki powiekowej z gałkową (*symblepheron*) [Saboo 2015].

W początkowym etapie ocznej postaci GVHD obserwuje się proces zapalny mediowany przez limfocyty T, natomiast kolejne etapy są wynikiem kaskady procesów immunologicznych

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

prowadzących do włóknienia w gruczołach łzowych i tarczkowych oraz zaburzeń filmu łzowego, które powodują uszkodzenie powierzchni oka. Obiektem ataku immunologicznego poza gruczołami są przede wszystkim średniej wielkości przewody w gruczołach łzowych i gruczołach Meiboma oraz przewody nosowo-łzowe, w kolejnym etapie zapalenia blokowane przez często nieodwracalne procesy włóknienia. Inne obszary, które potencjalnie mogą być zajęte procesem chorobowym obejmują rogówkę, rąbek i spojówkę [EBMT 2019].

Oczna postać GVHD może mieć charakter ostry i przewlekły. W postaci ostrej stopień nasilenia ocznej GVHD koreluje z ciężkością choroby układowej, obserwuje się przekrwienie i obrzęk spojówek, zapalenie z tworzeniem błon rzekomych i złuszczaniem nabłonka rogówki oraz owrzodzenie rogówki. W postaci przewlekłej wszystkie elementy powierzchni oka mogą być zajęte. Zespół suchego oka jest charakterystycznym objawem klinicznym przewlekłej GVHD, manifestującym się zwykle w czasie od 6 do 12 miesięcy po wykonaniu alogenicznego HSCT. Zaawansowana przewlekła postać oczna GVHD prowadzi do trwałych uszkodzeń narządu wzroku. Najcięższym powikłaniem jest perforacja rogówki, grożąca utratą gałki ocznej. Klasyfikację zaawansowania choroby przedstawiono w poniższej tabeli [Munir 2017].

Tabela 3.
Klasyfikacja zaawansowania ocznej postaci GVHD

Klasyfikacja zapalenia spojówek w ocznej postaci GVHD	
0	Brak
1	Łagodne przekrwienie
2	Przekrwienie + obrzęk
3	Rzekomobłoniaste zapalenie spojówek
4	Rzekomobłoniaste zapalenie spojówek+ złuszczanie nabłonka rogówki
Nasilenie ocznej postaci GVHD wg NIH	
0	Brak objawów
1	Łagodne objawy suchego oka, które nie mają wpływu na codzienną aktywność (wymagają zastosowania kropli do oczu ≤3 x/dobę)
2	Umiarkowane objawy suchego oka, które częściowo wpływają na codzienną aktywność (wymagają zastosowania kropli do oczu >3 x/dobę lub występuje konieczność zatkania przewodów), bez nowych zaburzeń widzenia związanych z zespołem suchego oka

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

3	Ciężkie objawy znacząco wpływające na codzienną aktywność (np. wymagają zastosowania specjalnych soczewek w celu przeciwbólowym) lub niemożność pracy z powodu objawów lub utrata wzroku spowodowana zespołem suchego oka

Źródło: *Munir 2017*

3.3. Epidemiologia

Chorobowość ZSO wynosi od 20% do 50%, wobec tego zespół suchego oka stanowi istotny, narastający problem zdrowotny na całym świecie [Aggarwal 2018]. Należy jednak mieć na uwadze, że częstość występowania ZSO w różnych badaniach mogła być określana na postawie przyjętych różnych kryteriów rozpoznania choroby [PTO 2018].

Zespół suchego oka częściej występuje wśród kobiet (1,3-1,5 raza częściej niż u mężczyzn) oraz Azjatów w porównaniu do innych grup etnicznych. Chorobowość ZSO jest większa także u osób starszych wzrastając liniowo wraz z wiekiem [TFOS DEWS II Epidemiology]. Należy jednak odnotować, że wśród młodych osób chorobowość tego schorzenia wzrasta, a wyniki z ostatnich badań wskazują na występowanie objawów podmiotowych u 30-65% pracowników biurowych oraz u 25% uczniów szkół średnich. Uważa się, że występowanie ZSO u młodych osób związane jest z używaniem urządzeń cyfrowych, korekcją wad refrakcji oczu, w tym noszeniem soczewek kontaktowych lub laserową korekcją wad wzroku. Wzrost świadomości związku przyczynowego pomiędzy ZSO a chorobami autoimmunologicznymi, zmianami hormonalnymi oraz stosowaniem leczenia ogólnoustrojowego przyczynia się do częstszego rozpoznawania objawów ZSO przez lekarzy innych specjalizacji [Aggarwal 2018].

Chorobowość ZS szacuje się na 0,6% (0,19%; 1,39%) w zależności od przyjętej definicji. W populacji osób rasy białej w USA schorzenie te jest rozpoznawane u 3,9/100 000 osób na rok, przy czym 14 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Według danych pochodzących z międzynarodowego rejestru dotyczącego ZS, 85% chorych spośród 1 208 zarejestrowanych osób zgłaszało objawy podmiotowe zespołu suchego oka. U 10% chorych ze znacznym niedoborem fazy wodnej filmu łzowego możliwe jest rozwinięcie się ZS. W amerykańskim badaniu klinicznym u 26% chorych, u których występował niedobór fazy wodnej filmu łzowego lub nadmierne parowanie filmu łzowego rozpoznano chorobę reumatyczną [TFOS DEWS II Epidemiology].

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Ponadto podaje się, że u ok. 11% chorych z ZSO występuje pierwotny ZS [Akpek 2009]. U każdego chorego z ciężką postacią ZSO należy wykonać diagnostykę w kierunku chorób reumatologicznych. Przypuszcza się, że częstość występowania ZSO w RZS wynosi ok. 65%, a zbliżone wartości uzyskano u chorych na pierwotny i wtórny ZS. Zespół Sjögrena jest często utożsamiany z ZSO, m.in. ze względu na bardzo zbliżone kryteria diagnostyczne obejmujące szczegółowy wywiad w kierunku suchości oczu i jamy ustnej [Pstrągowski 2013]. W przypadku przewlekłej GVHD suchość oka może występować nawet u 62,5% chorych [Khanal 2012].

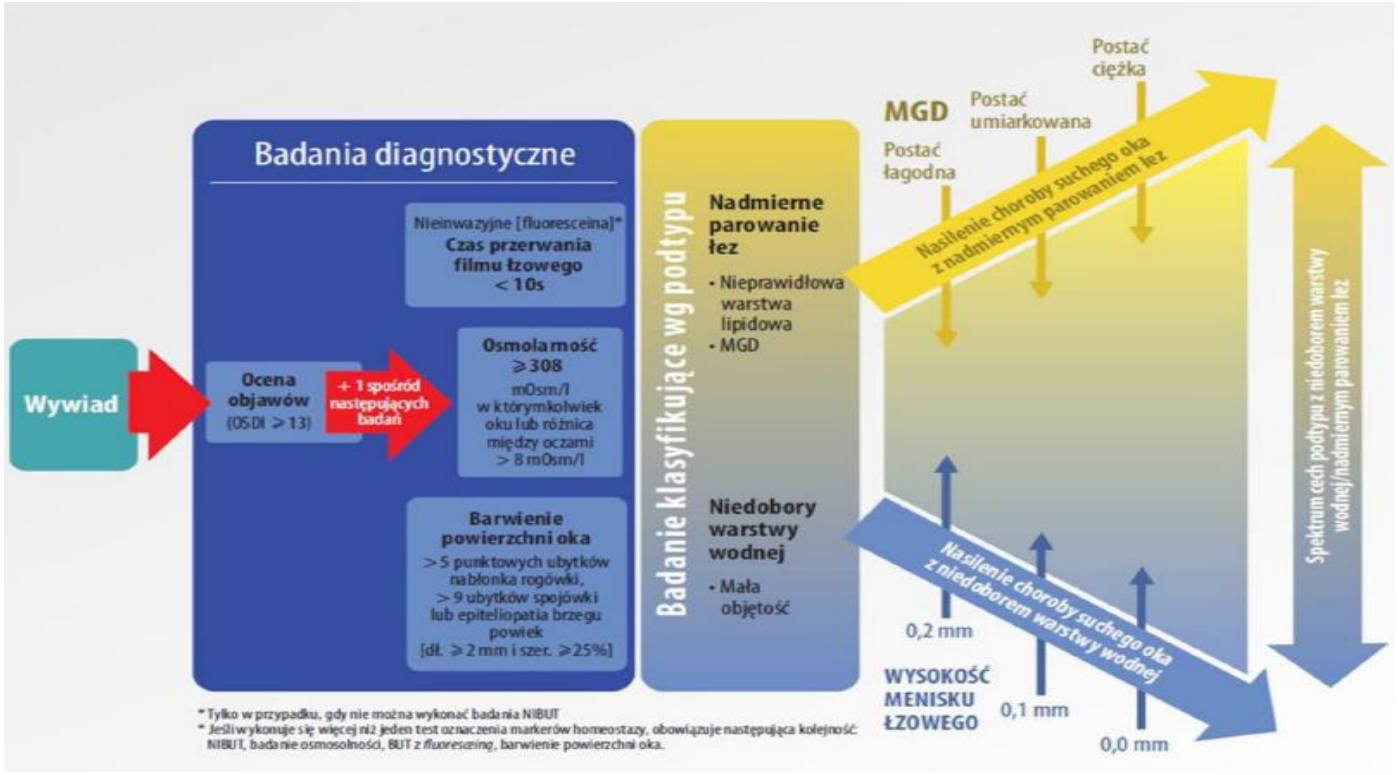
3.4. Rozpoznawanie

W procesie diagnostyki ZSO nie istnieje pojedynczy objaw lub test, który jest wystarczający do postawienia rozpoznania. Rozpoznanie ZSO następuje na podstawie występowania objawów choroby w wywiadzie oraz odpowiednich testów diagnostycznych. Preselekcję chorych dokonuje się w oparciu o wywiad i badania dodatkowe (OSDI, LIPCOF, N-TBUT, meningoskopię czy meibomografię).

Należy podkreślić, że testy wykonuje się w odpowiedniej kolejności, gdyż jej odwrócenie może prowadzić do zafałszowania wyników. W trakcie pojedynczej wizyty wykonuje się maksymalnie od 1 do 2 testów rozpoczynając od mniej inwazyjnych, a w razie potrzeby przeprowadza się testy bardziej specyficzne i inwazyjne [PTO 2018].

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Rysunek 2.
Algorytm diagnostyczny choroby suchego oka



Źródło: *PTO 2018*

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Podstawę diagnostyki stanowi zróżnicowany i dobrze zebrany wywiad, który uwzględnia czynniki ryzyka, charakter dolegliwości (najczęściej obserwuje się: uczucie „piasku pod powiekami", uczucie obecności ciała obcego, swędzenie, pieczenie, zwiększona ilość śluzu, łzawienie tzw. „płaczące oko", światłowstręt, zaczerwienie oczu, ból, zamglone widzenie) oraz objawy, które narastają w trakcie dnia. Ponadto w ramach wywiadu należy omówić objawy subiektywne w zakresie chorób ogólnych i miejscowych, a także istniejące choroby ogólne, stosowane leki, warunki i rodzaj pracy. Jeśli występuje pogorszenie widzenia, które nie poprawia się po mrugnięciu lub silny ból, należy poszukiwać innych niż ZSO przyczyn zgłaszanych dolegliwości. W ramach rozpoznania stosuje się kwestionariusze oceny zaburzeń oka (np. *Ocular Surface Disease Index*, OSDI), gdyż stanowią rzetelny i wiarygodny wskaźnik choroby powierzchni oka, pozwalają zobiektywizować ciężkość zgłaszanych objawów oraz określić ich wpływ na codzienne funkcjonowanie i jakość życia oraz umożliwiają obserwację zmian w czasie. Wynik ≥13 na podstawie kwestionariusza OSDI[7] pozwala na rozpoznanie ZSO [PTO 2018]. Czułość kwestionariusza OSDI jest wysoka i wynosi >60% przy swoistości >80% dlatego też uznaje się go za wiarygodny [Schiffman 2000].

W kolejnym etapie przeprowadza się testy oceniające objawy kliniczne (przedmiotowe). Objawy przedmiotowe obejmują: zadrażnienie spojówki gałkowej, fałdy spojówkowe (test LIPCOF), zmniejszony menisk łzowy, nieregularną powierzchnię rogówki, zwiększoną ilość materiałów resztkowych w filmie łzowym. Uważa się, że dodatni wynik kwestionariusza oraz obecność któregokolwiek z niżej określonych objawów potwierdza rozpoznanie ZSO [PTO 2018, TFOS DEWS II Diagnostic method]:

- skrócenie czasu przerwania filmu łzowego (TBUT) <10 sekund w teście nieinwazyjnym (NIBUT) lub z podaniem fluoresceiny (FTBUT). Czas przerwania filmu łzowego bada się zwykle po 1-3 minutach od podania fluoresceiny w okolicę kąta bocznego oraz z użyciem filtra kobaltowego lampy szczelinowej (dodatkowo konieczne jest zastosowanie filtra żółtego Wratten 12). Należy pamiętać o przeprowadzeniu testu

[7] Kwestionariusz wraz z opisem dostępny na stronie www.mp.pl https://www.mp.pl/okulistyka/praktyka/kwestionariusze/100671,kwestionariusz-diagnostyczny-wskaznik-choroby-powierzchni-oka-osdi

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

przed podaniem jakichkolwiek kropli do worka spojówkowego i przeprowadzeniem innych badań inwazyjnych;

- zwiększenie osmolarności filmu łzowego (≥308 mOsm/l) w jednym oku lub różnica osmolarności pomiędzy oczami >8 mOsm/l;
- nieprawidłowy wynik w teście barwienia powierzchni oka. Test barwienia powierzchni oka cechuje się łatwością wykonania oraz jest dobrze skorelowanym ze stopniem zaawansowania choroby. Do barwienia:
    - rogówki: stosuje się głównie fluoresceinę w postaci pasków lub 0,15% roztworu. Wybarwia ona obszary ubytku nabłonka oraz odsłoniętą błonę podstawną nabłonka. Obszary wybarwione fluoresceiną ocenia się przy zastosowaniu filtra kobaltowego i żółtego Wratten;
    - spojówki: stosuje się 1% roztwór zieleni lizaminowej, która barwi martwe i złuszczone komórki nabłonka i śluz/filamenty śluzowe oraz obszary spojówki pozbawione mucyny;
    - brzegów powiek: stosuje się fluoresceinę lub zieleń lizaminową [Szaflik 2019 PTO 2018].

Wynik nieprawidłowy barwienia powierzchni oka to: >5 punktowatych ubytków nabłonka rogówki lub >9 ubytków spojówki lub epiteliopatia brzegu powieki dł.≥ 2 mm i szer. ≥25%. (Ocenę najlepiej wykonać po 1-4 minutach od podania fluoresceiny lub zieleni lizaminy) [PTO 2018].

Zastosowanie oceny OSS (*Ocular Staining Score*), uwzgledniającej sekwencyjne wykorzystanie testów: test Schirmera bez znieczulenia, FTBUT, barwienie rogówki, badanie lampą szczelinową, barwienie spojówki zalecane jest na początku procesu diagnostycznego ZSO [Whitcher 2010]. Wzór skali zamieszczono w załączniku 6.2.

Zalecanym badaniem jest również test LIPCOF oceniający fałdy spojówkowe równoległe do brzegu powieki, gdzie przy braku fałdów spojówki wynik wynosi 0, jeden stały, przezierny fałd spojówki wynik 1, dwa stałe i przezierne fałdy spojówki (prawidłowo niższe niż 0,2 mm) wynik 2, więcej niż dwa stałe i przezierne fałdy spojówki prawidłowo wyższe niż 0,2 mm wynik 3 [TFOS DEWS II Diagnostic method].

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Jeżeli wykonuje się więcej niż jeden test diagnostyczny zleca się ich następującą kolejność: LIPCOF, NIBUT, badanie osmolarności, FBUT z fluoresceiną, barwienie powierzchni oka.

W następnym etapie po potwierdzeniu rozpoznania ZSO zaleca się wykonanie testów określających podtyp ZSO. W tym celu wykonuje się następujące badania*:*

- ocena objętości łez:
    - ocena menisku łzowego w lampie szczelinowej – prawidłowo menisk łzowy powinien być wypukły i mieć wysokość ok. 1 mm (przy powiększeniu 10-16x, z układem oświetlenia ustawionym pod kątem 60 st.). Wartości <0,3 mm uważane są za nieprawidłowe;
    - test Schirmera bez znieczulenia – polegający na założeniu zagiętego paska bibuły do worka spojówkowego na wysokości zewnętrznej 1/3 powieki, w umiarkowanym oświetleniu przy ukierunkowanym spojrzeniu pacjenta lekko ku dołowi i ocenie stopnia jego zwilżenia po 5 minutach. Test nie jest jednak tak dokładny jak TBUT, ponieważ za jego pomocą ocenić można tylko jeden z elementów filmu łzowego (warstwę wodną zwaną popularnie łzami), a nie stopień zwilżenia powierzchni oka. Dlatego jego wynik u części chorych z ZSO może być prawidłowy. Jest uznawany za test przydatny wyłącznie w diagnostyce przesiewowej [Szaflik 2019, TFOS DEWS II Diagnostic Methodology];

      Interpretacja wyników: 15 mm – wynik prawidłowy, 10-15 mm – początkowy deficyt łez, 5-10 mm – nasilony deficyt łez, < 5 mm – ciężki ZSO.

