



tfos DEWS II™

DEWS II-Definitions- und Klassifikationsbericht

Übersetzung in **DEUTSCH** unterstützt von



Ursprünglich veröffentlicht in *The Ocular Surface*:

*Craig JP, et al., TFOS DEWS II Definition & Classification Report, The Ocular Surface (2017),
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>*

TFOS möchte die Unterstützung der Partner aus der Industrie in der ursprünglichen



Inhaltsverzeichnis verfügbar unter [ScienceDirect](#)

The Ocular Surface

Homepage des Journals: www.theocularsurface.com

TFOS DEWS II-Defintions- und Klassifikationsbericht

Jennifer P. Craig, MCOptom PhD ^{a,1,*}, Kelly K. Nichols, OD PhD ^{b,1},
 Jason J. Nichols, OD PhD ^b, Barbara Caffery, OD PhD ^c, Harminder S. Dua, MD PhD ^d,
 Esen K. Akpek, MD ^e, Kazuo Tsubota, MD PhD ^f, Choun-Ki Joo, MD PhD ^g,
 Zuguo Liu, MD PhD ^h, J. Daniel Nelson, MD ^{i,j}, Fiona Stapleton, MCOptom PhD ^k

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

^b School of Optometry, University of Alabama, Birmingham, AL, USA

^c Toronto Eye Care, Toronto, ON, Canada

^d Academic Ophthalmology and Visual Sciences, Division of Clinical Neuroscience, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK

^e Johns Hopkins University, School of Medicine, Baltimore, MA, USA

^f Department of Ophthalmology, School of Medicine, Keio University, Tokyo Dental College and Ichikawa Hospital, Tokyo, Japan

^g Department of Ophthalmology, College of Medicine, Catholic University of Korea, Seoul, South Korea

^h Department of Ophthalmology, Eye Institute of Xiamen University, Xiamen, China

ⁱ Specialty Care for HealthPartners Medical Group and Clinics, St Paul, MN, USA

^j University of Minnesota, Minneapolis, USA

^k School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia

INFORMATIONEN ÜBER DIE ARBEIT

Artikelhistorie:

Eingegangen am 05. Mai 2017

Angenommen am 06. Mai 2017

Schlüsselwörter:

Hypovoläm

Klassifikation

Definition

Keratoconjunctivitis sicca

Evaporativ

Mechanismus

ABSTRACT

Der TFOS DEWS II-Unterausschuss für Definition und Klassifikation hatte das Ziel, eine evidenzbasierte Definition und ein zeitgemäßes Klassifikationssystem für Keratoconjunctivitis sicca (KCS) zu erstellen. Die neue Definition begreift die multifaktorielle Natur des trockenen Auges als eine Erkrankung, deren zentrales pathophysiologisches Konzept der Verlust der Homöostase des Tränenfilms ist. Okuläre Symptome als breiterer Begriff, der Berichte über Beschwerden oder Sehstörungen umfasst, erscheinen in der Definition, und für die Hauptätiologien Instabilität des Tränenfilms, Hyperosmolarität und Entzündung und Schädigung der Augenoberfläche wurde eine Aufnahme in die Definition als wichtig erachtet. Angesichts der neuen Daten wurden neurosensorische Abnormitäten erstmals ebenfalls in die Definition aufgenommen. In der Klassifikation der KCS stützt die neueste Evidenz ein Schema basierend auf ihrer Pathophysiologie, bei der die hypovolämische KCS und die evaporative KCS als Kontinuum bestehen, so dass Elemente von beiden Formen bei Diagnose und Management berücksichtigt werden. Zentral für das Schema ist eine positive KCS-Diagnose mit Zeichen und Symptomen, und es ist ausgerichtet auf das Management zur Wiederherstellung der Homöostase. Das Schema ermöglicht außerdem die Berücksichtigung zahlreicher verbundener Manifestationen, z. B. einer nicht offensichtlichen Erkrankung mit Zeichen der Augenoberfläche ohne entsprechende Symptome, einschließlich neurotrophischer Erkrankungen, bei denen dysfunktionale Empfindungen bestehen, und Fälle, in denen Symptome ohne demonstrierbare Zeichen der Augenoberfläche bestehen, einschließlich neuropathischer Schmerzen. Dieser Ansatz soll die klinische Untersuchung und Beurteilung nicht außer Kraft setzen, sondern die Führung des klinischen Managements und die Forschung unterstützen.

© 2017 Elsevier Inc. Alle Rechte vorbehalten.

1. Einleitung

In den vergangenen drei Jahrzehnten hat das Bewusstsein für die Keratoconjunctivitis sicca (KCS) weltweit deutlich zugenommen. Über die gemeinsamen Anstrengungen vieler Organisationen hat man unter fortgesetzten Bemühungen, die klinische Versorgung für Betroffene zu verbessern, viel über die Grundlagen und Auswirkungen dieser Erkrankung gelernt. Der Unterausschuss für Definition und Klassifikation ist zu einer überarbeiteten, evidenzbasierten Definition

des trockenen Auges und zu einem Klassifikationsschema gelangt, das mit dem kollektiven aktuellen Verständnis der KCS übereinstimmt. Frühere Definitions- und Klassifikationsschemata für das trockene Auge bildeten den Ausgangspunkt, und es wurden Überarbeitungen vorgenommen, um wahrgenommene Defizite zu adressieren, und zwar im Kontext der neuesten Erkenntnisse aus der aktuellen Literatur und auf eine konsensbasierte Weise, bei der die Reaktionen und Ansichten der TFOS DEWS II-Mitglieder berücksichtigt wurden. Angesichts der Wertigkeit eines globalen Konsenses für das trockene Auge hat der Ausschuss für Definition und Klassifikation unter Beteiligung der breiteren, 23 Länder repräsentierenden TFOS DEWS II-Mitgliedschaft angestrebt, eine universell verständliche und übertragbare Definition zu erschaffen.

* Korrespondenzautor.

E-Mail-Adresse: jp.craig@auckland.ac.nz (J.P. Craig).

¹ Co-Vorsitz des Unterausschusses

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>

1542-0124/© 2017 Elsevier Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Zwar haben Fortschritte in der aktuellen klinischen, translatorischen und grundlagenwissenschaftlichen Literatur Faktoren klargestellt, die das trockene Auge charakterisieren und dazu beitragen, aber es bleiben viele ungeklärte Fragen. Dieser Bericht beschreibt eine aktualisierte globale Definition des trockenen Auges und ein Klassifikationsschema, das entwickelt wurde, um das klinische Management des trockenen Auges auf der Grundlage vorliegender Merkmale zu erleichtern. Er erkennt weiterhin die wichtigsten ätiologischen Subtypen des trockenen Auges als hypovoläm und evaporativ an, würdigt aber auch das häufige gleichzeitige Bestehen und die Überlappung der Subtypen. Das überarbeitete Klassifikationssystem führt den Leser unter Berücksichtigung potentieller beteiligter ätiologischer Elemente zum TFOS DEWS II-Pathophysiologiebericht, wo diese Elemente genauer beschrieben sind [1].

2. Ziele des Unterausschusses für Definition und Klassifikation

Der TFOS DEWS II-Unterausschuss für Definition und Klassifikation hatte das Ziel, eine evidenzbasierte Definition und ein zeitgemäßes Klassifikationssystem für die KCS zu erschaffen.

