



Studio multicentrico, in aperto, di sei mesi sulla tollerabilità della associazione fissa brinzolamide/timololo in pazienti glaucomatosi precedentemente trattati con l'associazione fissa dorzolamide/timololo

Alberto Amisano, Francesco Stringa, Gian Maria Pasinetti, Gemma Caterina Rossi

Clinica Oculistica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Studio multicentrico, in aperto, di sei mesi sulla tollerabilità della associazione fissa brinzolamide/timololo in pazienti glaucomatosi precedentemente trattati con l'associazione fissa dorzolamide/timololo

Lo scopo è valutare lo stato della superficie oculare e la tollerabilità nei pazienti affetti da glaucoma che sono passati da una terapia con dorzolamide/timololo a brinzolamide/timololo in combinazione fissa (FC). 72 pazienti sono passati a brinzolamide/timololo. Pressione intraoculare (IOP), break-up time del film lacrimale (TF-BUT), esame obiettivo della superficie oculare previa colorazione con fluoresceina e questionario Glaucoma Symptom Scale (GSS) sono stati registrati al basale e dopo sei mesi. La IOP media (IQR) al basale era 16 (15-18) mmHg e a sei mesi 16 (15-17) mmHg. Il TF-BUT è migliorato significativamente ($p < 0.0001$), inoltre l'analisi di regressione ha trovato un'associazione negativa tra i cambiamenti del TF-BUT e l'età al basale e a sei mesi ($r = -0.32$; $p = 0.0082$ e $r = -0.31$; $p = 0.0085$). Si è verificata una significativa diminuzione ($p = 0.04$) dei pazienti con colorazione fluoresceinica della cornea dopo passaggio a brinzolamide/timololo. La qualità della vita valutata con GSS score è migliorata ($p < 0.0001$) ed è emersa un'associazione tra GSS score e l'età del paziente (coefficiente: -0.67 ; 95% CI: $-1.13 \div -0.21$; $p = 0.0005$) tra GSS score e la presenza di cheratite superficiale (coefficiente: -8.26 ; 95% CI: $-15.73 \div -0.80$; $p = 0.031$), tra GSS score e TF-BUT (coefficiente: 4.94 ; 95% CI: $1.71 \div 8.17$; $p = 0.003$). Brinzolamide/timololo FC è associato a una minor incidenza di discomfort topico e segni legati ai disturbi della superficie oculare. La buona tollerabilità di questa combinazione fissa potrebbe contribuire ad una buona aderenza alla terapia da parte del paziente.

From Dorzolamide/Timolol to Brinzolamide/Timolol fixed combination: a 6 months, tolerability, multicenter, study

To assess ocular surface status and tolerability after switching glaucoma patients from Dorzolamide/Timolol to Brinzolamide/Timolol fixed combination (FC). Multicenter, open label, prospective, switch, 6 months study. 72 patients were switched to Brinzolamide/Timolol FC. Intraocular pressure (IOP), tear film break-up-time (TF-BUT), fluorescein staining and Glaucoma Symptom Scale questionnaire were recorded at baseline and after 6 months. Median (IQR) IOP was 16 (15-18) mmHg at baseline and 16 (15-17) mmHg and 6 months. TF-BUT significantly improved ($p < 0.0001$); the regression analysis found a negative association between TF-BUT changes and age at baseline and at month 6 ($r = -0.32$; $p = 0.0082$ and $r = -0.31$; $p = 0.0085$). Patients with no corneal fluorescein staining statistically increased after substitution ($p = 0.04$). Quality of life examined by GSS symptoms (SYMP) score statistically improved ($p < 0.0001$) revealing an association between GSS SYMP score and age (coefficient: -0.67 ; 95% CI: $-1.13 \div -0.21$; $p = 0.0005$), superficial keratitis (coefficient: -8.26 ; 95% CI: -

15.73 \pm -0.80; p=0.031) and TF-BUT (coefficient: 4.94; 95% CI: 1.71 \pm 8.17; p=0.003). Brinzolamide/Timolol FC is associated with reduced topical discomfort, and improved signs of ocular surface disease. The good tolerability and comfort of this fixed combination might contribute to a good adherence.