- test z zastosowaniem nici z czerwienią fenolową:
    - do oceny warstwy lipidowej filmu łzowego na podstawie wyglądu brzegów powiek i rzęs oraz oceny drożności gruczołów Meiboma i jakości ich wydzieliny (badanie w lampie szczelinowej, po uciśnięciu palcem brzegu powieki);
    - drożność gruczołów Meiboma oceniana jest w 5 gruczołach dolnej lub górnej powieki w skali 0-3, w zależności od liczby gruczołów, z których wyciska się wydzielina: 0 – wydzielina wyciska się ze wszystkich gruczołów; 1 – wydzielina wyciska się z 3-4 gruczołów; 2 – wydzielina wyciska się z 1-2 gruczołów; 3 – wydzielina nie wyciska się z żadnego gruczołu.
- ocena jakości wydzieliny gruczołów Meiboma przeprowadzona w każdym z 8 gruczołów środkowej jednej trzeciej dolnej powieki w skali 0-3: 0 – klarowna; 1 – mętna; 2 – mętna,

niejednorodna (ziarnista); 3 – gęsta jak pasta do zębów [Szaflik 2019, PTO 2018] oraz ocena wyglądu gruczołów Meiboma (zgodny ze skalą Efron'a).

Zgodnie z wytycznymi DEWS w codziennej praktyce sekwencja stosowanych testów diagnostycznych powinna obejmować: wywiad kliniczny (historię choroby), kwestionariusz dotyczący występowania objawów, pomiar czasu przerwania filmu łzowego (FTBUT), ocenę barwienia powierzchni oka fluoresceiną z zastosowaniem filtra żółtego w oparciu o skalę stopniującą. Pozostałe dostępne testy mogą być indywidualnie dołączone do schematu zależnie od dostępności, możliwości wykonania oraz celu badania [TFOS DEWS II Diagnostic method]. Istnieje duża liczba zróżnicowanych metod diagnostycznych tj. ocena markerów stanu zapalnego w filmie łzowym, cytologia impresyjna, mikroskopia konfokalna czy optyczna koherentna tomografia przedniego odcinka. Niektóre z testów są stosowane jedynie w zaawansowanych badaniach klinicznych oraz, ze względu na mniejszą dostępność, nie znajdują zastosowania w codziennej praktyce okulistycznej [Szaflik 2019, PTO 2018].

U chorych z podejrzeniem ocznej postaci GVHD zastosowanie znajduje również wykonanie punktacji ICOGCG[8], wykorzystującej sumaryczny wynik uzyskany w teście Schirmera, barwienia rogówki fluoresceiną, OSDI i ocenie przekrwienia spojówek.

U chorych, u których historia rozpoznania i objawy sugerują, że ZSO nie jest pochodzenia pierwotnego, wymagane jest pełne rozpoznanie różnicujące z zastosowaniem biomikroskopii, podczas której ocenia się:

- rzęsy zarówno w kierunku przedniego zapalenia powiek, jak i oznak zakażenia pasożytniczego (np. demodekozy);
- brzegi powiek i spojówkę powiek w celu potwierdzenia/wykluczenia MGD, obecności brodawek, grudek, pęcherzyków lub obrzęków;
- spojówkę gałkową pod kątem zaczerwienienia i oznak obrzęku;
- rogówkę celem oceny przezierności, obecności keratopatii (epiteliopatie, owrzodzenia, blizy, obecności waskularyzacji); przeprowadza się również barwienie rogówki w celu rozpoznania jej uszkodzeń [TFOS DEWS II Diagnostic method].

[8] ang. *International Chronic Ocular GVHD Consensus Group* – międzynarodowa grupa konsensusowa do spraw przewlekłej, ocznej postaci GVHD

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Reasumując, początek diagnostyki w ZSO stanowi dobrze przeprowadzony (rozbudowany) wywiad. Na podstawie wywiadu oraz badania okulistycznego doświadczony lekarz może rozpoznać u chorego ZSO lub podjąć inne działania w celu przekierowania chorego do lekarza specjalisty z innej dziedziny. Jest to uzasadnione, ponieważ ZSO wykazuje potwierdzony związek z innymi schorzeniami (ZS i GVHD). **Ważne jest zatem ustalenie przyczyn choroby oraz wdrożenie diagnostyki w kierunku chorób, które mogą powodować ZSO.**

Poniżej przedstawiono procedurę diagnostyczną w ZSO oraz ZSO w przebiegu ZS i ocznej postaci GVHD.

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Tabela 4.
Diagnostyka zespołu suchego oka

Diagnostyka zespołu suchego oka
I. Wywiad Podstawę diagnostyki stanowi zróżnicowany i dobrze przeprowadzony wywiad, który uwzględnia czynniki ryzyka, charakter dolegliwości (czas trwania, zależność od pory dnia, stopień nasilenia), wcześniejsze występowanie chorób oczu oraz stosowane leków. Do najczęstszych objawów ZSO należą: • uczucie „piasku pod powiekami”; • uczucie obecności ciała obcego; • swędzenie, pieczenie; • zwiększona ilość śluzu; • łzawienie tzw. „płaczące oko”; • światłowstręt, zaczerwienie oczu; • ból oczu; • zamglone widzenie. W trakcie wywiadu przeprowadza się również ocenę zaburzeń oka na podstawie kwestionariusza OSDI, który stanowi rzetelny i wiarygodny wskaźnik choroby powierzchni oka, pozwalający obiektywnie ocenić ciężkość zgłaszanych objawów oraz określić ich wpływ na codzienne funkcjonowanie i jakość życia oraz umożliwiający obserwację zmian w czasie. Wynik ≥13 na podstawie kwestionariusza OSDI pozwala na rozpoznanie choroby suchego oka. **II. Ocena objawów** Dodatni wynik kwestionariusza oraz obecność któregokolwiek z niżej określonych objawów potwierdza rozpoznanie ZSO: • skrócenie czasu przerwania filmu łzowego (mierzone za pomocą TBUT, FTBUT); • zwiększenie osmolarności filmu łzowego; • nieprawidłowy wynik w teście barwienia powierzchni oka, w tym rogówki, spojówki, brzegów powiek (konieczne jest wykonanie testu za pomocą zieleni lizaminowej, rzadziej stosuje się róż bengalski). **III. Określenie podtypu ZSO** W następnym etapie po potwierdzeniu rozpoznania ZSO zaleca się wykonanie testów określających podtyp ZSO: ADDE – postać związana z niedoborem warstwy wodnej lub EDE – postać związana z nadmiernym parowaniem łez. W tym celu wykonuje się następujące badania: • ocena objętości łez przeprowadzona za pomocą oceny menisku łzowego w lampie szczelinowej lub za pomocą testu Schirmera; • test z zastosowaniem nici z czerwienią fenolową do oceny warstwy lipidowej i drożności gruczołów Meiboma; • ocena jakości wydzieliny gruczołów Meiboma. W pierwszej kolejności stosuje się testy jak najmniej inwazyjne, testy bardziej inwazyjne wprowadza się tylko w razie konieczności. Niezwykle istotna jest kolejność przeprowadzanych testów. W przypadku odwrócenia kolejności badań istnieje ryzyko zafałszowania ich wyników.
Ważnym aspektem w procesie rozpoznania ZSO jest ustalenie przyczyny choroby. Szczególnie ważna jest diagnostyka w kierunku chorób, które mogą powodować ZSO, w tym chorób autoimmunologicznych, reumatycznych lub zaburzeń hematologicznych. Rekomenduje się interdyscyplinarne podejście w diagnostyce i leczeniu ZSO, które zakłada współpracę lekarzy okulistów i specjalistów z innych dziedzin.

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Diagnostyka zespołu suchego oka	
Zespół Sjögrena	**Oczna postać GVHD**

Jeśli w trakcie wywiadu chory zgłosi którykolwiek z objawów charakterystycznych dla zespołu Sjögrena tj.:
• codzienne, przewlekłe uczucie suchości oczu przez ponad 3 miesiące;
• nawracające uczucie piasku lub żwirku w oczach
• stosowanie „sztucznych łez" więcej niż 3 razy dziennie
• codzienne, przewlekłe uczucie suchości w jamie ustnej przez ponad 3 miesiące;
• nawracające lub uporczywe obrzęki ślinianek;
• trudności w żuciu i połykaniu.
Lekarz przeprowadzający wywiad powinien skierować chorego do lekarza specjalisty.
W zespole Sjögrena rekomenduje się głównie przeprowadzenie:
• oceny funkcji gruczołów ślinowych;
• oceny uszkodzenia rogówki;
• oceny zmęczenia, bólu, jakości życia;
• określenie chorób współtowarzyszących.
 	
U chorych z ZSO w przebiegu zespołu Sjögrena najczęściej:
• ocena stanu rogówki i powierzchni oka – barwienie z użyciem fluoresceiny i zieleni lizaminy (>3 stopień w skali Bijstervelda, ciężkie ZSO uwzględniając kryteria wykluczenia) ;
• przeprowadza się test Schirmera (w celach diagnostycznych, nie jest rekomendowany jako test stosowany w monitorowaniu terapii).
 	
U chorych z zespołem Sjögrena w pierwszym etapie przeprowadza się ocenę zmian ocznych OSS, a następnie wykonuje się ocenę objawów wg kwestionariusza OSDI oraz określa się występowanie dodatkowych objawów nasilenia związanych z ciężką postacią KCS tj. upośledzenie widzenia (światłowstręt, zmiana ostrości wzroku lub niska czułość na kontrast), skurczu powiek wywołanego zapaleniem oka, MGD o nasileniu ciężkim lub zapalenie powiek. W zależności od uzyskanych wyników wyróżnia się:
• KCS o nasileniu ciężkim dla:
  • OSS <5, OSDI ≥33, występowanie dodatkowych objawów nasilenia;
  • OSS ≥5, OSDI ≥33;
  • OSS ≥5, OSDI <33, stwierdzone upośledzenie wrażliwości rogówki;
  • OSS ≥5, OSDI <33, brak upośledzenia wrażliwości rogówki, występowanie dodatkowych objawów nasilenia.
• KCS o nasileniu innym niż ciężkie dla:
  • OSS <5, OSDI <33;
  • OSS <5, OSDI ≥33, brak dodatkowych objawów nasilenia;
	W przebiegu ocznej postać GVHD odnotowuje się typowe dla ZSO objawy: podrażnienie, pieczenie, ból i zaczerwienienie oka oraz światłowstręt, rozmyte widzenie, nadmierne łzawienie i uczucie piasku w oku.
	Ocenę ocznej postaci GVHD może przeprowadzić lekarz hematolog na podstawie niżej wymienionych metod (poniżej przedstawiono również kolejno poziom rekomendacji w zakresie diagnostyki oraz poziom rekomendacji w zakresie czułości pomiaru)*:
	• punktacji oka w skali NIH** – A-II, A-II;
	• kwestionariusza OSDI – B-II, B-II;
	• podskala oczna w skali Lee służąca do oceny objawów ocznych – B-II, B-II;
	• globalnej oceny objawów ocznych w opinii chorego – B-II, B-II;
	oraz okulista na podstawie:
	• testu Schirmera bez znieczulenia – A-II, D-II
	• barwienie rogówki – A-II, B-II;
	• czasu przerwania filmu łzowego (TBUT) – B-II, B-III;
	• punktacji ICOGCG – B-II, C-III;
	• testu drożności gruczołów Meiboma – B-II, C-III;
	• oceny fałdu spojówkowego równoległego do brzegu powieki (LIPCOF) – C-II, C-III.

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Diagnostyka zespołu suchego oka	
• OSS ≥5, OSDI <33, brak upośledzenia wrażliwości rogówki, brak dodatkowych objawów nasilenia. Dla wyników OSS ≤1, OSDI ≥33 należy rozważyć występowanie bólu neuropatycznego. Czułość i swoistość testu oceniającego skrócenie czasu przerwania filmu łzowego z podaniem fluoresceiny (FTBUT) przy zastosowaniu filtra żółtego wyniosła odpowiednio 72,2% i 61,6% u chorych z zespołem Sjögrena. Jednak chorzy z współistniejącym ZSO o nasileniu łagodnym do umiarkowanego odnotowują szeroki zakres wyników testu FTBUT. Skutkuje to mniej pewną wartością diagnostyczną testu FTBUT.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie*, TFOS DEWS II Diagnostic method*, *PTO 2018, EBMT 2019, EULAR 2020*
*Siła zalecenia: A - metoda zawsze rekomendowana B - metoda ogólnie rekomendowana, C - dowody skuteczności są niewystarczające za/przeciw metodzie lub dowód skuteczność może nie przewyższać negatywnych skutków lub kosztu przeprowadzenia metody, D - metoda nierekomendowana. Jakość dowodów: I - dowody z ≥1 badania RCT, II - dowody z ≥1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, badania kohortowego, badania kliniczno-kontrolnego (najlepiej prowadzonych w >1 ośrodku) lub z wielokrotnych szeregów czasowych bądź krytycznych wyników z badań eksperymentalnych bez grupy kontrolnej, III - dowody na podstawie opinii ekspertów;
**dopuszczalne jest zastosowanie oceny Ocular Staining Score zaproponowanej przez Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance

Klasyfikacja zespołu suchego oka pod względem nasilenia

Ogólną klasyfikację ZSO ze względu na nasilenie choroby – łagodne, umiarkowane i ciężkie przeprowadza się w oparciu o objawy przedmiotowe i podmiotowe, jednakże większe znaczenie w określaniu nasilenia ZSO mają objawy podmiotowe. Ze względu na charakter ZSO klasyfikacja ta jest nieprecyzyjna, ponieważ objawy towarzyszące różnym stopniom nasilenia ZSO mogą się nakładać. U chorych z łagodnym nasileniem ZSO mogą występować objawy podrażnienia, swędzenia, dyskomfortu w oku, pieczenia lub niewyraźne widzenie. Trudno postawić rozpoznanie ZSO o nasileniu łagodnym ze względu na niespójną korelację między zgłaszanymi objawami a objawami klinicznymi. Chorzy mogą odczuwać suchość oka związaną ze stosowaniem soczewek kontaktowych lub wywołaną inną przyczyną, podczas gdy funkcja łez jest niezaburzona. Chorzy z ZSO o nasileniu umiarkowanym mają zwiększony dyskomfort i częstość występowania objawów podmiotowych, których negatywny wpływ na funkcje wzrokowe jest bardziej spójny. Chorzy z ZSO o nasileniu ciężkim odnotowują coraz wyższą częstość występowania objawów podmiotowych, które mogą przejść w objawy stałe, a także mogą powodować niepełnosprawność narządku wzroku [AAO 2018]. Jak wspomniano wyżej nasilenie objawów subiektywnych nie zawsze koreluje ze stopniem zaawansowania

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

zaburzeń powierzchni oka. We wczesnych stadiach ZSO u chorego obserwuje się niekiedy wyraźny dyskomfort pomimo braku jakichkolwiek objawów ze strony powierzchni oka. Z kolei w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, w których dochodzi do osłabienia czucia rogówkowego, chory może zgłaszać znacznie mniejsze dolegliwości niż na to wskazuje stan kliniczny. W badaniach klinicznych podział ZSO ze względu na stopień nasilenia przeprowadza się na podstawie wyników uzyskanych z kwestionariusza OSDI. Chorzy są klasyfikowani w następujący sposób: brak ZSO (od 0 do 12 punktów), łagodny ZSO (od 13 do 22 punktów), umiarkowany ZSO (od 23 do 32 punktów) oraz ciężki ZSO (od 33 do 100 punktów) [Ambroziak 2014, Miller 2010].

Wyniki badań wskazują, że u ok. 86% chorych na ZSO choroba spowodowana jest dysfunkcją gruczołów Meiboma (postać MGD). W zależności od nasilenia MGD wyróżnia się charakterystyczne objawy kliniczne, które mogą być przyczyną lub wynikiem MGD bądź pojawiać się sporadycznie. Opis objawów klinicznych charakterystycznych oraz wyniki testu barwienia oka zależności od stadium MGD przedstawiono poniżej [Nichols 2011].

Tabela 4.
Opis kliniczny MGD w zależności od stadium choroby

Stadium MGD	Opis kliniczny
STADIUM I	Wywiad: bez dolegliwości dyskomfortu ocznego, swędzenia lub światłowstrętu. Objawy kliniczne MGD: • minimalnie zmieniona klarowna wydzielina, możliwe niewielkie ilości wydzieliny mętnej; • ponad połowa drożnych GM. Barwienie powierzchni oka: brak.
STADIUM II	Wywiad: minimalne do łagodnych dolegliwości dyskomfortu ocznego, swędzenia lub światłowstrętu Objawy kliniczne MGD o nasileniu minimalnym lub łagodnym: • rozproszone zmiany na brzegu powieki; • przeważa mętna wydzielina; • ponad połowa drożnych GM. Barwienie powierzchni oka: brak do ograniczonego.
STADIUM III	Wywiad: umiarkowane dolegliwości dyskomfortu ocznego, swędzenia lub światłowstrętu z ograniczeniem aktywności. Objawy kliniczne MGD o nasileniu umiarkowanym: • zwiększenie zmian na brzegu powieki (zatkanie gruczołów, teleangiektazje); • wydzielina ma wygląd mętny do ziarnistego; • 20–40% drożnych GM. Barwienie powierzchni oka: lekkie do umiarkowanego barwienie spojówek i obwodowo rogówki, często w części dolnej.