3. Historische Übersicht des trockenen Auges

Durch eine Betrachtung der Geschichte hinter unserem Verständnis des trockenen Auges können wir diese neueste überarbeitete Definition des KCS besser in einen Kontext bringen. Gerade mal vor etwas mehr als 30 Jahren wurde das trockene Auge formal als Krankheitszustand definiert. Anfang bis Mitte der 1990er Jahre hatte das Verständnis des trockenen Auges einen kritischen Punkt erreicht, und das Feld war bereit und begierig für eine rasche Entwicklung. Die erste Definition des trockenen Auges wurde im Jahr 1995 auf der Grundlage des Konsensus der NEI/Industry-Arbeitsgruppe für klinische Studien bei trockenem Auge veröffentlicht und lautete wie folgt [2].

„Das trockene Auge ist eine Störung des Tränenfilms aufgrund eines Tränenmangels oder übermäßiger Verdunstung der Tränenflüssigkeit, was eine Schädigung der interpalpebralen Augenoberfläche verursacht und mit Symptomen von Augenbeschwerden verbunden ist.“

Diese frühe Definition hat bedeutsamerweise die Relevanz der Tränenfilmqualität sowie der Tränenmenge als Ursache des trockenen Auges identifiziert. Für viele Wissenschaftler haben die Definition und der Bericht von 1995 eine Vorlage für die klinische und translationale Forschung sowie die Grundlagenforschung geliefert, die das Feld auf die nächste Stufe heben sollte. Zu beachten ist, dass in der Definition der Begriff „Störung“ verwendet wurde, nicht „Erkrankung“.

Aus ähnlichen Überlegungen hat im Jahr 2006 eine Delphi-Konsensusgruppe eine neue Bezeichnung für die KCS vorgeschlagen, die die Relevanz sowohl der Qualität als auch der Quantität der Tränenflüssigkeit widerspiegelt, das „dysfunktionale Tränensyndrom“. Auf ähnliche Weise wurde ein Klassifikationssystem erarbeitet, um die Behandlung basierend auf der Erkrankung mit oder ohne klinisch evidente Entzündung anzuleiten [3].

Im Jahr 2007 wurde die erste TFOS DEWS-Definition des trockenen Auges veröffentlicht, nach einem 3 Jahre andauernden internationalen konsensbasierten Prozess [4]. Kaum 10 Jahre nach der Veröffentlichung des ursprünglichen NEI/Industry-Reports waren signifikante Fortschritte auf dem Gebiet des trockenen Auges erzielt worden. Die wachsende Literatur und der vermehrte Fokus auf die diagnostischen und therapeutischen Ansätze führten zu einer überarbeiteten Definition, die sich auf die klinischen Auswirkungen und die damit assoziierten Zeichen konzentrierte [4].

„Das trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung der Tränenflüssigkeit und der Augenoberfläche, die zu den Symptomen Beschwerden, Sehstörungen und Tränenfilminstabilität mit möglicher Schädigung der Augenoberfläche führt. Begleitet wird sie von einer erhöhten Osmolarität des Tränenfilms und von einer Entzündung der

Augenoberfläche.“

Der ursprüngliche TFOS DEWS-Workshop hat als erster anerkannt, dass es sich beim trockenen Auge tatsächlich um eine Krankheitsentität mit multifaktorieller Ätiologie handelt. Erneut wurde den Symptomen die zentrale Bedeutung zugeschrieben, es wurden jedoch nicht nur Beschwerdesymptome berücksichtigt, sondern auch die Symptome einer vorübergehenden Sehstörung. Zwar wurden die Folgeerscheinungen des trockenen Auges hinsichtlich der Symptome und der Tränenfilminstabilität beschrieben sowie der Umstand, dass eine erhöhte Tränenfilm-Osmolarität und Entzündung die Erkrankung begleiten, aber eine Aussage bezüglich des Mechanismus oder der Ätiologie der KCS war nicht enthalten. Speziell wurden eine erhöhte Osmolarität und eine Entzündung als gelegentliche und nicht kausale Marker der Erkrankung beschrieben.

4. Definition der Keratoconjunctivitis sicca

4.1. Wichtige Überlegungen

Nach den vorläufigen Diskussionen des Unterausschusses wurde in einer Befragung der TFOS DEWS II-Mitglieder Ende 2015 gezielt erfragt, ob die ursprüngliche Definition akzeptabel sei und als DEWS II-Definition bestehen bleiben sollte. In den eingegangenen Antworten stimmten 77 % dafür, die Definition zu ändern. Bei einer Befragung mit eindeutigen Antworten wurde eine vereinfachte Definition oder eine verzweigte Version der ursprünglichen DEWS-Definition unterstützt, allerdings gaben fast zwei Drittel der Mitglieder ein zusätzliches Feedback mit spezifischen Bedenken.

Insbesondere wurde klar, dass die TFOS DEWS II-Mitglieder die signifikante Rolle der Entzündung und der Hyperosmolarität innerhalb des KCS-Pfades anerkannten, die Aufnahme dieser genauen Begriffe in die Definition jedoch anzweifeln, und zwar wegen der Auffassung, dass die klinische Darstellung dieser pathophysiologischen Merkmale erforderlich sei, um die Diagnose des trockenen Auges zu validieren. Um dies und andere Bedenken anzugehen, traf sich eine Gruppe von Vertretern des Unterausschusses für Definition und Klassifikation, der Harmonisierungs- und Lenkungsausschuss, im Dezember 2016 in St. Paul, MN (USA), nach der Prüfung aller eingereichten TFOS DEWS II-Berichte, um die vom Unterausschuss für Definition und Klassifikation vorgeschlagene Definition zu finalisieren.

Eine Reihe wichtiger Punkte wurde besprochen, einschließlich der Anerkennung, dass ein Verlust der Tränenfilm-Homöostase durch eine Reihe von Faktoren entstehen kann, zu denen neben Störungen der Augenoberfläche oder der Tränenbestandteile auch Augenlid- und Blinzel-Abnormitäten gehören [1,5]. Diese Veränderungen können eine fokale oder globale Instabilität des Tränenfilms und eine Hyperosmolarität der Tränen als Reaktion auf übermäßige Evaporation von der Augenoberfläche induzieren, und sie werden als signifikante Eintrittspunkte bezeichnet, die zur Pathogenese und Aufrechterhaltung eines Ereigniszyklus oder „Teufelskreises“ bei KCS beitragen [4,6,7]. Da die Charakterisierung der genauen Wechselwirkungen innerhalb dieser komplexen Umgebung der Augenoberfläche und des Tränenfilms nicht einfach ist, wurde als sehr wichtig erachtet, sowohl den erwarteten Ausgang der Erkrankung (eine klinisch messbare Störung der Tränenfilm-Homöostase) als auch die wichtigsten ätiologischen Elemente in der Definition hervorzuheben. Die ätiologischen Elemente sind für die Maximierung der Genauigkeit bei der Definition des trockenen Auges wichtig, um es von anderen Erkrankungen der Augenoberfläche zu unterscheiden. Die Bandbreite der potentiellen Veränderungen, die im Rahmen eines homöostatischen Ungleichgewichts auftreten könnten, ermöglicht Mediziner, Forschern, Industrievertretern und/oder

Regulierungsbehörden die Unabhängigkeit, die Merkmale auszuwählen, die als Ergebnismessgrößen in Übereinstimmung mit der untersuchten spezifischen Ätiologie des trockenen Auges am geeignetsten sind. Während des Prozesses der Entwicklung einer Definition blieb die Fokussierung auf die Schaffung einer Definition und Klassifikation mit ausreichend breiter Interpretation, die Wachstum und Flexibilität auf dem Gebiet der Erforschung des trockenen Auges ermöglicht, von zentraler Bedeutung.

Im letzten Jahrzehnt haben sich zunehmende Anhaltspunkte für die potentielle Rolle von neurosensorischen Abnormalitäten für das Verständnis und das Management der KCS ergeben. Neuropathische Schmerzen treten wegen einer offensichtlichen Schädigung innerhalb des somatosensorischen Nervensystems auf, wodurch sie sich von der KCS unterscheiden. Nozizeptive Schmerzen treten als Reaktion auf eine lokale Gewebeschädigung auf. Korneale Nozizeptoren, die Informationen über somatosensorische „Schmerzen“ an das zentrale Nervensystem übertragen, werden potenziell durch wiederholte physiologische Stimulation oder durch noxische Reize (z. B. Hyperosmolarität oder Entzündung) sensibilisiert [8]. Während noch nicht umfassend geklärt ist, welche Rolle neurosensorische Abnormalitäten bei den pathophysiologischen Pfaden der KCS genau spielen, wird deren Potenzial als anerkennenswert betrachtet, und wir erwarten die Aufklärung durch weitere Studien.

4.2. Zusätzliche Überlegungen für die Definition

Klinisch wird das trockene Auge oft als „chronisch“ und „voranschreitend“ beschrieben, obwohl derzeit nicht genügend Evidenz vorliegt, um die Aufnahme dieser Begriffe in die Definition zu stützen. Derzeit ist es gerechtfertigt, diese Begriffe bei der Definition auszulassen, es sind jedoch weitere Forschungsprojekte, einschließlich Studien über den natürlichen Verlauf des trockenen Auges, durchzuführen, um Informationen für künftige Verfeinerungen der Terminologie in der Definition zu erhalten.

4.3. Überarbeitete TFOS DEWS II-Definition

Somit haben die TFOS DEWS II-Mitglieder auf Basis der aktuellen Beweislage zugestimmt, dass in der Definition die multifaktorielle Natur der KCS anzuerkennen war, und man kam darin überein, dass das vereinende Element bei der KCS der Verlust der Homöostase des Tränenfilms ist. Die Augensymptome, zu denen Beschwerden oder Sehstörungen oder beides gehören, bleiben ein zentrales Merkmal der Erkrankung. Die Vermittlung der wichtigsten ätiologischen Rollen der Tränenfilm-Instabilität, Hyperosmolarität, Schädigung und Entzündung der Augenoberfläche, wurde als wertvoll erachtet für die Anerkennung des zyklischen Krankheitsverlaufs mit seinen zahlreichen Eintrittspunkten, wie in den Berichten über Pathophysiologie und Tränenfilm beschrieben [1,5]. Für die Aufnahme in die Definition wurde angesichts der wachsenden Literatur auf diesem Gebiet außerdem die Anerkennung der Rolle, die neurosensorische Abnormalitäten bei der Ätiologie der Erkrankung spielen, als angemessen angesehen [8].

Dieser Vorgang hat zu einer verfeinerten globalen TFOS DEWS II-Definition des trockenen Auges geführt, die wie folgt lautet:

„Die Keratoconjunctivitis sicca ist eine multifaktorielle Erkrankung der Augenoberfläche, die durch einen Verlust der Homöostase des Tränenfilms charakterisiert ist und von Augensymptomen begleitet wird, bei denen Instabilität und Hyperosmolarität des Tränenfilms, eine Entzündung und Schädigung der Augenoberfläche und neurosensorische Abnormalitäten eine ätiologische Rolle spielen.“

5. Beschreibung der Begriffe

Die Terminologie dieser Definition, einschließlich der Wortwahl, der Reihenfolge der Wörter, der Betonung und der anerkannten Bedeutung wurden für die Erstellung einer international akzeptierten Definition, die sich zur Übersetzung in mehrere Sprachen eignet, als sehr wichtig erachtet. Die einzelnen Begriffe werden der Reihe nach beschrieben.

5.1. Multifaktoriell

Der DEWS-Bericht von 2007 hat das trockene Auge als eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung begriffen, die nicht durch einen einzelnen Vorgang, ein einzelnes Zeichen oder ein einzelnes Symptom charakterisiert werden kann. In der Medizin wird multifaktoriell beschrieben als viele verschiedene, miteinander interagierende Ursachen oder Einflüsse habend oder daraus entstehend, wie es bei der KCS der Fall ist.

5.2. Erkrankung

Seit 2007 begreift die Definition das trockene Auge als eine Erkrankung. Zwar variieren die Definitionen von „Erkrankung“, nach allgemeinem Verständnis handelt es sich jedoch um eine Störung der Struktur oder Funktion oder einen Erkrankungszustand, die/der zu spezifischen Zeichen oder Symptomen führt. Sowohl aus Sicht der Patientenversorgung als auch um eine globale Anerkennung des trockenen Auges als eine Entität mit Implikationen pathologischer Art und für die Lebensqualität zu erreichen wurde es als wichtig erachtet, den Begriff „Erkrankung“ in der Definition zu erhalten [9].

5.3. Augenoberfläche

Zum Zweck dieser Definition wird die Augenoberfläche in Einklang mit den vorherigen TFOS-Berichten [4,10,11] definiert als Zusammensetzung aus den Strukturen des Auges und der Adnexe, einschließlich Kornea, Konjunktiva, Augenlider, Augenwimpern, Tränenfilm, Haupt- und akzessorische Tränendrüsen und Meibom-Drüsen. Somit sind die Tränen sowohl hinsichtlich der Einzelbestandteile an der Bildungsstelle als auch als Film auf der Augenoberfläche im Begriff „Augenoberfläche“ enthalten.

5.4. Homöostase des Tränenfilms

Der Tränenfilm spielt eine entscheidende Rolle für die Befeuchtung und den Schutz der Augenoberfläche, und er erhält eine glatte, refraktive Oberfläche für eine optimale Sehleistung [5]. Physiologisch beschreibt die Homöostase den Zustand eines Äquilibriums im Körper hinsichtlich seiner verschiedenen Funktionen und der chemischen Zusammensetzung der Flüssigkeiten und Gewebe [12]. Bei Anwendung auf die KCS trägt das Konzept der gestörten Tränenfilm-Homöostase der Möglichkeit vieler unterschiedlicher Veränderungen Rechnung, die im Tränenfilm und auf der Augenoberfläche [5] als Reaktion auf eine oder mehrere der zugrundeliegenden Ursachen des trockenen Auges auftreten können [1]. Eine Störung der Homöostase wird als vereinendes Merkmal angesehen, das den fundamentalen Prozess bei der Entwicklung der KCS beschreibt.