Stadium MGD	Opis kliniczny
STADIUM IV	Wywiad: znaczne dolegliwości dyskomfortu ocznego, swędzenia lub światłowstrętu z wyraźnym ograniczeniem aktywności. Objawy kliniczne MGD o nasileniu ciężkim: • znaczne zmiany na brzegu powieki (zanik, przemieszczenie ujść); • wydzielina gęsta jak pasta do zębów; • praktycznie brak drożnych GM. Barwienie powierzchni oka: nasilone barwienie spojówki i rogówki, włącznie z barwieniem w obszarze centralnym. Oznaki stanu zapalnego: np. umiarkowane przekrwienie spojówki, pryszczykowe zapalenie rogówki.

Źródło: *Nichols 2011*

3.5. Obciążenie chorobą

Zespół suchego oka jest jedną z najczęstszych przyczyn wizyt chorych u lekarzy okulistów. Spośród objawów podmiotowych ZSO zgłaszanych przez chorego najczęściej wymienia się: pieczenie, uczucie dyskomfortu, swędzenie, zaburzenia widzenia (najczęściej pod postacią przejściowego zamazanego widzenia), podrażnienie, nadwrażliwość na światło, uczucie piasku pod powiekami, łzawienie, trudności w czytaniu, prowadzeniu samochodu i pracy przy komputerze. Dostępna liczba zatwierdzonych opcji terapeutycznych wykazujących skuteczność w leczeniu ZSO jest niewielka, a świadomość, iż ZSO jest chorobą, dopiero stosunkowo niedawno zaczęła się rozwijać [PTO 2017, Sullivan 2012, DEWS I 2007].

Jak podkreślono powyżej, objawy ZSO są bardzo zróżnicowane i często są zbliżone do objawów innych zaburzeń, np. chorób alergicznych. Co więcej objawy choroby przez każdego chorego mogą być opisywane inaczej. W związku z tym ZSO często jest nieprawidłowo rozpoznawany. Niewłaściwa diagnostyka może skutkować wdrożeniem nieodpowiedniego leczenia, a w konsekwencji progresją choroby i obniżeniem jakości życia chorych. Jest to poważny problem, gdyż choroba ta związana jest z ryzykiem trwałego uszkodzenia narządu wzroku. **Dlatego też jedną z najważniejszych kwestii w przypadku ZSO jest wczesna i odpowiednia diagnostyka chorych** [Labetoulle 2017].

Zespół suchego oka w sposób znaczący wpływa na wieloaspektowe pogorszenie jakości życia chorych. Wpływ ten w przypadku choroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego porównuje się do wpływu wywieranego przez schorzenia wymagające dializy lub przez dławicę

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

piersiową o ciężkim stopniu nasilenia. Chorzy z ZSO zgłaszają zaburzenia widzenia, takie jak niewyraźne lub zamglone widzenie, zmienne widzenie i nadwrażliwość na światło (często pomimo normalnej ostrości wzroku przy użyciu standardowych technik testowych). Zaburzenia w przebiegu ZSO prowadzą do trudności z wykonywaniem czynności wymagających stałej uwagi, takich jak czytanie, korzystanie z komputera, gotowanie, korzystanie ze schodów, wykonywanie pracy zawodowej i prowadzenie pojazdu w nocy. Dodatkowo ZSO wywiera skutki wykraczające poza proces widzenia i wiąże się z ograniczeniami pełnienia ról społecznych, przewlekłym bólem, mniejszą witalnością i gorszym ogólnym stanem zdrowia chorych [Sullivan 2012, Uchino 2013].

W publikacji *Labetoulle 2017* przedstawiono wyniki ankiety przeprowadzonej w 5 krajach europejskich u chorych z rozpoznaniem ZSO. Jednym z celów badania ankietowego była ocena wpływu ZSO na jakość życia chorych, na możliwość wykonywania przez nich codziennych czynności czy na ich nastrój [Labetoulle 2017].

Zgodnie z wynikami ankiety wśród aspektów wpływających na codzienne życie chorych najczęściej wymieniano:

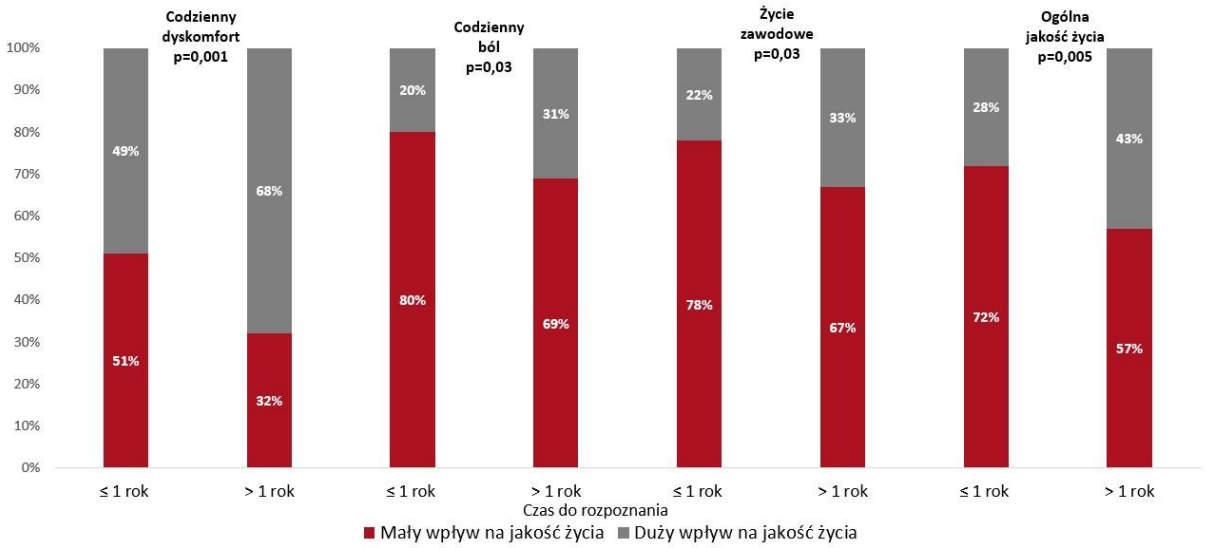
- konieczność noszenia okularów przeciwsłonecznych (39% chorych),
- konieczność unikania klimatyzacji (31% chorych);
- trudności związane z czytaniem książek (26% chorych) i korzystaniem z ekranów (np. komputera) w czasie wolnym (25% chorych) oraz w pracy (24% chorych) [Labetoulle 2017].

Wyniki badania ankietowego wskazują także, że im dłuższy był czas od wystąpienia objawów ZSO do rozpoznania choroby, tym chorzy odczuwali większy codzienny dyskomfort, większy stopień nasienia bólu i większy negatywny wpływ choroby na ogólną jakość życia oraz życie zawodowe.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Rysunek 3.
Wpływ czasu do postawienia rozpoznania na jakość życia u chorych z ZSO



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Labetoulle 2017*

Wyniki ankiety wskazują także na związek między czasem do postawienia rozpoznania a częstością stosowania leków i negatywnym postrzeganiem choroby. Negatywnie na jakość życia chorych z ZSO wpływa także konieczność odbycia wielu wizyt lekarskich przed ustaleniem ostatecznego rozpoznania [Labetoulle 2017].

Cierpienie chorych jest związane zarówno z aspektami fizycznymi, wynikającymi ze specyfiki choroby (ból, niepełnosprawność), jak i kwestiami psychicznymi. Obciążenie psychiczne pacjenta w znacznym stopniu jest konsekwencją odczuwanych objawów fizycznych a jednocześnie objawy psychosomatyczne, takie jak depresja, stres czy lęk mogą w istotny sposób wpływać na subiektywne odczuwanie objawów ocznych i bólu, tworząc błędne koło. Badania wskazują, że pacjenci z ZSO w większym stopniu odczuwają niepokój i objawy depresyjne niż chorzy bez tego schorzenia. Potwierdzono również zależność pomiędzy nasileniem ZSO a stopniem odczuwania niepokoju i objawów depresyjnych. U chorych z ciężkimi postaciami ZSO, stwierdzono klinicznie wyższe nasilenie tych stanów [Le 2012].

Należy podkreślić, iż ZSO związany jest także ze znacznym obciążeniem ekonomicznym chorych i społeczeństwa. Koszty bezpośrednie choroby obejmują m.in. opłaty związane z wizytami u specjalistów, wykonywaniem testów diagnostycznych i wdrożeniem farmakologicznych i niefarmakologicznych opcji leczenia. Pośrednie koszty ZSO są związane z absencją chorobową i nieefektywną obecnością w pracy. Absencja chorobowa dotyczy średnio 8,4 dni w roku u chorych z łagodnym ZSO oraz do 14,2 dni w roku u chorych z ZSO o ciężkim stopniu nasilenia. Nieefektywna obecność w pracy dotyczy około 91 dni u chorych z łagodnym ZSO, 94,9 dni u chorych z umiarkowanym ZSO i 128,2 dni u chorych z ZSO o ciężkim stopniu nasilenia. Dane literaturowe wskazują także, że chorzy z ZSO biorą 2-5 dni urlopu rocznie, a przez 191-208 dni w roku są obecni w pracy mając objawy ZSO, co wskazuje, że wśród osób z ZSO nieefektywna obecność w pracy jest większym problemem niż absencja [Uchino 2013].

Wczesne i prawidłowe rozpoznanie ZSO i wdrożenie odpowiedniego leczenia może wpłynąć korzystnie na poprawę jakości życia chorych, zmniejszenie częstości stosowania leków czy uniknięcie ponoszenia przez chorych kosztów związanych ze stosowaniem nieskutecznej/niewłaściwej terapii. Może również zapobiec przyszłej progresji choroby i wystąpieniu przewlekłego stanu zapalnego, który może uszkodzić powierzchnię oka i zaburzyć prawidłowe widzenie [Labetoulle 2017].

4. Omówienie opcji terapeutycznych

W celu zidentyfikowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaburzeń powierzchni oka dokonano analizy wytycznych włączonych do niniejszego opracowania na potrzeby podkreślenia wagi i konieczności interdyscyplinarnego podejścia, wszędzie, gdzie było to możliwe uzupełniano opisy o zalecenia dotyczące leczenia ZSO w przebiegu ocznej postaci GVHD oraz ZS [PTO 2018, TFOS DEWS II, EBMT 2019, Munir 2017].

Nadrzędnym celem leczenia zaburzeń powierzchni oka jest przywrócenie homeostazy powierzchni oka poprzez przerwanie błędnego koła zdarzeń w przebiegu choroby [PTO 2018].

W poniższych rozdziałach przedstawiono charakterystykę opcji terapeutycznych z zakresu farmakoterapii, ze szczególnym ukierunkowaniem na leczenie przeciwzapalne, co w największym stopniu odpowiada celowi leczenia przyczynowego zaburzeń powierzchni oka

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

wskazanemu powyżej. W ramach leczenia przeciwzapalnego wyróżniono miejscowe glikokortykosteroidy (GKS), leki immunomodulujące (inne niż GKS), antagonistę antygenu 1 (LFA-1) związanego z funkcją limfocytów, antybiotyki (stosowane miejscowo i systemowo), w tym antybiotyki makrolidowe [TFOS DEWS II Management].

Ze względu na fakt, iż opracowanie dotyczy głównie ciężkich postaci ZSO, dążono do przedstawienia jak najbardziej szczegółowego opisu opcji terapeutycznych stosowanych w tej grupie chorych.

Poniżej dokonano charakterystyki poszczególnych opcji terapeutycznych.

4.1. Miejscowe glikokortykosteroidy

Kortykosteroidy są z powodzeniem stosowane w wielu chorobach zapalnych, w tym w ZSO. Suchość może prowadzić do uszkodzeń powierzchni oka i indukować zarówno wrodzone, jak i adaptacyjne odpowiedzi immunologiczne. Uruchomienie kaskady zapalnej prowadzi do dalszego uszkadzania powierzchni oka i rozwoju permanentnego cyklu zapalnego [TFOS DEWS II Management].

Na podstawie licznych badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych stwierdzono, że kortykosteroidy stosowane miejscowo są skuteczne w zakresie przerywania błędnego koła odpowiedzi immunologicznych w ZSO. Wiele GKS miejscowych może być stosowanych do modulacji przedniego zapalenia brzegów powiek, a liczne badania wskazały na kliniczną wartość tej opcji terapeutycznej w krótkookresowej terapii ZSO. Należy jednak mieć na uwadze, że długookresowe stosowanie leków z tej grupy jest związane z ryzykiem wystąpienia wzmożonego ciśnienia środgałkowego, zaćmy czy infekcji oportunistycznych [TFOS DEWS II Management].

W przypadku choroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u chorych, których nie można kontrolować innymi terapiami (zespół Sjögrena), alternatywę może stanowić krótkotrwała kortykosteroidoterapia pulsacyjna (np. krople 1% metylprednizolon 4 razy dziennie przez 2 tygodnie) [TFOS DEWS II Management].

Z kolei w terapii postaci ocznej GVHD (ostrej lub przewlekłej) glikokortykosteroidy miejscowe wskazane są w celu redukcji stanu zapalnego. Pomagają one złagodzić zapalenie spojówek

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

ze współwystępującymi zmianami bliznowatymi. GKS są jednak nieskuteczne w leczeniu zapalenia spojówek z tworzeniem błon rzekomych. Są one przeciwwskazane do stosowania w przypadku obecności defektów nabłonka rogówki, ścieńczenia istoty właściwej oraz infekcyjnym zapaleniu rogówki.

Długotrwałe stosowanie miejscowych kortykosteroidów może powodować wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, ścieńczenie rogówki, zakaźne zapalenie rogówki i zaćmę podtorebkową tylną. Kortykosteroidy należące do tzw. łagodnych (ang. *soft steroids*, np. rymeksolon i fluorometolon) stwarzają mniejsze ryzyko rozwoju jaskry wtórnej w porównaniu z silniejszymi GKS (np. octan prednizolonu).

Podsumowując, biorąc pod uwagę przeciwwskazania i działania niepożądane, stosowanie miejscowych kortykosteroidów powinno być ograniczone do krótkotrwałej terapii (maksymalnie 2 tygodnie lub jako terapia wspomagająca przed wprowadzeniem leków immunomodulujących), nie u wszystkich chorych prowadzą one do przerwania błędnego koła procesu zapalnego, natomiast długoterminową kontrolę stanu zapalnego można osiągnąć poprzez miejscowe stosowanie cyklosporyny A, ponieważ stanowi ona skuteczną i bezpieczną terapię w przypadku przewlekłego stosowania u większości chorych na ZSO [De Oliveira 2019, TFOS DEWS II Management].

4.2. Leczenie immunomodulujące (inne niż GKS)

4.2.1. Cyklosporyna

Cyklosporyna podawana miejscowo wykazuje skuteczność w terapii chorych na ZSO o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Leczenie podawaną miejscowo CsA powoduje poprawę w zakresie produkcji łez mierzoną testem Schirmera u 15% chorych w porównaniu z 5% chorychz grupy kontrolnej (u których zastosowano wyłącznie nośnik). Cyklosporyna wpływa na redukcję markerów stanu zapalnego, a także obniża hiperosmolarność łez. W przeciwieństwie do terapii kortykosteroidami charakteryzuje ją także działanie antyapoptotyczne, co ma istotne znaczenie, zważając na patogenezę ZSO. Ponadto leczenie CsA wykazuje także pozytywny efekt w odniesieniu do gęstości komórek kubkowych spojówki. Skuteczności CsA nie odnotowano u chorych z ZSO spowodowanym zabiegami chirurgicznymi, użyciem soczewek kontaktowych (jatrogenny ZSO) i orbitopatią tarczycową.

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Badania jakości życia wykazały, że miejscowa terapia CsA jest opłacalna kosztowo w leczeniu chorych z ZSO w porównaniu ze stosowaniem środków nawilżających. Badania wykazały także korzyści ze stosowania CsA u chorych po założeniu zatyczek do punktów łzowych czy u chorych z ZSO związanym z nadmiernym parowaniem łez czy MGD [TFOS DEWS II Management].

Miejscową terapię CsA należy kontynuować przez dłuższy czas (tj. minimum 6 miesięcy). Nie uwzględniając postaci recepturowej Cyklosporyna A była pierwotnie dostępna tylko w stężeniu 0,05% w roztworze, niemniej jednak ograniczało to jej działanie do powierzchni oka. Słaba rozpuszczalność CsA w wodzie utrudnia jej formulację w postać kropli do oka. Produkt leczniczy Restasis® stanowi anionową emulsję cyklosporyny 0,05%, w której skład wchodzą także: gliceryna, olej rycynowy, polisorbat 80 i kopolimer karbomeru typu A. Aby poprawić czas utrzymywania się na powierzchni oka oraz dostępność biologiczną CsA, opracowano preparat w postaci 0,1% roztworu nanoemulsji kationowej cyklosporyny (produkt leczniczy Ikervis®). Postać ta wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z nośnikiem (placebo) ocenianą na podstawie testów barwienia rogówki przy użyciu fluoresceiny względem wartości początkowych i redukcji stanu zapalnego, o czym świadczy odpowiedź związana z obecnością HLA-DR w ciągu 6 miesięcy wykazana w badaniu randomizowanym *SANSIKA*. W kolejnym randomizowanym badaniu *SICCANOVE* kationowa nanoemulsja CsA również wykazała skuteczność ocenianej na podstawie barwienia rogówki przy użyciu fluoresceiny w czasie 6 miesięcy badania względem wartości początkowych [TFOS DEWS II Management, Baudouin 2017, Leonardi 2016].