5.5. Symptome

In der Definition des trockenen Auges von 1995 wurden Beschwerden als wesentliche symptomatische Reaktion im Zusammenhang mit dem trockenen Auge identifiziert [2], und die Definition von 2007 hat das Konzept der Symptome erweitert, indem Sehstörungen aufgenommen wurden. Während die Terminologie nach Sprache und zwischen verschiedenen Kulturen variiert, so werden z. B. die Begriffe „sandiges Gefühl in den Augen“ oder „brennende Augen“ nicht regelmäßig berichtet oder in Mandarin nicht verstanden [13], bleiben Augensymptome ein fundamentaler Bestandteil der KCS. Der ursprüngliche TFOS DEWS-Bericht hat Beschwerden als einen Begriff innerhalb der Definition behalten, aber das Konzept der Symptome erweitert und Sehstörungen aufgenommen, um die vorübergehende Trübung zu würdigen, die von Betroffenen berichtet wird und einer gestörten Qualität der Tränenoberfläche entspricht [4]. Der TFOS DEWS II räumt ein, dass sowohl Beschwerden als auch Symptome einer Sehstörung für die KCS fundamental bleiben. Um jedoch Einschränkungen zu vermeiden und die Relevanz weltweit zu maximieren, wurde für die aktuelle Definition die Phrase „...begleitet von Augensymptomen“ ausgewählt, um eine breitere Palette möglicher mit KCS assoziierter Symptome einzuschließen.

NEI / INDUSTRY WORKSHOP
1995
CLASSIFICATION OF DRY EYE

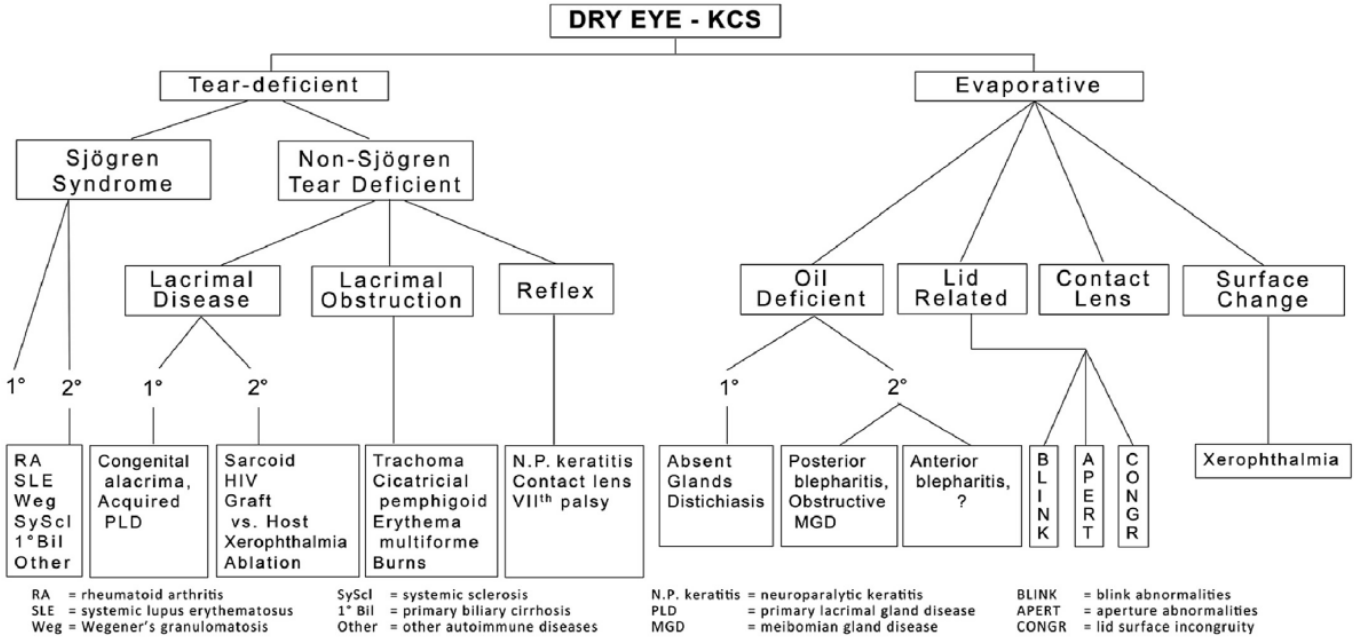


Abb. 1. Die Klassifikation des trockenen Auges von 1995 [2]. Reproduziert mit Genehmigung von Eye & Contact Lens, zuvor CLAO J.

5.6. Ätiologische Rolle

Der Begriff „ätiologische Rolle“ betont das Konzept eines beteiligten Pfades, ohne Andeutung, dass bestimmte Merkmale als Messergebnisse oder erforderliche diagnostische Elemente angesehen werden.

6. Klassifikationsschemata für Keratoconjunctivitis sicca

6.1. Historischer Hintergrund

Die Klassifikationsschemata für das trockene Auge sollen der Diagnoseführung dienen und letztlich die Patientenversorgung durch eine geeignete Behandlung verbessern. Der NEI/Industry-Report (Abb. 1) [2] identifizierte die beiden wesentlichen Kategorien des trockenen Auges als Tränenmangel und evaporativ, und schlug in einer Subklassifikation eine Palette von intrinsischen und extrinsischen ätiologischen Faktoren vor, von denen man annimmt, dass sie innerhalb dieser Kategorien an der Entwicklung des trockenen Auges beteiligt sind.

Das im TFOS DEWS-Bericht vorgestellte Klassifikationsschema (Abb. 2) behielt die beiden wesentlichen Kategorien hypovoläm und evaporativ bei, während „Tränenmangel“ spezifischer als „hypovoläm“ verfeinert wurde [4]. Erneut wurden mögliche Ätiologien der Erkrankung in einem Subklassifikationsbaum aufgelistet.

6.2. Probleme mit vorherigen Klassifikationsschemata

Während des TFOS DEWS II-Prozesses wurde eine Reihe von Problemen mit der Interpretation des ursprünglichen DEWS-Klassifikationsschemas hervorgehoben. Das erste Problem bezog sich auf die Unterscheidung zwischen den wesentlichen Kategorien des trockenen Auges. Das gleichzeitige Vorliegen eines Mangels sowohl der Tränenquantität als auch der Tränenqualität ist aufgrund der zyklischen, sich selbst erhaltenden Natur der KCS nicht selten. Sobald man in den „Teufelskreis“ eintritt, treiben die anschließende Tränenfilm-Instabilität, Hyperosmolarität und Entzündung unabhängig vom Eintrittspunkt weitere negative Veränderungen an, wodurch die Unterscheidung zwischen der zugrundeliegenden hypovolämischen oder

evaporativen Ätiologie häufig verschwimmt [1].

Während eine potenzielle Überlappung zwischen den Kategorien hypovoläm und evaporativ im ursprünglichen DEWS-Bericht [4] sowohl im Text als auch in der schematischen Darstellung des pathophysiologischen Prozesses anerkannt wurde, wurde das Klassifikationsschema von vielen so wahrgenommen, dass sich beide gegenseitig ausschließen, indem die Kategorien hypovoläm und evaporativ als unterschiedlich dargestellt wurden. Während die wissenschaftliche Evidenz des letzten Jahrzehnts anzeigt, dass sich das fundamentale Verständnis seit dem letzten DEWS nicht dramatisch verschoben hat, wurde klar, dass es für TFOS DEWS II wichtig sein würde, das mit dem Klassifikationsschema assoziierte verbreitete Missverständnis zu beheben, indem sichergestellt wird, dass die potenzielle Überlappung dieser beiden Kategorien diskutiert wird.

Ein zweites Problem ergab sich bezüglich der Genauigkeit der Unterbringung einiger Zustände innerhalb des DEWS-Subklassifikationsgebiets. Ziel der Aufnahme gleichzeitiger Subklassendarstellungen war es, Mediziner bei der Ableitung eines geeigneten Managementplans zu unterstützen. Neue Evidenz deutet jedoch darauf hin, dass eine Reihe von Zuständen wohl unter mehr als einer Überschrift genannt werden könnte. Für das Sjögren-Syndrom z. B., das in den Berichten von 1995 und 2007 [2,4] ausschließlich als durch Hypovolämie verursacht klassifiziert wurde, wurde zunehmend erkannt, dass es gleichzeitig eine evaporative Komponente hat, und zwar wegen einer assoziierten Dysfunktion der Meibom-Drüsen (MGD) [14], die vorwiegend auf die Tränenlipidfunktion wirkt.

Zusätzliche Bedenken gab es bezüglich des Grades der Spezifität, die für die KCS-Diagnose wichtig ist, um Fehldiagnosen anderer Erkrankungen der Augenoberfläche als KCS zu vermeiden. Eine derartige fehlende Spezifität bei der Diagnose erhöht das Risiko eines wahrgenommenen Behandlungsversagens, was nicht nur zu Enttäuschung bei den Patienten und Ärzten führt, sondern durch nicht ausreichend genaue Einschlusskriterien auch die Ergebnisse von klinischen Studien und die regulatorische Zulassung von neuen Therapien gefährdet.

6.3. Erstellen des überarbeiteten Klassifikationschemas

Der aktuelle Bericht versucht, jede Wahrnehmung von Ausschließlichkeit bei der Klassifikation des trockenen Auges zu

7.1. Keratoconjunctivitis sicca

Über 20 Jahre Forschung und zahllose Patientenkontakte haben die

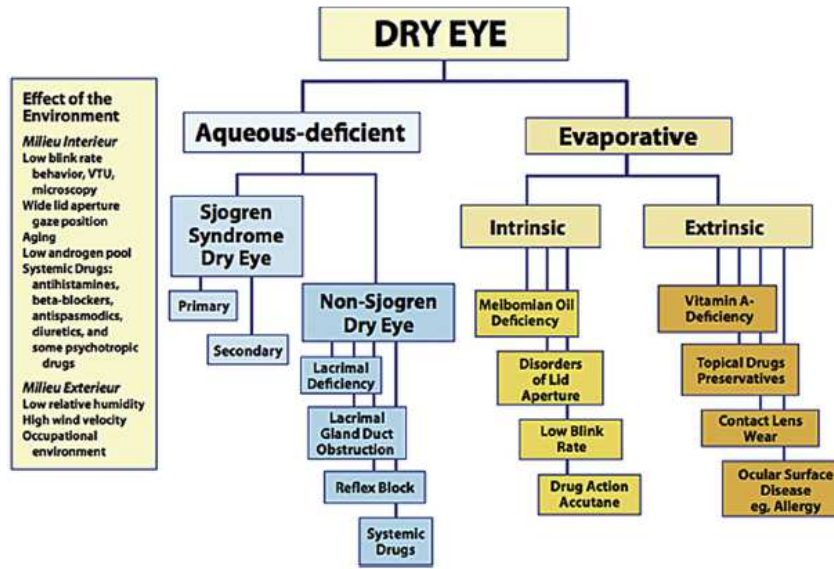


Abb. 2. Klassifikation des trockenen Auges im DEWS-Bericht 2007 [4]. Reproduziert mit Genehmigung von The Ocular Surface.

entfernen, indem im Schema angegeben wird, dass die Diagnosen des hypovolämischen und des evaporativen trockenen Auges in einem Kontinuum bestehen statt als separate Entitäten. Bei der Diagnose [15] und beim Management [16] sind Elemente von beiden zu berücksichtigen.

Dieses Klassifikationsschema des trockenen Auges bezieht Triage-Elemente ein, um Klarheit bei der Diagnose der KCS (über den diagnostischen Methodikbericht) [15] zu liefern, von dort aus können die verschiedenen Ätiologien in Betracht gezogen (siehe Pathophysiologie-Bericht) [1] und ein geeigneter Managementplan eingeleitet werden (siehe Management- und Therapiebericht) [16]. Das geeignete Management differenzialdiagnostischer Erkrankungen der Augenoberfläche, die sich als KCS maskieren, erhöht die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Behandlung und ermöglicht, dass jede gleichzeitig bestehende Komponente der auf eine KCS zurückzuführende Erkrankung entdeckt und geeignet gemanagt wird.

Es wird empfohlen, die Subklassifikation mit Bezug auf den TFOS DEWS-Pathophysiologiebericht durchzuführen [1], der die breite Palette möglicher KCS-Subkategorien beschreibt und deren vorherrschende Ätiologie innerhalb des hypovolämischen und evaporativen Kontinuums erwähnt. Von Bedeutung ist, dass das Klassifikationsschema basierend auf der in den verschiedenen TFOS DEWS II-Berichten zusammengefassten Evidenz auch Fälle berücksichtigt, in denen Patienten Symptome des trockenen Auges zeigen, ohne dass offensichtliche Zeichen nachweisbar sind, oder in denen Patienten deutliche Zeichen zeigen, aber keine Symptome des trockenen Auges aufweisen [8,17].

Abb. 3 beinhaltet einen klinischen Entscheidungsalgorithmus basierend auf dem derzeitigen Wissen über die Pathophysiologie der KCS, hierdurch soll die Genauigkeit bei der Klassifikation einer potentiellen KCS unterstützt werden, die dem Augenarzt vorgestellt wird.

7. Terminologie bei der Klassifikation der Keratoconjunctivitis sicca

Wie bei der Definition der KCS wird eine detaillierte Beschreibung der Terminologie geliefert, um die Entscheidungsfindung hinter der Entwicklung des Klassifikationsschemas zu klären. Im folgenden Abschnitt werden spezifische Elemente der Klassifikation des trockenen Auges von 2017 (Abb. 3) eingeführt und beschrieben.

Entwicklung der Kenntnisse über die KCS unterstützt. Angelehnt an die Definition erkennt die KCS-Klassifikation die Notwendigkeit der Symptombeteiligung und des Vorliegens von assoziierten Zeichen der Augenoberfläche bei der Diagnosestellung der KCS an. Für das hier vorgestellte Klassifikationsschema wird die KCS von anderen Erkrankungen der Augenoberfläche unterschieden, sowie auch von Fällen, in denen Symptome ohne Zeichen oder Zeichen ohne Symptome vorliegen.