W ocznej postaci GVHD cyklosporyna A w formie roztworu 0,05% lub 0,1% stosowana jest w celu redukcji stanu zapalnego o etiologii immunologicznej. Redukując stan zapalny na powierzchni oka działa przyczynowo, doprowadzając do zwiększenia wytwarzania łez, co sprzyja złagodzeniu objawów i zmniejsza konieczność częstego nawilżenia. Zaleca się ją u chorych z oczną postacią GVHD, u których przebiega proces zapalny, niezależnie od jego manifestacji. U tych chorych CsA miejscowa może być dawkowana częściej niż przypadku chorych z klasycznym ZSO. Na podstawie eksperymentalnego badania wykazano, że rozpoczęcie miejscowej terapii z CsA przed przeprowadzeniem allogenicznego HSCT pomaga zredukować stan zapalny w gruczołach łzowych, a tym samym zmniejsza objawy ZSO po przeszczepieniu. Skuteczność miejscowej CsA w prewencji ocznej postaci GVHD badana jest

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

także w ramach randomizowanego badania III fazy z placebo (NCT00755040) [EBMT 2019, Munir 2017].

Cyklosporyna z uwagi na swoje właściwości fizykochemiczne występuje w lekach okulistycznych recepturowych w postaci roztworów olejowych, co powoduje ograniczoną biodostępność, a zatem problemy w uzyskaniu stężeń terapeutycznych. Wśród preparatów gotowych dostępnych obecnie w postaci kropli ocznych z CsA, pojawiły się rozwiązania technologiczne dotyczące zawieszenia substancji aktywnej - CsA w postaci nanoemulsji. Są to układy o budowie matrycowej, w których substancja lecznicza jest inkorporowana do matrycy polimerowej. Pozwala to na uzyskanie wyższych stężeń terapeutycznych leku w tkankach gałki ocznej [Borkowski 2019].

Co ważne, w przypadku preparatów recepturowych nie wykonuje się badań porównawczych w zakresie biorównoważności z lekiem wytwarzanym przemysłowo, co ma istotne znaczenie biorąc pod uwagę, iż cyklosporyna jest substancją czynną o wąskim indeksie terapeutycznym. Ponadto, biorąc pod uwagę, iż nie każda apteka dysponuje lożą aseptyczną, preparat recepturowy można wykonać tylko w nielicznych aptekach w Polsce. Należy również podkreślić, że istnieją różnice w zakresie wytwarzania, walidacji czy nadzoru nad bezpieczeństwem leków gotowych i preparatów recepturowych.

W przemyśle leki do oczu wytwarzane są w obszarach produkcyjnych o klasie czystości powietrza A w otoczeniu klasy B. Między innymi z tego powodu krople do oczu wykonywane w aptece są gorszej jakości niż te wykonane metodą przemysłową [Borkowski 2019].

Jak zaznaczono wcześniej, dodatkowym problemem w aptece jest zaplecze recepturowe. Pomieszczenie do pracy aseptycznej powinno być poprzedzone śluzami określanymi jako śluza brudna i śluza czysta. Jednak w większości aptek receptura poprzedzona jest wyłącznie przedsionkiem. Do rzadkości należy rozdzielenie pracy receptury standardowej od receptury aseptycznej [Borkowski 2019].

W przypadku wystąpienia działania niepożądanego preparatu recepturowego szansa na wykonanie następczego badania jakościowego w ramach procedury z zakresu *pharmacovigilance* jest ograniczona z powodu częstego braku dostępności do leku recepturowego po zgłoszeniu działania niepożądanego co uniemożliwia kontrolę jakościową i

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

ilościową leku. Dodatkowo leki recepturowe w porównaniu do leków gotowych nie mają wyznaczonego podmiotu odpowiedzialnego, określonej serii, charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla chorego, a także indywidualnej procedury zgłaszania działań niepożądanych, systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania i zarządzania ryzykiem oraz systemu kontroli wewnątrzaptecznej oceny ryzyka sfałszowania substancji czynnej lub surowca.

Podsumowując, w sytuacji podawania pacjentowi CsA w postaci leku recepturowego zamiast leku gotowego napotyka się na problem substytucji. Cyklosporyna nie jest substancją aktywną dobrą do takiej zamiany ze względu na wąski indeks terapeutyczny, nieliniową farmakokinetykę i omówione wcześniej możliwe odchylenie biorównoważności. Ponadto lek gotowy odznacza się wyższą jakością, trwałością i bezpieczeństwem niż lek wytworzony w aptece [Borkowski 2019].

Mając na uwadze powyższe, w niniejszych wytycznych postępowania klinicznego jedyną rekomendowaną formą CsA są dopuszczone do obrotu w UE krople w postaci preparatu gotowego. Powinno się dążyć do długotrwałego stosowania cyklosporyny – zgodnie z zaleceniami powyżej 6 miesięcy przy okresowej kontroli: po 2 tygodniach – ocena wstępna, weryfikacja stosowania przez pacjenta (ocena w lampie szczelinowej). Po każdych 3 miesiącach stosowania – pełna ocena, LIPCOF, NIBUT, badanie osmolarności, FBUT z fluoresceiną, barwienie powierzchni oka z oceną OSS.

4.2.2. Takrolimus, sirolimus – leczenie miejscowe

W otwartym, prospektywnym badaniu z udziałem 14 badanych GVHD, ciężką postacią ZSO i nietolerancją miejscowo stosowanej CsA, chorzy zostali pouczeni, aby stosować miejscowo 0,03% roztwór takrolimusu raz dziennie przez trzy miesiące. Objawy przedmiotowe i podmiotowe ZSO uległy znacznej poprawie, a autorzy badania doszli do wniosku, że miejscowe stosowanie 0,03% takrolimusu może stanowić realną alternatywę dla chorych z nietolerancją miejscowo stosowanej CsA lub u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na miejscowo stosowaną CsA [TFOS DEWS II Management].

Podobnie jak GKS i CsA, takrolimus stosowany jest w celu redukcji stanu zapalnego u chorych z postacią oczną GVHD, co wykazano m.in. na podstawie analizy serii przypadków, w którym

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

takrolimus stosowany miejscowo wykazał krótkotrwały efekt przeciwzapalny. Długotrwałe stosowanie leku może także pomóc zapobiec rozwojowi procesu zapalnego oraz zredukować konieczność stosowania GKS. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu wykazano, że 0,05% takrolimus był bezpieczny, dobrze tolerowany i skuteczny w leczeniu postaci ocznej GVHD, a jego działanie nie powodowało wystąpienia nadciśnienia, obserwowanego podczas stosowania miejscowych GKS [EBMT 2019, Munir 2017].

Z kolei w prospektywnym, podwójnie zaślepionym badaniu, w którym 0,03% takrolimus podawano dwa razy dziennie u 24 chorych z ZSO związanym z ZS, średnie barwienie rogówki fluoresceiną i wynik barwienia różem bengalskim uległy znamiennej statystycznie poprawie po siedmiu dniach leczenia, która utrzymywała się przez kolejne 90 dni. Wartości testu Schirmera i TBUT pozostały niezmienione do 21 dni po zakończeniu leczenia, natomiast uległy poprawie po 28 dniach leczenia względem wartości początkowych [TFOS DEWS II Management].

Dane dotyczące skuteczności innych opcji terapeutycznych stosowanych w przypadku GVHD są ograniczone. W prospektywnych badaniach klinicznych średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie w przypadku zastosowania sirolimusu wynosi 60%. Z tego względu EBMT wskazuje sirolimus jako jedną z opcji terapeutycznych stosowanych w II-giej lub kolejnych liniach leczenia systemowego.

4.2.3. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

W przebiegu ZSO stosuje się wiele leków z grupy niesterydowych przeciwzapalnych (NLPZ). W badaniach wykazano, że ich zastosowanie skutkowało redukcją dyskomfortu w obrębie oka u chorych na ZSO. Jednocześnie sporadycznie raportowane są przypadki uszkodzenia rogówki u chorych z ciężkim ZSO. Istotnym jest, że większość opublikowanych badań dla NLPZ w ZSO dotyczy okresu leczenia poniżej 1 miesiąca, podczas gdy ZSO ma charakter choroby przewlekłej [TFOS DEWS II Management].

Sugeruje się, że NLPZ powinny być stosowane ostrożnie u chorych z ZS. Wyniki badania RCT dotyczącego porównania kortykosteroidów względem NLPZ wskazują, że w przypadku chorych z ZS korzystniejszy efekt uzyskano u osób przydzielonych do grupy stosujących kortykosteroidy [TFOS DEWS II Management].

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

4.2.4. Leki biologiczne

Zgodnie ze stanowiskiem zawartym w dokumencie TFOS DEWS II dotyczącym leczenia ZSO leki biologiczne stanowią przyszłość w leczeniu ZSO. Jednakże, chociaż wiele biologicznych substancji zostało dokładnie przebadanych na modelach zwierzęcych, badania z udziałem ludzi są nadal rzadkie, a dobrze zaprojektowane badania tego rodzaju są konieczne do dalszej oceny ich roli terapeutycznej [TFOS DEWS II Management].

Lubrycyna jest glikoproteiną zbliżoną do mucyny, pierwotnie zidentyfikowaną w płynie maziowym, a niedawno również na powierzchni oka oraz w gruczołach Meiboma. Jest wysokoskuteczną powierzchniową substancją nawilżającą, redukującą tarcie na powierzchniach syntetycznych i tkankowych, wykazującą synergistyczne działanie z kwasem hialuronowym. Posiada ona również właściwości przeciwzapalne. Rekombinowana ludzka lubrycyna została wytworzona i poddana badaniom *in vitro*. Obecnie preparaty nawilżające na bazie lubrycyny są dostępne komercyjnie. W badaniu RCT wykazano, że rekombinowana ludzka lubrycyna wpływa na istotną statystycznie poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych ZSO w porównaniu z kwasem hialuronowym w zakresie oceny wielu efektów zdrowotnych, w tym TBUT, barwienia rogówki fluoresceiną oraz zaczerwienienia powiek i spojówek [TFOS DEWS II Management].

Rekombinowany ludzki czynnik wzrostu nerwów (RH-NGF[9])

NGF bierze udział w regulacji wzrostu, proliferacji i przeżycia neuronów. Występuje naturalnie we łzach. Wykazuje działanie troficzne na powierzchni oka przez aktywację kinazy receptora tropomyozyny A (TrkA) i neurotrofiny p75. NGF i TrkA znajdują się na całej powierzchni oka, w tym w komórkach nabłonka rogówki i neuronach czuciowych. U ludzi wrażliwość rogówki, wytwarzanie łez i poprawę ostrości wzroku zaobserwowano po miejscowym podaniu kropli do oczu NGF pochodzenia mysiego (w stężeniu 200 mg/ml co 2 godziny przez 2 dni, a następnie jedną kroplę sześć razy dziennie, aż do wyleczenia uszkodzenia rogówki) [TFOS DEWS II Management].

[9] ang. *recombinant human nerve growth factor*

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Gen / białko-6 stymulowane czynnikiem martwicy nowotworów a (TSG-6).

Mezenchymalne komórki macierzyste (MSC) hamują proces zapalny w modelach zwierzęcych zawału mięśnia sercowego, uszkodzenia rogówki i zapalenia otrzewnej.

Wskazano, że MSC zmniejszają stany zapalne poprzez wydzielanie stymulowanego czynnikiem martwicy nowotworów (TNF) genu/białka-6 (TSG-6), który wykazał działanie terapeutyczne w eksperymentalnych modelach zapalenia rogówki [TFOS DEWS II Management].

Antagonista receptora IL-1 (IL-1Ra)[10]

IL-1Ra jest białkiem produkowanym głównie przez aktywowane monocyty i makrofagi tkankowe, ale także komórki nabłonkowe. Hamuje ono prozapalne działanie IL-1α i IL-1β, blokując kompetycyjnie ich wiązanie z receptorem 1 komórki IL-1 (IL-1R1). Gdy IL1-Ra wiąże IL-1R1, nie jest generowana sygnalizacja, stąd jest to ligand antagonizujący IL-1. W stanach zapalnych stwierdza się zwiększoną ekspresję genu IL-Ra [TFOS DEWS II Management].

U chorych z oczną postacią GVHD, po miejscowym podaniu anakinry, antagonisty receptora IL-1, stosowanego *off-label* w leczeniu ZSO, na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania wykazano poprawę (złagodzenie objawów) i zmniejszenie epiteliopatii rogówki po 12 tygodniach stosowania, a jednocześnie wykazano, że jest to lek bezpieczny [EBMT 2019, Munir 2017].

Terapia anty TNF-α

TNFα jest cytokiną prozapalną wywołującą efekt w wielu rodzajach komórek. Reguluje ruch i aktywację komórek odpornościowych. Stwierdzono zwiększoną ekspresję TNF-α w spojówce i płynie łzowym zarówno w modelach zwierzęcych, jak i u chorych z ZS i innymi typami ZSO. Przeprowadzono badania dotyczące układowego zastosowania terapii infliksymabem (INF) i etanerceptem (ETA), jednak uzyskano sprzeczne wyniki. Dalsze badania dotyczyły miejscowego zastosowania INF i zbilansowanego roztworu soli do leczenia

[10] ang. *interleukin-1 receptor antagonist*

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

myszy z indukowanym suchym okiem, na podstawie którego wykazano, że INF wykazał korzystne działanie w zakresie zwiększania objętość łez, redukcji poziomu cytokin zapalnych spojówki (IL-1b, IL-6, IL-17 i IFN-γ), a także spowodował poprawę gęstości komórek kubkowych. Wykazano ponadto, że zarówno inhibitor HL036, jak i ETA wpływają na redukcję stanu zapalnego w gruczole łzowym i rogówce myszy z suchym okiem indukowanym eksperymentalnie poprzez supresję IFN-γ, IL-21 i IL-6 [TFOS DEWS II Management].

Terapia anty IL-17

Komórki Th17 są zaangażowane w patogenezę wielu chorób autoimmunologicznych. Wykazano, że zwiększona ekspresja cytokiny IL-17 związanej z Th17 promuje zaburzenie bariery nabłonkowej rogówki, odgrywając w ten sposób istotną rolę w patogenezie ZSO [TFOS DEWS II Management].

Rituksymab

U chorych z oczną postacią GVHD w II lub w kolejnych liniach terapii układowej można zastosować rituksymab w leczeniu ogólnym [EBMT 2019]. W badaniach prospektywnych średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie u chorych z oczną postacią GVHD stosujących rituksymab wynosił 31%. Dane te należy jednak interpretować z wielką ostrożnością m.in. ze względu na niewielką liczbę analizowanych przypadków [EBMT 2019].

Inhibitory kinazy tyrozynowej Janus i kinazy tyrozynowej śledzionowej

U chorych z oczną postacią GVHD w ramach terapii miejscowej można zastosować inhibitory kinazy tyrozynowej Janus i kinazy tyrozynowej śledzionowej [EBMT 2019]. W pilotażowym randomizowanym badaniu klinicznym wykazano że inhibitory kinazy tyrozynowej Janus i kinazy tyrozynowej śledzionowej stosowane miejscowo wykazują działanie korzystne u chorych z oczną postacią GVHD [EBMT 2019].

4.2.5. Neuropeptydy

Substancja P, tj. peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP), neuropeptyd Y (NPY) i wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) oceniano w różnych badaniach laboratoryjnych i badaniach klinicznych na zdrowych oczach oraz u chorych z ZSO. Zmniejszony poziom NPY

i CGRP we łzach jest związany z zaburzeniami funkcji filmu łzowego. Dane te sugerują, że NPY i CGRP mogą stać się przydatnymi biomarkerami i odgrywają działanie terapeutyczne w leczeniu ZSO [TFOS DEWS II Management].

4.2.6. Fototerapia

U chorych ze steroidozależną lub steroidooporną GVHD istnieje potrzeba wprowadzenia kolejnej linii leczenia. Technika fotoferezy pozaustrojowej (ECP) pojawiła się w pierwszej dekadzie XXI wieku i charakteryzuje się lepszą skutecznością i niską toksycznością w porównaniu do immunosupresji systemowej. Terapia ta polega na naświetlaniu promieniowaniem UVA leukocytów odseparowanych z krwi obwodowej, po uprzedniej ich ekspozycji na 8-metoksypsolaren. Połączenie leukaferezy i terapii fotodynamicznej indukuje zniszczenie limfocytów T oraz wykazuje działanie przeciwzapalne, pomocne w prewencji odrzucenia przeszczepu. Długoterminowy wskaźnik przeżywalności u chorych stosujących ECP wynosi 50% [Munir 2017], a wskaźnik odpowiedzi na leczenie kształtuje się na poziomie 43% [EBMT 2019]. Z tego względu ECP jest drugą pod względem skuteczności (po sirolimusie) interwencją stosowaną w II -giej linii leczenia systemowego u chorych na GVHD [EBMT 2019].

4.3. Antagonista antygenu 1 (LFA-1) związanego z funkcją limfocytów – lifitegrast miejscowo

Lifitegrast jest małocząsteczkowym antagonistą integryny, opracowanym w celu naśladowania domeny wiążącej ICAM-1 z LFA-1 i uważanym za działający jako konkurencyjny antagonista w blokowaniu wiązania między LFA-1 i ICAM-1, co powoduje zahamowanie migracji komórek T do tkanek docelowych, zmniejszenie uwalniania cytokin i ograniczenie dalszej rekrutacji komórek T. Lifitegrast stosowany w postaci 5% roztworu został poddany badaniom w leczeniu miejscowym ZSO. Obecnie lek ten jest w trakcie rejestracji przez EMA w terapii umiarkowanego do ciężkiego ZSO u dorosłych chorych, u których wcześniejsze zastosowanie sztucznych łez nie było wystarczające [TFOS DEWS II Management].

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Lifitegrast stosowany miejscowo jest nową opcją terapeutyczną zatwierdzą przez FDA w leczeniu chorych z ZSO. Terapia ta powinna być poddana dalszym badaniom u chorych z oczną postacią GVHD [EBMT 2019].

4.4. Antybiotyki (w tym antybiotyki makrolidowe)

Tetracykliny i ich analogi są antybiotykami o szerokim spektrum działania, hamujące syntezę białek poprzez hamowanie wiązania aminoacylo-tRNA z kompleksem mRNA-rybosom. Istnieje hipoteza, że zmniejszenie lipolitycznych egzoenzymów wytwarzanych przez bakterie i zahamowanie produkcji lipazy, a co za tym idzie zmniejszenie produktów rozpadu lipidów meibomijnych, może przyczynić się do poprawy parametrów klinicznych w MGD i przedniego zapalenia brzegów powiek związanych z ZSO. Leki z tej grupy również wykazują właściwości przeciwzapalne. Redukują aktywność kolagenazy, fosfolipazy A2 oraz licznych MMPs, jak również zmniejszają produkcję mediatorów stanu zapalnego, takich jak IL-1 i TNF-α, w szerokim zakresie tkanek, w tym nabłonka rogówki. W przypadku chorych z ZS wyniki badania RCT dotyczącego oceny stosowania niskiej dawki doksycykliny (20 mg dwa razy dziennie) wskazały na stosunkowo niską skuteczność interwencji (istotną statystycznie poprawę objawów odnotowano u 5 z 16 chorych, co stanowi 31,3% uczestników) [TFOS DEWS II Management].

Istnieją doniesienia wskazujące na pozytywny wpływ układowego stosowania **azytromycyny (antybiotyk makrolidowy)** w leczeniu MGD, szczególnie u tych chorych, którzy wykazują nietolerancję na inne antybiotyki stosowane układowo. Azytromycyna w odróżnieniu od pozostałych antybiotyków, istotnie zwiększa komórkową akumulację cholesterolu, estrów cholesterolu, fosfolipidów i lizosomów. Wskazuje się, że efekt stymulacji nabłonka gruczołów Meiboma u ludzi wywołany przez azytromycynę jest unikatowy (nie jest związany z zastosowaniem żadnego innego antybiotyku). Azytromycyna może być wartościową opcją terapeutyczną w przypadku współwystępowania MGD i trądziku różowatego (domiuje pogląd, że do leczenia MGD najlepszym rozwiązaniem jest stosowanie atzyromycyny 500mg/ dzień 1x na dobę przez 3 dni w 3 cyklach w tygodniowych odstępach). Panuje przekonanie, że jej właściwości przeciwzapalne mogą być pomocne w zakresie kontroli flory bakteryjnej oraz stanu zapalnego powiek [TFOS DEWS II Management].

Aby zapobiec nadmiernemu parowaniu łez u chorych z postacią oczną GVHD zaleca się stosowanie doustnych tetracyklin (doksycykliny/minocykliny, w celu ograniczenia działań niepożądanych minocyklinę w badaniach stosowano w dawce 100 mg/dobę do 3 miesięcy, z kolei sugerowana dawka doskycykliny to 40 mg/dobę do 16 tygodni) lub makrolidów. Doustna doksycyklina/minocyklina może być pomocna w ogólnoustrojowym leczeniu MGD, redukując toczący się stan zapalny, a przez to wpływając na poprawę wydzielania meibum i jakość filmu łzowego. Z kolei azytromycyna stosowana w postaci doustnej lub miejscowo w leczeniu tylnego zapalenia brzegów powiek, ze względu na swoje działanie przeciwzapalne i immunomodulujące, znamiennie statystycznie poprawia TBUT, wydzielanie gruczołów Meiboma i łagodzi objawy choroby (dominuje pogląd, że najlepszym rozwiązaniem jest stosowanie azytromycyny 500mg/ dzień 1x dziennie przez 3 dni w 3 cyklach w tygodniowych odstępach. W ramach leczenia wspomagającego, w zaostrzeniach o możliwej etiologii bakteryjnej (nadkażeniach) zaleca się dodatkowe stosowanie antybiotyków o działaniu miejscowym [EBMT 2019, Munir 2017, TFOS DEWS II Management].

4.5. Pozostałe

Ponadto w literaturze odnaleziono informacje dotyczące możliwości stosowania tranilastu miejscowo w alergicznym zapaleniu spojówek, nieżycie nosa i atopowym zapaleniu skóry. Według publikacji *Munir 2017* uważa się, że tranilast może wywierać korzystny wpływ na łagodzenie objawów ZSO w przebiegu przewlekłego GVHD poprzez inhibicję transformującego czynnika wzrostu beta 1 [Munir 2017].

Istnieją także doniesienia o stosowaniu rebapimidu w analizowanym wskazaniu. Rebapimid jest substancją stosowaną w Japonii w leczeniu ZSO. Mechanizm jego działania polega na stymulowaniu produkcji glikoprotein podobnych do mucyny w ludzkich komórkach nabłonka rogówki. W badaniach klinicznych wykazano jego skuteczność w łagodzeniu objawów ZSO również u chorych na oczną postać GVHD. Lek ten nie został jednak dopuszczony przez FDA do stosowania w USA [EBMT 2019, TFOS DEWS II Management].

Odnotowano także skuteczność miejscowego stosowania kropli do oczu z diquafasolem w populacji ogólnej chorych na ZSO i u chorych z GVHD [EBMT 2019]. W populacji chorych

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

na ZS użyteczność tego składnika w zakresie stabilizowania filmu łzowego określono jako potencjalną [TFOS DEWS II Management].

5. Zalecenia postępowania

Zalecenia ogólne dotyczące zakresów działań, które powinny zostać podjęte wobec chorych przedstawiono w podziale na etapy. Należy jednak podkreślić, iż wyszczególnienie kolejnych etapów nie stanowi ścisłego algorytmu czynności, które należy kolejno wykonywać a jedynie wykaz dostępnych interwencji, których zastosowanie z dużym prawdopodobieństwem będzie korzystne u większości chorych na ZSO. Bardziej zaawansowane i swoiste metody leczenia zawsze należy dopasować do stanu klinicznego chorego [PTO 2018].

Dodatkowo w tabeli zaprezentowano zakresy działań zalecanych do stosowania u chorych z ZS oraz z oczną postacią GVHD. Zalecenia dla tych grup nie zostały przedstawione zgodnie z podziałem na etapy, jak w przypadku zaleceń ogólnych. Zastosowano natomiast sposób prezentacji zaleceń zgodny z wytycznymi międzynarodowymi.

Istotnym jest, iż większość zaleceń ogólnych jest taka sama dla chorych na ZSO ogółem co dla wskazanych powyżej podgrup chorych. Należy mieć jednocześnie na uwadze, iż występowanie ZSO w przebiegu tych chorób wiąże się z koniecznością zachowania ostrożności co do doboru odpowiednich opcji terapeutycznych, dlatego tak ważna jest współpraca lekarza okulisty z lekarzami innych specjalności (w przypadku omawianych podgrup odpowiednio lekarza reumatologa oraz lekarza hematologa).

Celem leczenia ZSO w przebiegu ZS jest utrzymanie integralności filmu łzowego poprzez zachowanie lub zwiększenie wydzielania łez i/lub poprzez ich substytucję [Kopacz 2019].

Z kolei celem leczenia przewlekłej postaci ocznej GVHD jest redukcja objawów, stała kontrola aktywności choroby oraz zapobieganie uszkodzeniom tkanek przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii. Oczna postać GVHD jest często leczona etapowo, zaczynając od najprostszego leczenia, a następnie, w razie potrzeby, przechodząc w coraz bardziej agresywne terapie. Oprócz stosowania przez chorych ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej w przypadku GVHD w innych narządach, leczenie narządu wzroku obejmuje wiele strategii, tj.: nawilżenie powierzchni oka, zachowanie łez, zapobieganie

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

parowaniu łez, redukcję stanu zapalnego, wspomaganie nabłonka, terapię wspomagającą i interwencje chirurgiczne. Należy podkreślić, iż opieka nad chorym z oczną postacią GVHD powinna uwzględniać regularne kontrole okulistyczne [EBMT 2019, Munir 2017].

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Tabela 5.
Etapy postępowania terapeutycznego

Etap	Zakres działań		
	Zalecenia ogólne	**Zespół Sjögrena**	**Oczna postać GVHD**
I	• edukacja chorego w zakresie informacji o chorobie, jej leczeniu i rokowaniu. Okulista powinien poinformować chorego o przewlekłym charakterze tego schorzenia, a także ustalić i omówić z chorym realistyczne oczekiwania dotyczące celów terapii; • ograniczenie niekorzystnego wpływu środowiska zewnętrznego; • edukacja na temat zmiany diety (suplementacja niezbędnych kwasów tłuszczowych (kwasów omega-3, w szczególności kwasy DHA i EPA)); • identyfikacja oraz modyfikacja/eliminacja leków stosowanych ogólnie i miejscowo; • zastosowanie kropli nawilżających bez konserwantów ze składnikami o działaniu osmoprotekcyjnym (np. trehaloza, L-karnityna, betaina, erytrytol); • zastosowanie kropli nawilżających bez konserwantów różnego typu (ew. ze składnikiem lipidowym u chorych z MGD); • higiena powiek obejmująca: • ciepłe okłady (stała temperatura ok. 40°C przez okres 10 min.). Nie należy podgrzewać skóry powiek powyżej 45°C. Można stosować okłady przygotowane samodzielnie w warunkach domowych lub skorzystać z urządzeń dostępnych komercyjnie,	Postępowanie terapeutyczne u chorych z ZSO w przebiegu zespołu Sjögrena i ocznej postaci GVHD jest w wielu punktach spójne z zaleceniami ogólnymi. Poniżej przedstawiono schematy zgodne z wytycznymi międzynarodowymi. **Leczenie pierwszego wyboru w razie suchości oczu, z zastosowaniem sztucznych łez i/lub okulistycznych żeli/maści** • Pierwszą linią terapii w razie suchości oczu, powinny być środki zwiększające objętość i nawilżanie, czyli „sztuczne łzy" i żele okulistyczne, których głównymi składnikami są substancje nawilżające z bazą polimerową lub środek zwiększający lepkość (metyloceluloza, hialuronian). Zaleca się, aby chorzy z suchością oczu i/lub nieprawidłowymi wynikami badań diagnostycznych, stosowali sztuczne łzy zawierające metylcelulozę lub hialuronian, co najmniej 2 razy dziennie, z częstością zwiększaną nawet do 1 raz na godzinę, zależnie od nasilenia objawów klinicznych. U chorych wymagających stosowania sztucznych łez co najmniej 4 razy dziennie, wskazane jest wykorzystanie do terapii preparatów sztucznych łez pozbawionych konserwantów.	• opieka nad chorym powinna być sprawowana przez lekarza okulistę, który dokonuje oceny stanu chorego przed przeszczepieniem, następnie pomiędzy 3 a 6 mies. po przeszczepieniu (u wszystkich chorych) oraz w momencie rozpoznania przewlekłego GVHD, niezależnie od miejsca objętego chorobą. **Leczenie I linii (leczenie ogólnoustrojowe przewlekłej postaci GVHD zasadniczo nie jest stosowane w przypadku izolowanej choroby oczu lub bez stosowania leczenia miejscowego):** • GKS; • inhibitory kalcyneuryny (CsA, tacrolimus) **Leczenie systemowe II lub kolejnych linii (leczenie ogólnoustrojowe przewlekłej postaci GVHD zasadniczo nie jest stosowane w przypadku izolowanego zajęcia oczu lub bez stosowania leczenia miejscowego):**

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Etap	Zakres działań		
	Zalecenia ogólne	**Zespół Sjögrena**	**Oczna postać GVHD**
	które umożliwiają podtrzymanie właściwej temperatury powiek przez dłuższy czas; • masaż (w kierunku ujść gruczołów Meiboma); • oczyszczanie brzegów powiek przeznaczonymi do tego preparatami bez konserwantów. Należy zachować ostrożność podczas oczyszczania powiek, na których znajduje się makijaż, aby uniknąć kolejnych zanieczyszczeń powierzchni oka.	• Maści okulistyczne polecane są w celu kontroli objawów suchości w ciągu nocy, zwykle stosuje się je przed snem. • Chorzy z oporną lub ciężką postacią suchości oczu, powinni pozostawać pod opieką okulisty posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia schorzeń rogówki. Ciężkość zaburzeń powinna być określona w wyniku badania okulistycznego, z oceną okulistyczną uszkodzenia rogówki poprzez pomiar OSS i określenie OSDI; należy również wykluczyć inne, nie związane z ZS, przyczyny (np. zapalenie powiek)	• fotofereza pozaustrojowa; • rituksymab; • syrolimus; • mykofenolan mofetylu; • metotreksat; • ruksolitynib • ibrutynib **Leczenie miejscowe (stosowane zazwyczaj w początkowych etapach leczenia lub u chorych z łagodną postacią ocznego GVHD):** **NAWILŻANIE POWIERZCHNI OKA:**
II	Jeśli działania podjęte w etapie I są niewystarczające, należy rozważyć: • zastosowanie **kropli nawilżających bez konserwantów** w celu minimalizacji toksycznego wpływu konserwantu na powierzchnię oka; • zastosowanie preparatów **z olejkiem z drzewa herbacianego** (w przypadku zakażenia nużeńcem); • zastosowanie metod pozwalających **oszczędzać łzy** (np. zamknięcie punktów łzowych, zastosowanie osłon oczu z komorą wilgoci); • **żele lub maści nawilżające** do stosowania na noc; • leczenie w poradni okulistycznej z zastosowaniem urządzeń do ogrzewania i **usuwania wydzieliny gruczołów Meiboma** (np. LipiFlow); • leczenie z zastosowaniem **intensywnego światła pulsacyjnego** (IPL) w gabinecie lekarskim; • wdrożenie postępowania z zastosowaniem **leków wydawanych na receptę w leczeniu ZSO**: • **miejscowe kortykosteroidy bez konserwantów** (ograniczony czas stosowania);	**Miejscowo stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub glukokortykosteroidy (GKS)** • mogą być zalecone przez okulistę w krótkotrwałej terapii (maksymalnie 2-4 tygodnie), gdyż długotrwałe leczenie może wywołać działania niepożądane **Cyklosporyna do stosowania miejscowego w postaci kropli** W grudniu 2002 roku FDA zaakceptowała w USA postać okulistyczną zawierającą 0,05% cyklosporynę A (CyA) do leczenia ZSO, opierając się na wynikach 2 badań klinicznych prowadzonych wśród chorych z keratoconjunctivitis sicca (włączano chorych na ZS, w różnych proporcach). Okuliści mogą	• sztuczne łzy lub żele pozbawione konserwantów i fosforanów (A-II) • lepkie maści lub łzy (A-II) • krople zawierające kwas hialuronowy i dekspantenol (w KCS) • krople z autologicznej surowicy (C-II) • stymulatory wydzielania mucyny (diquafosol, rebamipid) (B-II) • inne: 5-10% roztwór oczny acetylocysteiny, doustne agonisty rec. muskarynowych (pilokarpina, cevimelina); **ZACHOWANIE ŁEZ** • zatyczki punktowe (kolagenowe lub silikonowe – czasowe); • kauteryzacja termiczna (permanentna);