7.2. Sonstige Differenzialdiagnosen einer Erkrankung der Augenoberfläche

Die Erkrankung der Augenoberfläche stellt eine breite Kategorie dar, zu der eine große Zahl von Zuständen der Augenoberfläche gehören, von denen einige eine KCS weitgehend imitieren oder sich als solche maskieren, und viele können gleichzeitig mit einer KCS auftreten [15]. Aufgrund dieser Komplexität und Überlappung wird das trockene Auge häufig als Ausschlussdiagnose behandelt. Der TFOS DEWS II-Bericht für Diagnostik und Methodik stellt „Triage-Fragen“ [15] vor, die in Kombination mit klinischen Befunden verwendet werden können, um die Differenzialdiagnose anderer Erkrankungen der Augenoberfläche zu stellen, die ein spezifisches Management benötigen können. Dies kann zu einer Linderung von Zeichen und Symptomen führen, die ansonsten auf eine KCS zurückgeführt werden könnten.

Es ist zu beachten, dass viele Erkrankungen der Augenoberfläche gleichzeitig mit dem trockenen Auge auftreten können, somit ist ein schrittweiser Ansatz für das Management mit anschließender Nachbeobachtung zur Überwachung von Zeichen und Symptomen gerechtfertigt. So können z. B. Symptome und Veränderungen des Tränenfilms, die einer KCS entsprechen, eventuell bei einer Erkrankung wie Lagophthalmus auftreten, bei dem wegen unzureichendem Lidschluss die Bildung eines stabilen Tränenfilms zwischen dem Blinkeln verhindert wird. Die Auflösung des Problems mit Therapien gegen trockenes Auge allein hat jedoch wahrscheinlich keinen Erfolg, da das Problem an der Augenoberfläche nicht ohne Behandlung des Lagophthalmus gelöst werden kann. Umgekehrt kann die Wiederherstellung des Lidschlusses durch eine chirurgische Behandlung des Lagophthalmus die Symptome und Zeichen des trockenen Auges vollständig auflösen, ohne dass dedizierte Therapien des trockenen Auges erforderlich sind [16,19]. Weitere Forschung ist notwendig bezüglich gleichzeitig bestehender Erkrankungen der

Augenoberfläche, die ein „sekundäres“ trockenes Auge verursachen.

7.3. *Symptome ohne Zeichen: neuropathische Schmerzen*

Der Bericht des Unterausschusses für Schmerzen und Spannungsgefühl beschreibt ein klinisches Szenario von neuropathischen Schmerzen wegen einer Läsion oder Erkrankung im somatosensorischen System, bei dem Symptome von Augenschmerzen überproportional die klinischen Zeichen überwiegen [8]. Diese Unterscheidung ist bei der Diagnose wichtig, und das erforderliche Schmerzmanagement liegt außerhalb des Rahmens der KCS-Therapie [8].

7.4. *Symptome ohne Zeichen: präklinischer Zustand des trockenen Auges*

Es wird weiterhin anerkannt, dass Symptome, die zu einer KCS passen, bei Abwesenheit klinischer Zeichen einen präklinischen Status des trockenen Auges oder ein Szenario eines entstehenden episodischen trockenen Auges anzeigen könnten, insbesondere wenn die Symptome intermittierend auftreten. Es wird vorgeschlagen, fortwährend auf die Entwicklung von Zeichen hin zu untersuchen und die Symptome durch Schulung und Prävention zu kontrollieren. Studien sind erforderlich, die den natürlichen Verlauf kurzfristiger und langfristiger präventiver Bemühungen bei dieser Patientengruppe untersuchen [9]. Die Festlegung, ob diese Personen ein höheres Risiko für die Entwicklung

einer iatrogenen KCS verglichen mit nicht symptomatischen Patienten aufweisen, verdient ebenfalls weitere Untersuchungen [17].

7.5. *Zeichen und Symptome: reduzierte Korneaempfindlichkeit*

Bei Patienten, die Zeichen einer Erkrankung der Augenoberfläche zeigen, aber keine Beschwerdesymptome berichten, muss überlegt werden, ob das Management des trockenen Auges indiziert ist. Korneale Nervenschädigungen als Folge einer lange bestehenden KCS sind ein anerkanntes Phänomen, und die reduzierte korneale Empfindlichkeit kann Beschwerden maskieren. Die gestörte Empfindlichkeit ist eine Funktion des zugrundeliegenden Krankheitsprozesses. Es gibt andere Formen der kornealen Erkrankung, bei denen die korneale Empfindung reduziert ist, diese sollten ebenfalls entsprechend gemanagt werden [17].

7.6. *Zeichen ohne Symptome: Prädisposition für trockenes Auge*

Veränderungen der Augenoberfläche ohne Symptome können z. B. während einer präoperativen Untersuchung auf Katarakt oder für eine refraktive Chirurgie beobachtet werden und eine Erkrankung im Frühstadium anzeigen, die den Patienten eventuell dem Risiko für die Entwicklung einer symptomatischen KCS nach der Operation aussetzen könnte [17]. Ein präventives Management, wie genauer im iatrogenen Bericht beschrieben, sollte in Betracht gezogen werden [17]. Vor kurzem