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Etap	Zakres działań		
	Zalecenia ogólne	**Zespół Sjögrena**	**Oczna postać GVHD**
	• **preparaty pobudzające czynność wydzielniczą** do stosowania zewnętrznego (10% acetylocysteina 4 x dobę); • w przypadku przedniego zapalenia brzegów powiek preparaty miejscowe (**antybiotyk lub antybiotyk w skojarzeniu z kortykosteroidem**; zgodnie z PTO 2018: azytromycyna 2 x dziennie przez 2 dni, następnie 1 x dziennie przez 12 dni); • stosowane miejscowo **niesteroidowe leki immunomodulujące** (np. cyklosporyna; zgodnie z PTO 2018: Ikervis® – jedyna zarejestrowana w Polsce cyklosporyna 0,1% w dawce 1x na dobę; możliwe zastosowanie miejscowo cyklosporyny 0,05% - 2x na dobę; produkt Restasis® – do czasu rejestracji produktu Ikervis® był on sprowadzany i refundowany w ramach importu docelowego); • **antybiotyki makrolidowe lub tetracykliny doustnie** (zgodnie z PTO 2018: tetracyklina, oksytetracyklina 250 mg od 1 do 4 x dziennie; doksycyklina, minocyklina 40-100 mg od 1 do 2 x dziennie); • **antagoniści LFA-1** do stosowania zewnętrznego (takie jak lifitegrast 5%) (zgodnie z AAO 2018).	rozważyć zastosowanie CyA u chorych z opornymi lub ciężkimi objawami suchości oczu, wymagającymi powtarzanych cykli leczenia GKS w postaci kropli do oczu **Krople do oczu przygotowane z surowicy** Mogą być rozważane u chorych nie odpowiadających na leczenie CsA lub nie tolerujących CsA w postaci kropli do oczu. **Leczenie ratunkowe (terapie miejscowe i ogólnoustrojowe)** Można rozważać w razie niepowodzenia terapii wymienionych powyżej. • Zatyczki w celu zamknięcia kanalików łzowych - niepewne efekty • preparaty doustne agonistów receptorów muskarynowych, można rozważać w oparciu o poprawę subiektywnych objawów ocznych (ale nie obiektywnych) • nie zaleca się w terapii suchości oczu: hydroksychlorochiny, leków immunosupresyjnych, rituksymabu.	**ZAPOBIEGANIE PAROWANIU ŁEZ** • ciepłe okłady, higiena powiek; • soczewki kontaktowe (rogówkowe, sztywne przepuszczalne dla gazów, silikonowe hydrożele); **REDUKCJA STANU ZAPALNEGO** • cyklosporyna miejscowo 0.05% lub 0.1% (B-I) • takrolimus miejscowo (B-I) • kortykosterydy miejscowo (B-II)- terapia krótkoterminowa • krople lub maści z antybiotykiem (B-III) – terapia nadkażeń • inne: anakinra (antagonista rec. IL1), Tranilast (B-II), inhibitor kinazy tyrozynowej Janus i kinazy tyrozynowej śledzionowej; **TERAPIA WSPOMAGAJĄCA** • hogle nawilżające (B-II) • nawilżacze powietrza • olej lniany, kwasy tłuszczowe omega-3 (C-I) • niskie dawki doustnych tetracyklin (B-II) **INTERWENCJE CHIRURGICZNE** • oczyszczanie powierzchni nabłonka (C-III) • częściowe zszycie szpary powiek (tarsorafia) (C-II) • transplantacja błony owodniowej (C-III)
III	Jeśli działania podjęte w etapie II są niewystarczające, należy rozważyć: • doustne leki pobudzające czynność wydzielniczą (zgodnie z AAO 2018); • zastosowanie surowicy autologicznej/allogenicznej w kroplach do oczu;		

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Etap	Zakres działań		
	Zalecenia ogólne	**Zespół Sjögrena**	**Oczna postać GVHD**
	• opatrunkowe soczewki kontaktowe; • zgodnie z PTO 2018: przewlekłe stosowanie miejscowych kortykosteroidów bez konserwantów; zgodnie z AAO 2018 zaleca się to działanie w etapie IV.		• transplantacja komórek macierzystych nabłonka rogówki i keratoplastyka (C-III) **INNE:** leczenie z wykorzystaniem *Thermal Pulsation System*.
IV	W przypadku niewystarczającej skuteczności działań wskazanych powyżej, należy rozważyć: • zgodnie z AAO 2018: długookresowe stosowanie miejscowych kortykosteroidów (zgodnie z PTO 2018 zaleca się to działanie w etapie III); • przeszczepienie błony owodniowej; • operacyjne zamknięcie punktów łzowych; • inne zabiegi chirurgiczne (np. zaszycie szpary powiekowej [tarsorafia], przeszczepienie gruczołów ślinowych).		

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Munir 2017*, *TFOS DEWS II Management*, *AAO 2018*, *PTO 2018*, *EBMT 2019, EULAR 2020*

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

5.1. Zalecenia postępowania a nasilenie objawów

W dokumencie AAO 2018 omówione zostały działania, które należy podjąć u chorych z ZSO, biorąc pod uwagę stopień nasilenia choroby. Należy zauważyć, że działania te w większości pokrywają się z wymienionymi powyżej w ramach poszczególnych etapów postępowania terapeutycznego. Poniżej przedstawiono zasadność stosowania wybranych interwencji w podgrupach chorych na ZSO w zależności od ich stanu klinicznego.

W poniższym opisie przedstawiono także ewentualne modyfikacje i zasadność stosowania wymienionych interwencji w leczeniu ZSO w przebiegu zespołu Sjögrena [EULAR 2020] oraz u chorych, u których wystąpiła oczna postać GVHD [EBMT 2019]. Ze względu na wiele elementów wspólnych terapii ZSO zdecydowano się przedstawić informacje zgromadzone na podstawie doniesień naukowych łącznie, tj. zarówno w populacji ogólnej, jak i u chorych na ZSO w przebiegu ZS i GVHD.

ZSO o łagodnym stopniu nasilenia

Sztuczne łzy

Ze względu na niejednoznaczną korelację pomiędzy zgłaszanymi objawami podmiotowymi a objawami przedmiotowymi, a także względnie niewielką swoistość i/lub czułość testów klinicznych, chorym, u których występują objawy podmiotowe bez występujących objawów przedmiotowych powinno zalecić się stosowanie sztucznych łez, gdy pozostałe potencjalne przyczyny podrażnień oczu zostały wykluczone [AAO 2018].

Wraz ze wzrostem stopnia ciężkości ZSO należy zwiększyć częstość stosowania preparatów do leczenia miejscowego zawierających składniki zwiększające nawilżenie oczu (emulsje, żele oraz maści). Można również rozważyć zwiększenie częstości aplikacji sztucznych łez, przy czym należy mieć na uwadze styl życia oraz zdolności manualne chorego [AAO 2018].

Suchość odczuwana przez chorego w przebiegu ZS znacznie obniża jakość życia, dlatego pierwsza zastosowana metoda lecznicza powinna mieć na celu przyniesienie ulgi chorym. Zaleca się stosowanie sztucznych łez i żeli z częstością co najmniej dwa razy dziennie, których głównymi składnikami są polimerowe substancje nawilżające lub zwiększające lepkość (metyloceluloza, hialuronian sodu). Maści oczne ze względu na większą gęstość powinny być

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

stosowane w celu kontroli objawów w nocy [EULAR 2020]. Preferowane jest stosowanie produktów bez konserwantów, jednakże przy łagodnych postaciach ZSO i ogólnie zdrowej powierzchni oka, krople zawierające w składzie konserwanty mogą okazać się wystarczające. Gdy takie preparaty stosowane są często lub przewlekle (>4 razy/dzień), sugerowany jest wybór kropli do oczu niezawierających konserwantów [AAO 2018, EULAR 2020].

U chorych z GVHD rekomendowane jest używanie kropli i żeli bez konserwantów, w przypadku ciężkiej postaci ZSO zaleca się stosowanie preparatów zawierających kwas hialuronowy i dekspantenol [EBMT 2019].

Zmiana czynników środowiskowych oraz stylu życia

U chorych, u których rozpoznano łagodną postać suchego oka należy zwrócić uwagę na czynniki potencjalnie zaostrzające chorobę, takie jak stosowanie leków przeciwhistaminowych lub moczopędnych, palenie papierosów lub bierne palenie, przeciągi (np. wskutek używania wiatraków sufitowych) czy niska wilgotność powietrza. Pomocne może być zwiększanie wilgotności powietrza i unikanie przeciągów, na przykład poprzez zamontowanie osłon bocznych na okulary i zmianę kierunków przepływu powietrza w pracy, w domu i w samochodzie. Obniżenie ekranu komputera poniżej wysokości wzroku w celu zmniejszenia stopnia otwarcia powiek, odbywanie regularnych przerw oraz zwiększenie częstości mrugania może zmniejszyć poczucie dyskomfortu związane z użytkowaniem komputera i czytaniem [AAO 2018].,

ZSO o umiarkowanym stopniu nasilenia

U chorych z ZSO o umiarkowanym stopniu nasilenia oprócz terapii wymienionych powyżej można rozważyć dodatkowo wdrożenie leczenia przeciwzapalnego.

Kortykosteroidy oraz NLPZ

W badaniach klinicznych odnotowywano, że stosowanie kortykosteroidów wiązało się ze zmniejszeniem objawów podmiotowych związanych z podrażnieniem oczu, zmniejszeniem wyniku testu barwienia rogówki fluoresceiną, a także łagodzeniem nitkowatego zapalenia rogówki. Terapia miejscowa niskimi dawkami kortykosteroidów nie powinna być stosowana zbyt często i powinna trwać nie dłużej niż kilka tygodni. Chorzy, którym przepisano

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

kortykosteroidy, powinni być monitorowania pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych (np. wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz występowania zaćmy [AAO 2018].

U chorych z ZS leczenie przeciwzapalne może opierać się o krótkotrwałe (maksymalnie 2-4 tygodnie), miejscowe zastosowanie leków z grupy NLPZ oraz kortykosteroidów, również mając na uwadze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych [EULAR 2020]. Wyniki badań randomizowanych porównujących leczenie miejscowe GKS względem NLPZ wskazują, że u chorych na ZS lepszy efekt uzyskano u osób stosujących GKS. [TFOS DEWS II Management].

Leczenie miejscowe GKS jest wskazane w ostrej fazie ocznego GVHD, jednakże ich stosowanie powinno być ograniczone do krótkotrwałej terapii pod ścisłą kontrolą okulistyczną względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. [EBMT 2019, Munir 2017].

Leki o działaniu immunomodulującym

Według EULAR cyklosporynę można zastosować w przypadku ciężkiej lub opornej na leczenie postaci ZSO w przebiegu ZS u chorych wymagających powtarzania terapii kroplami do oczu z glikokortykosteroidami [EULAR 2020].

W przypadku chorych na GVHD rekomenduje się stosowanie cyklosporyny miejscowo w stężeniu 0,05% lub 0,1% dwa razy dziennie [EBMT 2019]. Może być ona podawana częściej niż 2 razy dziennie, czyli częściej niż jest to zalecane w przypadku chorych na ZSO bez GVHD. Do długotrwałej kontroli stanu zapalnego powinna być stosowana CsA miejscowa, a nie GKS których stosowanie powinno być ograniczone do niskodawkowej i krótkotrwałej terapii. Na podstawie eksperymentalnego badania wykazano, że rozpoczęcie terapii CsA przed przeprowadzeniem allogenicznego HSCT pomaga zredukować stan zapalny w gruczołach łzowych, a tym samym zmniejsza objawy suchego oka po przeszczepieniu. Odkrycia te wymagają jednak potwierdzenia w większych prospektywnych badaniach kohortowych. U chorych na oczną postać GVHD odnotowuje się korzyści z terapii takrolimusem (zmniejszenie stanu zapalnego, zmniejszenie konieczności stosowania miejscowych GKS, zwiększenie produkcji filmu łzowego) – zalecane jest stosowanie takrolimusu w postaci maści [Munir 2017]. Wskazano, że skuteczność terapii takrolimusem odnotowuje się już przy stężeniach 0,02%, natomiast na podstawie badań I/II fazy wnioskuje się, że stężenie 0,05% jest również bezpieczne i skuteczne [EBMT 2019].

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Antagoniści LFA-1

Lifitegrast 5% został zatwierdzony przez FDA w leczeniu ZSO, jednakże mechanizm jego działania nie został do końca poznany. Wyniki badań klinicznych wskazują na korzystny wpływ lifitegrastu na występowanie objawów podmiotowych (barwienie rogówki i spojówek), a także przedmiotowych (wynik testu suchości oczu oraz dyskomfortu) przez 3 miesiące stosowania. Należy jednak mieć na uwadze, że długoterminowe efekty stosowania tej substancji nie są znane [AAO 2018].

Suplementacja NNKT

Suplementacja niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych w leczeniu ZSO może przynosić potencjalnie korzystny wpływ, jednak ze względu na brak standaryzacji preparatów oraz nieregulowany rynek suplementów diety, trudnym jest przeprowadzenie badań klinicznych wysokiej jakości. Odnotowywano, że podawanie suplementów zawierających kwasy omega-3 w ramach leczenia wspomagającego wiązało się z pewną poprawą stanu chorych z zapaleniem brzegów powiek [AAO 2018].

Zatyczki do punktów łzowych

U chorych z niedoborem warstwy wodnej filmu łzowego można rozważyć zatkanie punktów łzowych, jeśli pozostałe środki okazały się nieskuteczne lub niepraktyczne. Zatyczki łzowe stanowią najlepszy wybór, kiedy osiągnięta została homeostaza filmu łzowego. Metoda ta powinna być stosowana z ostrożnością u chorych ze współwystępującymi zapalnymi schorzeniami powierzchni oka, takimi jak postać oczna trądziku różowatego i/lub alergiczne zapalenie spojówek, ponieważ może dojść do nasilenia objawów [AAO 2018].

Zasadność stosowania zatyczek punktów łzowych u chorych z ZS nie została jednoznacznie potwierdzona, w wytycznych wskazywana jest jako terapia ratunkowa [EULAR 2020].

U chorych na GVHD zastosowanie zatyczek do punktów łzowych może stanowić skuteczną technikę oszczędzania łez. Przed rozważeniem ich zastosowania należy jednak całkowicie wyleczyć istniejące stany zapalne powierzchni oka, włącznie z zapaleniem brzegów powiek wywołanym przez MGD [Munir 2017].

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Nieinwazyjne metody leczenia

Do nieinwazyjnych metod leczenia należą boczne osłony na okulary, wilgotne komory, nawilżacze powietrza, gogle nawilżające [AAO 2018, Munir 2017]. Inserty hydroksypropylocelulozowe o spowolnionym uwalnianiu mogą być pomocne u chorych, którzy nie są w stanie aplikować sztucznych łez [AAO 2018].

Pozostałe

Pozostałe dostępne metody obejmują wewnątrznosową neurostymulację oraz przeszczepienie błony śluzowej warg i małych gruczołów ślinowych [AAO 2018].

ZSO o ciężkim stopniu nasilenia

Poza terapiami uwzględnionymi w opisie łagodnej i umiarkowanej postaci suchego oka, w przypadku postaci ciężkiej można rozważyć zastosowanie dodatkowo poniżej przedstawionych sposobów leczenia.

Agoniści receptorów muskarynowych

W leczeniu ciężkich postaci ZSO dostępne są leki doustne, szczególnie przeznaczone do terapii chorych, u których współwystępuje suchość oczu i suchość w ustach, tj. zespół Sjögrena oraz GVHD.

FDA zatwierdziło stosowanie agonistów receptorów cholinergicznych – pilokarpiny i cewimeliny w leczeniu suchości ust u chorych z ZS. W większości badań klinicznych odnotowywano korzystniejszy wpływ tych leków na odczuwanie suchości w ustach niż w oczach, jednakże w jednym z badań wskazano, że stosowanie 5 mg pilokarpiny p.o. wiązało się ze znaczną poprawą zdolności skupienia wzroku podczas czytania oraz redukcją niewyraźnego widzenia [AAO 2018]. Wykazano, że stosowana przez 12 tyg. pilokarpina p.o. wywarła korzystny wpływ na objawy i zmniejszenie zabarwienia różem bengalskim, natomiast nie stwierdzono zwiększenia produkcji łez. W innych badaniach wykazano poprawę w objawach, barwieniu rogówki fluoresceiną, barwieniu różem bengalskim, gęstości komórek kubkowych i TBUT, ale ponownie nie wykazano poprawy produkcji łez w testach Schirmera [TFOS DEWS II Management]. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym pilokarpiny jest nadmierne pocenie, które było jedną z przyczyn wycofywania się chorych z

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

badania. Raportowano, że stosowanie doustne cewimeliny łagodziło objawy związane z podrażnieniem oczu oraz poprawiało produkcję wodnej warstwy filmu łzowego. Cewimelina może wywoływać mniej zdarzeń niepożądanych niż pilokarpina p.o. [AAO 2018]. Według EULAR stosowanie doustne agonistów receptorów muskarynowych można rozważyć w ramach terapii ratunkowej u chorych na ZS na podstawie udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności w łagodzeniu objawów podmiotowych (lecz nie przedmiotowych). W ramach terapii ratunkowej w tej populacji chorych nie zaleca się stosowania doustnego hydroksychlorochiny, immunosupresantów czy rytuksymabu [EULAR 2020].

Pomimo że u chorych na GVHD rzadko stosuje się agonistów receptorów muskarynowych, mogą one być pomocne w pobudzaniu i zwiększaniu przepływu łez, podobnie jak w przypadku ZS. Ich zastosowanie w tej populacji jest jednak ograniczone ze względu na toksyczność i interakcje lekowe [Munir 2017].

Krople do oczu z surowicy

W badaniach klinicznych raportowano, że stosowanie kropli do oczu z surowicy autologicznej zmniejsza podrażnienie oczu oraz zmniejsza wynik testu barwienia rogówki i spojówek u chorych na ZS i GVHD [AAO 2018]. W jednym z przeglądów systematycznych wskazano na wyższość krótkotrwałej terapii kroplami z surowicy autologicznej nad terapią sztucznymi łzami. U chorych, u których powtarzanie pobierania próbek krwi nie jest możliwe, można zastosować krople z surowicy alogenicznej, które będą stanowić skuteczną i bezpieczną alternatywę [AAO 2018].

Rekomenduje się rozważenie zastosowania kropli do oczu z surowicy u chorych na ZSO oporny na leczenie lub o ciężkim stopniu nasilenia w przebiegu pierwotnego ZS, którzy nie odpowiadają na miejscowe leczenie CsA lub jej nie tolerują. Wskazano jednak, że skuteczność kropli z surowicą nie została jednoznacznie potwierdzona w tej populacji chorych [EULAR 2020].

Według dokumentu TFOS DEWS II istnieją badania kliniczne dotyczące zastosowania surowicy autologicznej w kroplach do oczu w ramach substytucji filmu łzowego u chorych na ZS różniące się znacząco w zakresie parametrów związanych z produkcją poszczególnych produktów, punktów końcowych, częstości ich podawania oraz czasu leczenia. We wszystkich badaniach z okresem obserwacji 1-3 miesiące, chorzy wykazywali poprawę

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

w zakresie objawów (60-80% chorych odpowiedziało na leczenie). Poprawę odnotowano również w odniesieniu do TBUT, wybarwienia fluoresceiną powierzchni rogówki i wyników cytologii impresyjnej spojówki, natomiast wyniki testu Schirmera pozostały niezmienione. Na podstawie prospektywnych badań kohortowych wykazano, że zastosowanie surowicy autologicznej jest mniej skuteczne u chorych z wtórnym ZS (w porównaniu z pierwotnym zespołem) oraz w przypadku przewlekłego OSD [TFOS DEWS II Management].

Wskazano, że w przypadku GVHD krople do oczu sporządzone z autologicznej surowicy są skutecznym środkiem nawilżającym, a także wykazują działanie przeciwzapalne i odżywcze na powierzchnię oka. W jednym z badań klinicznych stosowanie kropli do oczu o składzie płytkopochodnym łagodziło objawy podmiotowe u 91% chorych oraz przedmiotowe u 32% chorych [EBMT 2019].

Leki mukolityczne

W badaniach klinicznych raportowano, że stosowanie acetylocysteiny było bardziej skuteczne w łagodzeniu objawów podmiotowych ZSO niż stosowanie sztucznych łez, jednakże nie miało wpływu na objawy przedmiotowe [TFOS DEWS II Management].

U chorych z GVHD zaleca się stosowanie acetylocysteiny w roztworze o stężeniu 5-10% w celu nawilżenia powierzchni oka [EBMT 2019].

W niewielkim badaniu klinicznym wykazano poprawę objawów suchości w przebiegu ZS po zastosowaniu ambroksolu doustnie [TFOS DEWS II Management].

W przypadku nitkowatego zapalenia rogówki można zastosować leczenie polegające na usuwaniu włókien lub stosowaniu zewnętrznie leków mukolitycznych, takich jak acetylocysteina 10% cztery razy dziennie [AAO 2018]. W dokumencie TFOS DEWS II Management wskazano, że acetylocysteinę w tej podgrupie chorych można zastosować w ramach leczenia paliatywnego [TFOS DEWS II Management].

Soczewki kontaktowe

Miękkie soczewki kontaktowe mogą być skuteczne w zapobieganiu nawrotom nitkowatego zapalenia rogówki, jednakże mogą być źle tolerowane przez chorych z ciężką postacią ZSO. Soczewki kontaktowe powinny być stosowane z ostrożnością, jeżeli u chorego współwystępuje

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

keratopatia neurotroficzna, mając na względzie ryzyko wystąpienia zakażenia. W opornych na leczenie przypadkach można rozważyć przeszczepienie błony owodniowej [AAO 2018].

W leczeniu ciężkiej postaci ZSO udowodniono skuteczność stosowania twardych gazoprzepuszczalnych soczewek kontaktowych.

Używanie powszechnie soczewek skleralnych (ang. *scleral lenses*) może być ograniczone przez trudności z ich dopasowaniem (szczególnie, gdy występuje bliznowacenie spojówek), chęci i umiejętności chorego noszenia takich soczewek oraz wysokie koszty. W niektórych przypadkach (szczególnie gdy występuje nitkowate zapalenie rogówki) ulgę może przynieść zastosowanie miękkich soczewek kontaktowych. Przy aplikacji soczewek należy pamiętać o ryzyku zakażeń rogówki [AAO 2018].

W badaniu dotyczącym porównania opatrunkowych soczewek kontaktowych względem surowicy autologicznej u chorych na ZS wykazano poprawę w zakresie najlepiej skorygowanej ostrości wzroku oraz odnotowano istotną poprawę oceny w skali OSDI w grupie chorych stosujących soczewki w porównaniu z chorymi leczonymi surowicą autologiczną. Obie grupy wykazały również względną poprawę wyników jakości życia, czasu przetrwania filmu łzowego i barwienia rogówki w porównaniu z wartością początkową [TFOS DEWS II Management].

Soczewki kontaktowe zalecone są również u chorych w ocznej postaci GVHD. Można zastosować zarówno soczewki opatrunkowe miękkie silikonowo-hydrożelowe, twarde soczewki gazoprzepuszczalne, a także soczewki sklelarne (ang. *scleral lenses*).

Zabiegi chirurgiczne

Za pomocą przyżegania (kauteryzacji) termicznego lub laserowego można zamknąć na trwałe punkty łzowe, przy czym metoda laserowa nie jest tak skuteczna jak termiczna i wiąże się z wyższymi kosztami. Główną wadą tej techniki jest fakt, że nie jest łatwo odwracalna. Dlatego, jeśli planuje się zamknięcie punktów łzowych za pomocą przyżegania, powinno się wykonać próbę z implantami, które można usunąć, aby ocenić ryzyko późniejszego wystąpienia nadmiernego łzawienia. Najbardziej użyteczne w tym celu są zatyczki silikonowe. Ogólnie rekomenduje się, aby przyżeganie przeprowadzać stopniowo, tj. nie przyżegać więcej niż jednego punktu łzowego w każdym oku podczas jednego zabiegu.

U chorych z ciężką postacią ZSO, którzy nie odpowiadają na inne metody leczenia można przeprowadzić częściową tarsorafię (zabieg zszycia szpary powiek) [AAO 2018].

U chorych na oczną postać GVHD o umiarkowanym i ciężkim stopniu nasilenia, u których zatyczki silikonowe wypadają ze względu na nieprawidłową anatomię powieki lub zwłóknienia, można rozważyć termiczną kauteryzację jednego lub wszystkich czterech punktów łzowych [Munir 2017].

Obserwacja chorych

Celem obserwacji chorych jest ocena odpowiedzi na zastosowaną terapię, która będzie stanowić podstawę do zmiany lub dopasowania schematu leczenia, jeśli istnieje taka konieczność, monitorowanie uszkodzeń powierzchni oka oraz zapobieganie nawrotom choroby. Częstość oraz zakres oceny zależy od stopnia nasilenia choroby, zastosowanego podejścia terapeutycznego oraz odpowiedzi na leczenie. Przykładowo, chorzy z nieinfekcyjnym owrzodzeniem rogówki związanym z ZSO mogą wymagać codziennej oceny objawów [AAO 2018].

5.2. Kluczowa rola wzajemnej współpracy lekarzy różnych specjalizacji

Jak wyjaśniono w poprzednich częściach niniejszego dokumentu, zarówno w przebiegu ZS, jak i GVHD u chorych występują manifestacje kliniczne związane z narządem wzroku.

Standardowo leczenie chorych na ZS nadzorują reumatolodzy. Jednocześnie podkreśla się, że zastosowanie interdyscyplinarnego podejścia zakładającego zaangażowanie lekarzy innych specjalizacji, w tym okulistów, jest kluczowe nie tylko w procesie leczenia już zdiagnozowanych pacjentów, ale również na etapie identyfikacji nowych przypadków ZS. Objawy ZS mogą postępować powoli i często są bardzo zróżnicowane, co czyni rozpoznanie choroby jeszcze trudniejszym. Szacuje się, że ponad połowa dorosłych chorych z ZS pozostaje niezdiagnozowana. Sugeruje się, że chory doświadcza objawów średnio przez 3,9 lat zanim zostanie u niego rozpoznany ZS [Beckman 2016].

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

Chorzy, u których rozpoznano ZS powinni zostać objęci opieką zarówno lekarza okulisty, jak i reumatologa. Współpraca pomiędzy lekarzami tych specjalizacji w analizowanej populacji chorych zakłada:

- zwrócenie szczególnej uwagi przez reumatologa na objawy okulistyczne u swoich pacjentów w trakcie wywiadu;
- zwrócenie uwagi przez okulistę na objawy charakterystyczne dla zespołu Sjögrena w trakcie wywiadu, np. codzienne uczucie suchości w jamie ustnej przez ponad 3 miesiące [Baer 2017];
- skierowanie pacjenta przez okulistę do reumatologa w przypadku podejrzenia ZS po wykluczeniu innych przyczyn zgłaszanych w trakcie wywiadu objawów, ponieważ objawy okulistyczne mogą poprzedzać rozpoznanie choroby reumatycznej;
- kontakt reumatologa z okulistą w przypadku wystąpienia u chorego objawów związanych z narządem wzroku (nagłych i/lub o ciężkim nasileniu);
- przeprowadzenie przez okulistę badań diagnostycznych w kierunku ZSO w przebiegu ZS, tj. OSDI, LIPCOF, test Schirmera, barwienia fluoresceiną oraz zielenią lizaminy;
- omówienie z okulistą opcji terapeutycznych odpowiednich dla pacjenta w przypadku potwierdzenia diagnozy i rozpoczęcie leczenia.

W przypadku chorych na GVHD, celem interdyscyplinarnego podejścia do leczenia powinno być osiągnięcie optymalnej jakości życia oraz zmniejszenie częstości zachorowań na oczną postać tej choroby [Vogelsang 2009]. Współpraca pomiędzy hematologami a okulistami obejmuje:

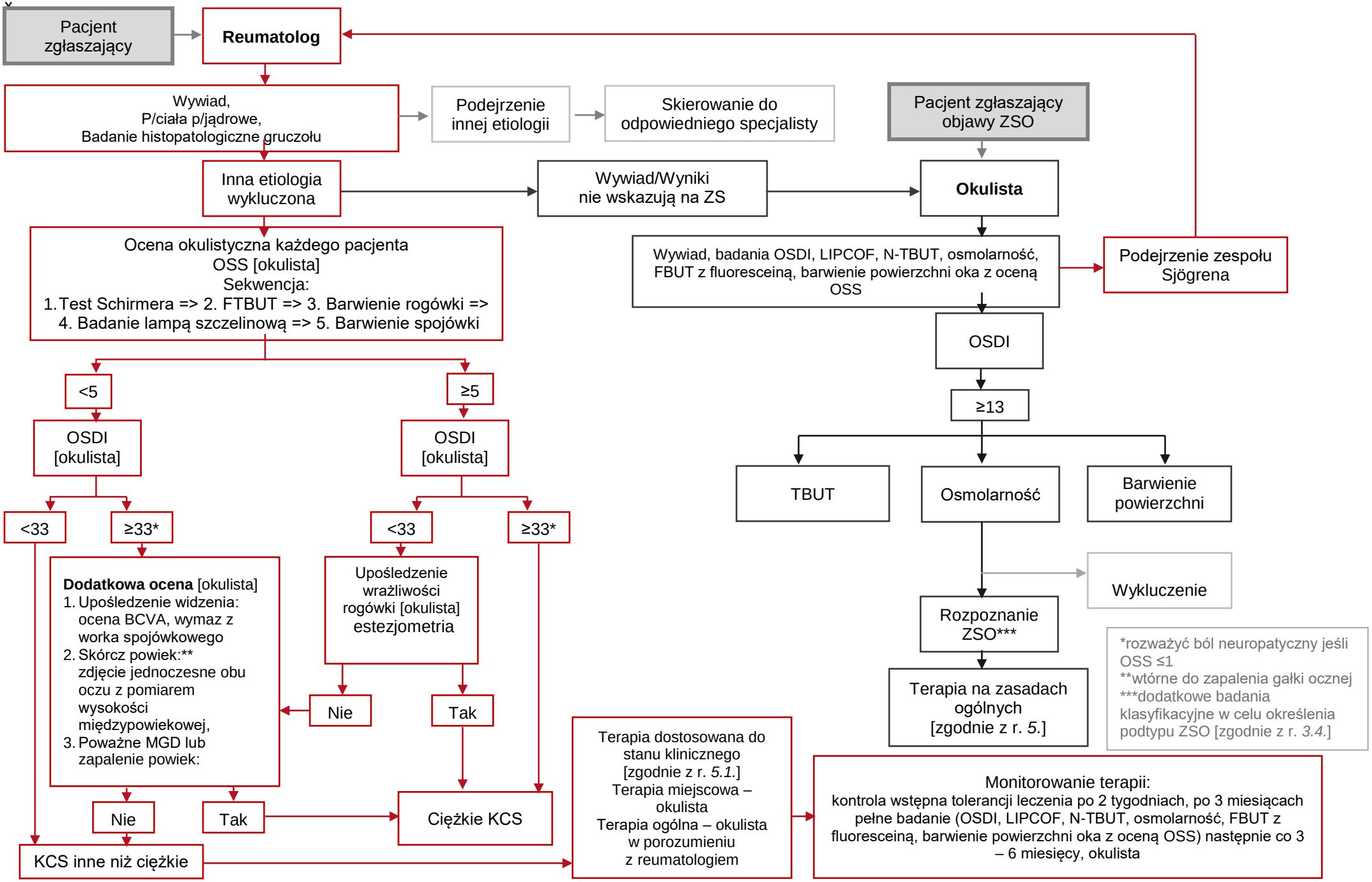
- zwrócenie uwagi przez hematologa na objawy oczne występujące u chorych po wykonaniu allogenicznego HSCT i zaangażowanie okulisty w proces diagnostyki i leczenia ocznej postaci GVHD;
- opiekę nad chorym przez lekarza okulistę, który dokonuje oceny stanu chorego przed przeszczepieniem, następnie pomiędzy 3 a 6 mies. po przeszczepieniu (u wszystkich chorych) oraz w momencie rozpoznania przewlekłego GVHD, niezależnie od umiejscowienia choroby [EBMT 2019];
- udział okulisty nie tylko w leczeniu choroby narządu wzroku, ale także zaangażowanie w optymalizację terapii immunosupresyjnej [Vogelsang 2009];

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

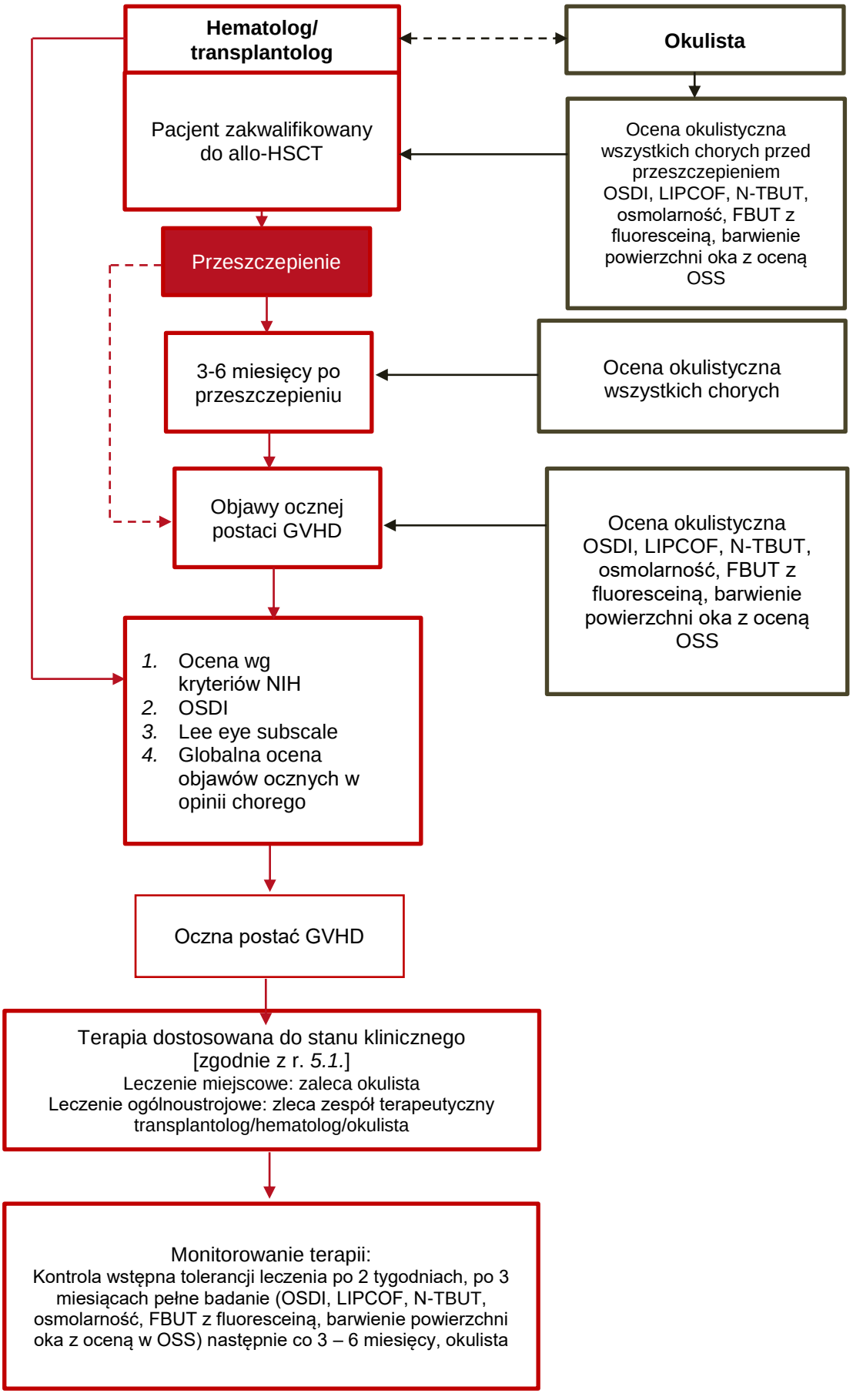
- przeprowadzenie badań diagnostycznych przez hematologa takich jak ocena oka w skali NIH [EBMT 2019];
- przeprowadzenie badań diagnostycznych przez okulistę, np. barwienia rogówki [EBMT 2019].