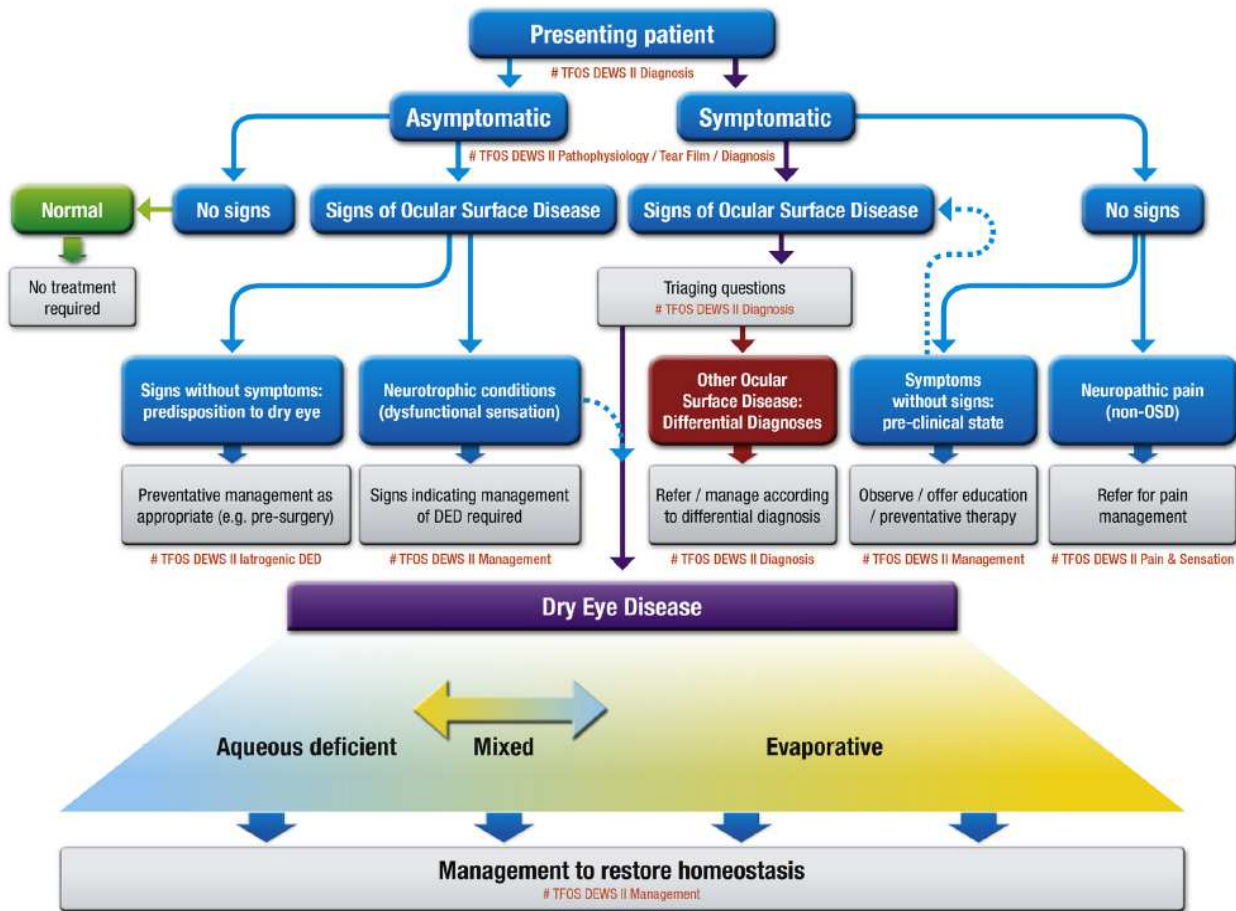


Abb. 3. Klassifikation der Keratoconjunctivitis sicca (KCS). Der obere Teil der Abbildung stellt einen klinischen Entscheidungsalgorithmus dar, beginnend mit der Beurteilung der Symptome und gefolgt von der Prüfung auf Zeichen einer Erkrankung der Augenoberfläche. Die KCS zeigt sowohl Zeichen als auch Symptome und kann durch Anwendung von Triage-Fragen und weitere Tests von anderen Erkrankung der Augenoberfläche unterschieden werden [15]. Es ist diese KCS-Gruppe, für die die diagnostische Subtypisierung [15] und konventionelle Managementstrategien des trockenen Auges [16] gelten. Symptomatische Patienten, die keine klinischen Zeichen aufweisen, fallen nicht in die KCS-Gruppe, sie werden in präklinisches trockenes Auge oder neuropathische Schmerzen (Erkrankung ohne Beteiligung der Augenoberfläche) unterteilt. Umgekehrt werden asymptomatische Patienten, die Zeichen aufweisen, in Patienten mit schlechter Hornhautsensibilität oder solche mit Prodromalzeichen unterteilt, bei denen ein Risiko für die Entwicklung einer manifesten KCS im Laufe der Zeit oder bei Provokation besteht, z. B. nach einer Augenoperation [17]. Der untere Teil von Abb. 3 stellt die ätiologische Klassifikation der KCS dar und hebt die beiden vorherrschenden und sich nicht gegenseitig ausschließenden Kategorien hervor, die hypovolämische KCS und die evaporative KCS [4]. Epidemiologische und klinische Evidenz deuten darauf hin, dass die KCS überwiegend evaporativer Natur ist [1,9,18], was sich in der Zuwendung eines größeren Anteils von Abb. 3 zur evaporativen KCS statt zur hypovolämischen KCS widerspiegelt. Zwar ist es möglich, dass die hypovolämische KCS ohne offensichtliche Zeichen der evaporativen KCS auftreten kann und umgekehrt, mit dem Voranschreiten der KCS ist es jedoch zunehmend wahrscheinlich, dass die Merkmale sowohl der hypovolämischen KCS als auch der evaporativen KCS nachgewiesen werden [14]. Eine weitere Subklassifikation der hypovolämischen KCS und der evaporativen KCS ist in Abb. 3 beschrieben, es ist jedoch bekannt, dass sie sich auf eine breite Palette von Erkrankungen bezieht, die in TFOS DEWS II-Pathophysiologiebericht beschrieben [1]. Die hypovolämische KCS beschreibt Erkrankungen, die die Funktion der Tränenrüden betreffen. Es ist bekannt, dass die evaporative KCS sowohl lidbezogene (z. B. durch Dysfunktion der Meibom-Drüsen und Blinzeln bedingte) und auf die Augenoberfläche bezogene (z. B. mazin- und kontaktlinsenbedingte) Ursachen umfasst. Pathophysiologische Einzelheiten für die ätiologische Aufschlüsselung über die Differenzierung in evaporative KCS und hypovolämische KCS hinaus sind im TFOS DEWS II-Pathophysiologiebericht [1] und Tränenfilmbbericht [5] genauer beschrieben, und Diagnose- und Management-Algorithmen sind in den jeweiligen TFOS DEWS II-Berichten [15,16] beschrieben.

wurde berichtet, dass die asymptomatische MGD in einer kaukasischen Population eine doppelt so hohe Prävalenz aufwies wie die symptomatische MGD [20]. Während über den natürlichen Verlauf der KCS nur begrenzte Daten vorliegen, werden die Symptome mit dem Alter häufiger [9], und Menschen mit MGD berichten mit höherer Wahrscheinlichkeit von einer Zunahme des Schweregrads ihrer Symptome im zeitlichen Verlauf [21], dies alles kann das Argument zur Intervention untermauern.

8. Klassifikation der Keratoconjunctivitis sicca basierend auf der vorherrschenden Ätiologie

Das Klassifikationsschema in Abb. 3 (unterer Teil) stellt ein Schema basierend auf den vorherrschenden, aber häufig überlappenden Ätiologien des hypovolämen und evaporativen trockenen Auges dar. Die evaporative KCS nimmt einen größeren Anteil im Diagramm ein als die hypovoläme KCS, was dem derzeitigen Kenntnisstand Rechnung trägt, dass der evaporative Anteil der KCS häufiger ist als der hypovoläme Anteil [14,18]. Tatsächlich wird die MGD, die an der evaporativen KCS beteiligt ist, als Hauptursache des trockenen Auges in klinischen und populationsbasierten Studien angesehen [18,22,23]. Die Dichte der Schattierung an den Enden des Kastens zeigt an, dass in manchen Fällen die hypovoläme KCS ohne beobachtbare evaporative KCS auftreten kann und umgekehrt. Es wird jedoch anerkannt, dass es bei Progression der Erkrankung wahrscheinlicher ist, dass beide Bestandteile klinisch apparent werden. Hypovoläm beschreibt Erkrankungen, die die Tränenrinne betreffen, während man annimmt, dass das evaporative trockene Auge mit Erkrankungen auftritt, die die Augenlider (z. B. MGD oder Blinzel-Abnormitäten) oder die Augenoberfläche (z. B. im Zusammenhang mit Muzinmangel oder dem Tragen von Kontaktlinsen) betreffen. Eine weitere ätiologische Aufschlüsselung ist detailliert im Pathophysiologiebericht beschrieben [1]. In dem Management-Ansatz, die Homöostase des Tränenfilms und der Augenoberfläche wiederherzustellen, unterstützt die vorherrschende Kategorie (Ätiologie) den primären therapeutischen Ansatz [4], es ist jedoch weiterhin wichtig, dass alle Aspekte in Betracht gezogen werden, wenn die für den individuellen KCS-Patienten spezifische wahrscheinlichste Kombination ursächlicher Elemente festgelegt wird, um die am besten geeignete Managementstrategie zu verfolgen.