Poniżej przedstawiono ogólne schematy postępowania z chorymi, u których występują objawy ZSO, również w przebiegu ZS i ocznej postaci GVHD.

Należy pamiętać, że poniższy schemat stanowi ogólne podsumowanie zaleceń i został sporządzony w celu przejrzystego przedstawienia algorytmu postępowania klinicznego w rozpatrywanej jednostce chorobowej. Nie powinien być interpretowany bez uprzedniego zapoznania się z treścią pozostałych rozdziałów niniejszych wytycznych.


Pacjent zgłaszający
Reumatolog
Wywiad,
P/ciała p/jądrowe,
Badanie histopatologiczne gruczołu
Podejrzenie innej etiologii
Skierowanie do odpowiedniego specjalisty
Inna etiologia wykluczona
Wywiad/Wyniki nie wskazują na ZS
Pacjent zgłaszający objawy ZSO
Okulista
Wywiad, badania OSDI, LIPCOF, N-TBUT, osmolarność, FBUT z fluoresceiną, barwienie powierzchni oka z oceną OSS
Podejrzenie zespołu Sjögrena
OSDI
≥13
TBUT
Osmolarność
Barwienie powierzchni
Wykluczenie
Rozpoznanie ZSO***
Terapia na zasadach ogólnych [zgodnie z r. 5.]
*rozważyć ból neuropatyczny jeśli OSS ≤1
**wtórne do zapalenia gałki ocznej
***dodatkowe badania klasyfikacyjne w celu określenia podtypu ZSO [zgodnie z r. 3.4.]
Ocena okulistyczna każdego pacjenta
OSS [okulista]
Sekwencja:
1. Test Schirmera => 2. FTBUT => 3. Barwienie rogówki =>
4. Badanie lampą szczelinową => 5. Barwienie spojówki
<5
≥5
OSDI [okulista]
OSDI [okulista]
<33
≥33*
<33
≥33*
Dodatkowa ocena [okulista]
1. Upośledzenie widzenia: ocena BCVA, wymaz z worka spojówkowego
2. Skórcz powiek:** zdjęcie jednoczesne obu oczu z pomiarem wysokości międzypowiekowej,
3. Poważne MGD lub zapalenie powiek:
Upośledzenie wrażliwości rogówki [okulista] estezjometria
Nie
Tak
Nie
Tak
Ciężkie KCS
KCS inne niż ciężkie
Terapia dostosowana do stanu klinicznego [zgodnie z r. 5.1.]
Terapia miejscowa – okulista
Terapia ogólna – okulista w porozumieniu z reumatologiem
Monitorowanie terapii:
kontrola wstępna tolerancji leczenia po 2 tygodniach, po 3 miesiącach pełne badanie (OSDI, LIPCOF, N-TBUT, osmolarność, FBUT z fluoresceiną, barwienie powierzchni oka z oceną OSS) następnie co 3 – 6 miesięcy, okulista

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl



Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

6. Załączniki

6.1. Strategia wyszukiwania w bazie Medline

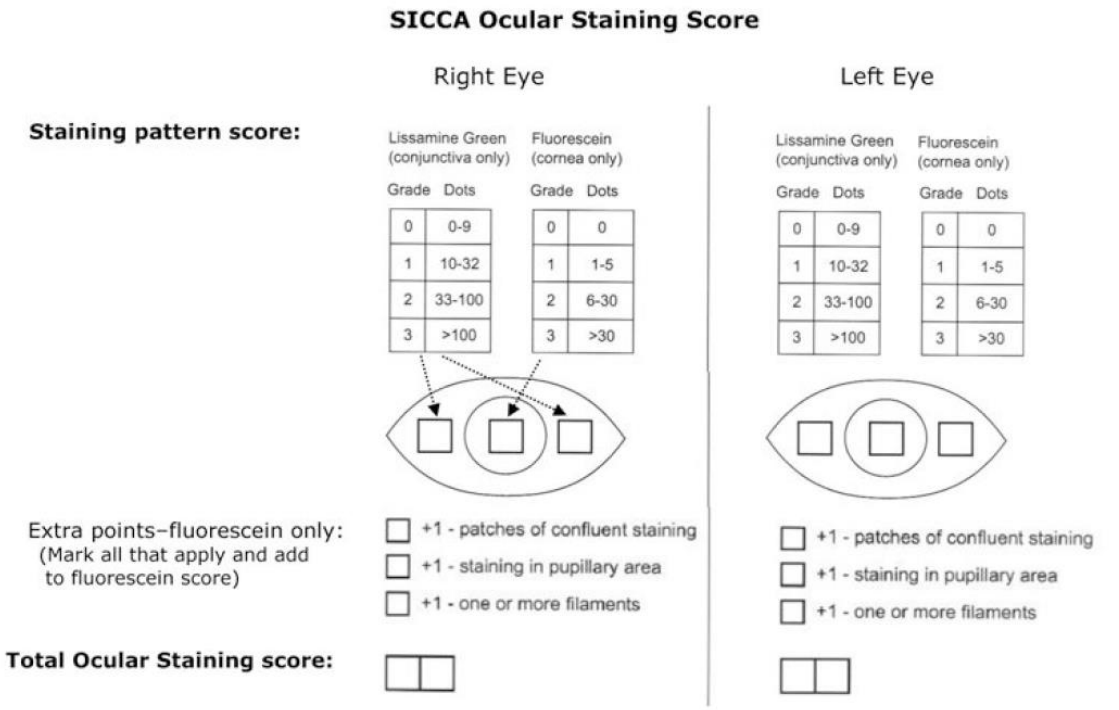
Tabela 6.
Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie
#1	"Dry Eye Syndrome"[All Fields] OR "Dry Eye Disease"[All Fields] OR "Dry Eye Diseases"[All Fields] OR "Dry Eye Syndromes"[All Fields] OR "Evaporative Dry Eye"[All Fields] OR "Evaporative Dry Eyes"[All Fields] OR "conjunctivitis sicca" [All Fields] OR "cornea xerosis" [All Fields] OR "xerosis conjunctivae" [All Fields] OR "keratoconjunctivitis sicca" [All Fields]
#2	"Sjogrens Syndrome" [All Fields] OR "Syndrome Sjogren's" [All Fields] OR "Sjogren Syndrome" [All Fields] OR "Sicca Syndrome" [All Fields] OR "dacryosialoadenopathia atrophicans" [All Fields] OR "sjogren disease" [All Fields] OR "rheumatic sialosis" [All Fields]
#3	"graft versus host disease" [All Fields] OR "llogeneic disease"[All Fields] OR "graft versus host" [All Fields] OR "graft host reactivity" [All Fields] OR "graft vs host disease" [All Fields] OR "graft vs host reaction" [All Fields] OR "GVH disease" [All Fields] OR "Gvh reaction" [All Fields] OR "graft versus host" [All Fields] OR GVHD [All Fields] OR "runt disease" [All Fields]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	recommendation* [All Fields] OR guideline* [All Fields]
#6	#4 AND #5 (Filters: published in 5 years, English)

Data wyszukiwania: 13.12.2019 r.

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

6.2. Ocena OSS



SICCA Ocular Staining Score

	Right Eye		Left Eye	
Staining pattern score:	Lissamine Green (conjunctiva only)	Fluorescein (cornea only)	Lissamine Green (conjunctiva only)	Fluorescein (cornea only)
	Grade Dots	Grade Dots	Grade Dots	Grade Dots
	0 0-9	0 0	0 0-9	0 0
	1 10-32	1 1-5	1 10-32	1 1-5
	2 33-100	2 6-30	2 33-100	2 6-30
	3 >100	3 >30	3 >100	3 >30
Extra points–fluorescein only: (Mark all that apply and add to fluorescein score)	☐ +1 - patches of confluent staining ☐ +1 - staining in pupillary area ☐ +1 - one or more filaments		☐ +1 - patches of confluent staining ☐ +1 - staining in pupillary area ☐ +1 - one or more filaments	
Total Ocular Staining score:	☐☐		☐☐	

Total ocular staining scores of 3 to 12 per eye assess the range of severity for keratoconjunctivitis sicca.

Źródło: Whitcher 2010

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

7. Spis tabel

Tabela 1. Niemodyfikowalne i modyfikowalne czynnika ryzyka zespołu suchego oka (ZSO) 16

Tabela 2. Schorzenia układowe związane z ZSO 17

Tabela 3. Klasyfikacja zaawansowania ocznej postaci GVHD 22

Tabela 4. Opis kliniczny MGD w zależności od stadium choroby.....34

Tabela 5. Etapy postępowania terapeutycznego 53

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań 70

8. Spis rysunków

Rysunek 1 Klasyfikacja ZSO – algorytm decyzji klinicznych 13

Rysunek 2. Algorytm diagnostyczny choroby suchego oka.....25

Rysunek 3. Wpływ czasu do postawienia rozpoznania na jakość życia u chorych z ZSO.....37

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa
tel. 22 511 63 77, fax. 22 511 63 78
www.pto.com.pl

9. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AAO 2018	American Academy of Ophthalmology, *Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern*, 2018
Aggarwal 2018	Aggarwal S., Galor A., *What's new in dry eye disease diagnosis? Current advances and challenges*, F1000Research 2018, 7
Akpek 2009	Akpek E., Klimava A., Thorne J. i in., *Evaluation of Patients with Dry Eye for Presence of Underlying Sjögren's Syndrome*, Cornea. 2009 June ; 28 (5): 493–497
Ambroziak 2014	Ambroziak A.M., *Ciężki zespół suchego oka – epidemiologia i klasyfikacja na podstawie aktualnych wytycznych Oddisey algorytm*, Okulistyka 2014, 1(25)
Baer 2017	Baer A.N., Walitt B., *Sjögren Syndrome and Other Causes of Sicca in Older Adults*, Clin Geriatr Med. 2017: 33(1):87-103
Baudouin 2014	Baudouin C, Aragona P, Van Setten G. i in., *Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm*. Br J Ophthalmol. 2014, 98(9): 1168-1176.
Baudouin 2017	Baudouin C, Figueiredo FC, Messmer EM, i in., *A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye*. Eur J Ophthalmol 2017;27:520–30.
Beckman 2016	Beckman K.A., Luchs J., Milner M.S., *Making the diagnosis of Sjögren's syndrome in patients with dry eye*, Clin Ophthalmol. 2016, 10: 43-53
Borkowski 2019	Borkowski L., *W sprawie możliwości zastąpienia produktu leczniczy Ikervis / jedyne krople do oczu z cyklosporyną A dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej/ preparatami recepturowymi zawierającymi cyklosporynę A*, Warszawa, lipiec 2019
CAO 2014	Canadian Association of Optometrist, *National Dry Eye Disease Guidelines for Canadian Optometrists. Screening, Diagnosis and Management of Dry Eye Disease: Practical Guidelines for Canadian Optometrists*. Canadian Journal of optometry 2014, 76 (1), https://opto.ca/sites/default/files/resources/documents/cjo_dry_eye_supplement_2014.pdf (data dostępu 02.12.2019 r.)
De Oliveira 2019	De Oliveira R. C., Wilson S.E., *Practical guidance for the use of cyclosporine ophthalmic solutions in the management of dry eye disease*, Clinical Ophthalmology 2019, 13: 1115-1122
DEWS I 2007	*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;5:75-92
EBMT 2019	Inamoto Y., Valdés-Sanz N., Ogawa Y. i in., *Ocular graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation: Expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and Transplant Complications Working Party of the EBMT*, Bone Marrow Transplantation 2019, 54: 662–673
EULAR 2020	Ramos-Casals M.,Brito-Zerón P, Bombardieri S, i in., *EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies*, Ann Rheum Dis 2020;79:3–18
Foulks 2015	Foulks G. N., Forstot S. L., Donshik P. C. i in., *Clinical Guidelines for Management of Dry Eye Associated with Sjögren Disease*, Ocul Surf. 2015, 13(2): 118-32
Holland 2019	Holland E.J., Darvish M., Nichols K.K. i in., *Efficacy of topical ophthalmic drugs in the treatment of dry eye disease: A systematic literature review*, Ocul Surf. 2019, 7(3): 412-423

Referencja	Opis bibliograficzny
Kemeny-Beke 2019	Kemeny-Beke A., Szodoray P., *Ocular manifestations of rheumatic diseases*, International Ophthalmology 2019
Khanal 2012	Khanal S., Tomlinson A., *Tear physiology in dry eye associated with chronic GVHD*, Bone Marrow Transplantation (2012) 47, 115–119
Kopacz 2019	Kopacz D., Maciejewicz P., *Sjögren's Syndrome as an Ocular Problem: Signs and Symptoms, Diagnosis, Treatment*, IntechOpen 2019
Labetoulle 2017	Labetoulle M., Rolando M., Baudouin Ch., Setten G., *Patients' perception of DED and its relation with time to diagnosis and quality of life: an international and multilingual survey*, Br J Ophthalmol 2017; 101: 1100–1105
Le 2012	Le Q., Zhou X., Ge L., i in., *Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of Life in a Non-Clinic-Based General Population*, BMC Ophthalmology 2012, 12:22
Leonardi 2016	Leonardi A., Van Setten G., Amrane M., i in., *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;26:287–96
Miller 2010	Miller K.L., Walt J.G., Mink D.R. i in., *Minimal Clinically Important Difference for the Ocular Surface Disease Index*, Arch Ophtalmol 2010, 128(1): 94-101
Munir 2017	Munir S.Z., Aylward J., *A Review of Ocular Graft-Versus-Host Disease*, Optometry and Vision Science 2017, 94(5): 545-555
Nassiri 2013	Nassiri N., Eslani M., Panahi N. i in., *Ocular Graft Versus Host Disease Following Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Review of Current Knowledge and Recommendations*, J Ophthalmic Vis Res 2013, 8 (4): 351-358
Nichols 2011	Nichols K.K., Foulks G.N., Bron A.J. i in., *The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction:Executive Summary*, IOVS 2011: 1922-1929
Ogawa 2018	Ogawa Y., *Sjögren's Syndrome, Non-Sjögren's Syndrome, and GraftVersus-Host Disease Related Dry Eye*, IOVS Special Issue 2018, 59 (14): DES71-DES79
Pstrągowski 2013	Pstrągowski M., Cegielska-Perun K., Bujalska-Zadrożny M., *Zespół suchego oka w praktyce codziennej*, Lek w Polsce 2013, Vol 23 Nr 5'13 (265)
PTO 2017	Polskie Towarzystwo Okulistyczne, *Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego dotyczące diagnostyki i leczenie Zespołu Suchego Oka*, 1-15
PTO 2018	Polskie Towarzystwo Okulistyczne, *Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego dotyczące diagnostyki i leczenie Zespołu Suchego Oka*, Warszawa 2018
Saboo 2015	Saboo U.S., Ujwala S., Amparo F. i in., *Vision-Related Quality of Life in Patients with Ocular Graft-versus-Host Disease*, Ophthalmology 2015, 122(8): 1669–1674
Schiffman 2000	Schiffman R. M., Christianson M. D., Jacobsen G. i in., *Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index*, Arch Opthalmol. 2000; 118: 615-621
Sullivan 2012	Sullivan D., Hammitt K., Schaumberg D. i in., *Report of the TFOS/ARVO symposium on global treatments for dry eye disease: an unmet need, the ocular surface*, April 2012, vol. 10 no. 2, 108-116
Szaflik 2019	*Choroby aparatu ochronnego oka i rogówki*, red. Szaflik J., Izdebska J., Edra Urban & Partner, Wrocław 2019
Szczeklik 2018	Gajewski P. i in., *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
TFOS DEWS II Definition and Classification	Craig J.P., Nichols K.K., Akpek E.K. i in., *TFOS DEWS II definition and classification report,* The Ocular Surface 2017, 15: 276-83

Referencja	Opis bibliograficzny
TFOS DEWS II Diagnostic Methodology	Wolffsohn J.S., Arita R., Chalmers R. i in., *TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report*, The Ocular Surface 2017, 544-579
TFOS DEWS II Epidemiology	Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y. i in., *TFOS DEWS II epidemiology report*, The Ocular Surface 2017, 15: 334-65
TFOS DEWS II Management and Therapy	Jones L., Downie L.E., Korb D. i in, *TFOS DEWS II Management and Therapy Report*, The Ocular Surface 2017, 580-634
Uchino 2013	Uchino M., Schaumberg D., *Dry Eye Disease: Impact on Quality of Life and Vision*, Curr Ophthalmol Rep. 2013 Jun; 1 (2): 51-57
Vogelsang 2009	Vogelsang G.B., Pavletic S.Z., *Chronic Graft Versus Host Disease Interdisciplinary Management*, Cambridge University Press 2009, 205
Wiland 2016	Wiland G., *Zmiany w narządzie wzroku w chorobach reumatycznych*, W: Zmiany narządowe w chorobach reumatycznych, red. Wiland P., Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2016
Whitcher 2010	Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC i in.. *A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups*. Am J Ophthalmol 2010;149:405-15.
Zimmermann-Górska 2013	Medycyna praktyczna dla pacjentów, https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/lista/84617,spondyloartropatie-zapalne (data dostępu 03.12.2019 r.)