9. Zukünftige Wege

Die Definition und Klassifikation der KCS hat sich in den vergangenen 20 Jahren beträchtlich entwickelt, hauptsächlich informiert durch ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung. Die Kenntnisse über KCS könnten weiter verbessert werden durch fortgesetzte Forschung, die die prospektive Untersuchung des natürlichen Verlaufs des trockenen Auges umfasst, einschließlich behandelter und unbehandelter KCS für jeden der Hauptsubtypen der Erkrankung und Patienten, bei denen entweder die Symptome oder die Zeichen fehlen, sowie durch ein genaueres Verständnis der Beziehung zwischen KCS und anderen überlappenden oder maskierenden Erkrankungen. Das Gebiet hat sich in dieser Zeitspanne beträchtlich entwickelt, und die nächsten zehn Jahre versprechen, für die nächste Generation der Mediziner und Wissenschaftler, die sich mit dem trockenen Auge auseinandersetzen, ebenso bedeutsam zu sein.

Finanzielle Offenlegungen

J. P. Craig, Vice Chair: Oculeve, Allergan, Manuka Health NZ, ESwin, CooperVision, Alcon, Optima Pharmaceuticals, OPSM NZ, Akorn, Medmont (F); Carl Zeiss Meditec, Eye Institute Auckland (C).

K. K. Nichols: Allergan, Bruder Healthcare Company (Ehepartner) Eleven Biotherapeutics, Johnson and Johnson Vision Care (Ehepartner), Kala, Oculus, Sarcod/Shire, TearScience (F); Alcon, Allergan, Bausch & Lomb/Valeant, Eleven Biotherapeutics, Kala, Insite Pharma, Parion,

Sarcod/Shire, ScienceBased Health, Santen, Tearfilm Innovations (C); Shire (Ehepartner) (R).

J. Nichols: Johnson and Johnson Vision Care (F); Bruder Healthcare Company (F); Alcon (Ehepartner), Allergan (Ehepartner), Eleven Biotherapeutics (Ehepartner), Kala, Oculus (Ehepartner), Sarcod/Shire (Ehepartner), TearScience (Ehepartner), (F); Alcon (Ehepartner), Allergan (Ehepartner), Bausch & Lomb/Valeant (Ehepartner), Eleven Biotherapeutics (Ehepartner), Kala (Ehepartner), Insite Pharma (Ehepartner), Parion (Ehepartner), Sarcod/Shire (Ehepartner), ScienceBased Health (Ehepartner), Santen (Ehepartner), Tearfilm Innovations (Ehepartner), (C); Shire (R).

B. Caffery: Allergan (F); Allergan, Latician (C); Allergan (R).

H. Dua: Novartis (F); GlaxoSmithKline (I); Nicox, Théa, Allergan (C); NuVision (P); Alcon, Allergan, Bausch & Lomb, Nicox, Théa; NuVision (S).

E. Akpek: Allergan (F); Biogen, Seattle Genetics, GSK, Nicox (C).

K. Tsubota: Dai Nippon Insatsu, Echo Denki, JIN Co, Ltd., Kowa Co. Ltd., MediProduct, Inc., Molecular Physiology Chemistry Laboratory, Inc., Novartis Pharma K.K., Oryza Oil & Fat Chemical Co., Ltd., Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Toshiba Materials Co., Ltd., WAKASA SEIKATSU Corp. (F); QOV, Inc., Tear Solutions, Tissue Tech Inc., Tsubota Laboratory, Inc. (I); Laboratoires Théa, Novaliq GmbH, SIFI, SpA (C); Functional Visual Acuity Meter, Moisture Glasses, Menisometry Strips, Vitamin D Ointment (P); AMO Japan K.K.; NIDEK Co. Ltd., Otsuka Pharmaceutical Co Ltd; Santen Pharmaceutical Co., Ltd. (R); Ocular Surface Research & Education Foundation (Board of Directors); Qualitas Inc., (Advisory Board); TearSolutions (Advisory Board); Yolia Health (Advisory Board); Metro Biotech (Advisory Board); Nobel Institute of Medical Science; (Unternehmen des Ehepartners) (S).

C-K. Joo: N.

Z. Liu: Reilin Co. (C); Santen, Reilin, Alcon (R).

J. D. Nelson, Chair: TearSolutions (I, C, R), Santen (F, C), Editor in Chief, Ocular Surface (F).

F. Stapleton: Alcon Laboratories, Allergan, CooperVision, Johnson & Johnson Vision Care, Stiltec (F); Nidek (C).

F (finanzielle Unterstützung), I (persönliche finanzielle Interessen), E (Angestelltenverhältnis), C (Berater), P (Patent), R (Empfänger), N (keine kommerzielle Beziehung), S (nicht produktiv).

Danksagungen

Die Autoren bedanken sich für die zusätzlichen Beiträge von Antony J. Bron, Gary N. Foulks, Lyndon Jones, James S. Wolffsohn und Mark D.P. Willcox zur Verfeinerung der Definition, und bei Nino Longo (Catania, Italien) und Sabrina Zappia (Rom, Italien) für die illustrative Unterstützung bei Abb. 3.

Literaturangaben

- [1] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan S, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15 [XX-XX].
- [2] Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21(4):221-32.
- [3] Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25(8):900-7.
- [4] The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):75-92.
- [5] Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev G, Holopainen J, Laurie G, Millar T, et al. TFOS DEWS II tear film report. *Ocul Surf* 2017;15 [XX-XX].
- [6] Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophtalmol* 2007;30:239-46.
- [7] Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, Geerling G, Akova YA, Benítez-del-Castillo J, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2016;100(3):300-6.
- [8] Belmonte C, Nichols JJ, Begley C, Bereiter D, Brock JA, Cox S, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf* 2017;15 [XX-XX].
- [9] Stapleton FJ, Alves M, Bunya V, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15 [XX-XX].
- [10] Nichols JJ, Willcox MD, Bron AJ, Belmonte C, Ciolino JB, Craig JP, et al. The TFOS international workshop on contact lens discomfort: executive summary. -13.
- [11] Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The

international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1930-7.

[12] Merriam-Webster Dictionary 2016.

[13] Chao C, Golebiowski B, Cui Y, Stapleton F. Development of a Chinese version of the ocular comfort index. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(6):3562-71.

- [14] Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105(8): 1485-8.
- [15] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton KA, et al. TFOS DEWS II diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017;15 [XX-XX].
- [16] Jones L, Downie LE, Korb DR, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf* 2017;15 [XX-XX].
- [17] Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II iatrogenic dry eye report. *Ocul Surf* 2017;15 [XX-XX].
- [18] Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea* 2012;31(5):472-8.
- [19] Lasky RL, Lock B, Speaker M. Nocturnal lagophthalmos: an overview and classification. *Ocul Surf* 2006;4(1):44-53.
- [20] Viso E, Rodríguez-Ares MT, Abelenda D, Oubín-a B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):2601-6.
- [21] Liener JP, Tarko L, Uchino M, Christen WC, Schaumberg DA. Long-term natural history of dry eye disease from the Patient's perspective. *Ophthalmology* 2016;123(2):425-33.
- [22] Viso E, Gude F, Rodríguez-Ares MT. The association of meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: a population- based study in Spain. *Cornea* 2011;30(1):1-6.
- [23] Tong L, Chaurasia SS, Mehta JS, Beuerman RW. Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3449-54.