Introduzione

Il glaucoma è una neuropatia ottica cronica che colpisce prevalentemente soggetti di età avanzata e può causare una perdita visiva irreversibile. I principali studi clinici hanno identificato i fattori di rischio per lo sviluppo e/o progressione del glaucoma. Tra i fattori di rischio noti, la pressione intraoculare (IOP) rimane la più importante sul piano clinico perché è l'unico a poter essere modificato mediante terapia. Farmaci ipotensivi per uso topico rimangono l'opzione terapeutica migliore [1-5]. La European Glaucoma Society ha dichiarato che quando una monoterapia di prima scelta è ben tollerata ed efficace ma non sufficiente per raggiungere la pressione intraoculare target o vi è una evidenza di progressione, può essere prescritta una terapia aggiuntiva. La combinazione fissa (FC) è generalmente preferibile; permette di ridurre l'effetto wash-out, di semplificare il regime di dosaggio, migliorare la tollerabilità, avere un basso impatto sulle attività quotidiane e una buona percezione della qualità di vita [6].

Una delle combinazioni fisse più utilizzate è la dorzolamide/timololo. Nel 2006 Framptom e Perry hanno condotto una review su questa soluzione terapeutica che era già stata introdotta in Europa verso la fine degli anni '90 [7]. Dalla revisione condotta in doppio cieco e a gruppi paralleli è emerso che la riduzione della IOP è risultata essere maggiore nei pazienti glaucomatosi in terapia con dorzolamide/timololo FC rispetto a quelli in monoterapia con ciascuno delle due componenti e uguale nei pazienti con dorzolamide 2% due o tre volte al giorno e timololo 0.5% due volte al giorno somministrati in concomitanza [8-11].

Per quanto riguarda la tollerabilità del trattamento con dorzolamide/timololo FC, la sensazione di bruciore oculare (5-41% dei casi) e la disgeusia (2-38% dei casi) sono risultati essere gli eventi avversi locali più frequenti. Tali eventi sembrano essere legati principalmente alla componente dorzolamide [12].

Per quanto concerne la qualità di vita e l'aderenza alla terapia, in un'analisi condotta su farmaci oftalmici a somministrazione topica è emerso che circa il 75% dei pazienti sarebbe disposto a pagare un premio in denaro per un farmaco la cui instillazione comportasse bruciore e sensazione pungente. Gli eventi avversi locali responsabili del discomfort oculare sono un importante fattore influente in maniera negativa sulla aderenza del paziente alla terapia [13].

Alla fine del 2009 è stato introdotto in Italia il brinzolamide/timololo FC. In una recensione di Hollo et coll. Questa sospensione oftalmica ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile e non inferiore a quella della dorzolamide/timololo FC, mentre la tollerabilità è stata segnalata essere superiore rispetto alla precedente combinazione farmacologica [14-17].

Gli studi clinici condotti per valutare la tollerabilità di questa recente FC non hanno tutt'ora quantificato l'impatto sulla qualità di vita dei pazienti con metodi standardizzati.

Scopo del lavoro

Scopo del presente studio è stato quindi di esaminare gli eventuali cambiamenti della superficie oculare e le relative ripercussioni sulla qualità di vita del paziente quantificata mediante la versione italiana del Glaucoma Symptom Scale (GSS) dopo il passaggio da Dorzolamide/Timololo FC a Brinzolamide/Timololo FC. I dati presentati si riferiscono ad un follow-up di 6 mesi.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e secondo il Comitato Etico Locale. Soggetti hanno dato il consenso informato prima di essere arruolati nello studio.

Gli end-point primari sono stati: valutare la tollerabilità di Brinzolamide/Timololo FC e lo stato della superficie oculare. End-point secondario è stato verificare l'efficacia del farmaco in termini di IOP.

Pazienti consecutivi affetti da glaucoma primario ad angolo aperto (OAG) trattati con l'associazione fissa Dorzolamide/Timolol FC (Dorz/Tim) due volte al giorno, sono stati posti in terapia con Dorzolamide/Timolol FC (Dorz/Tim) due volte al giorno. Non è stato fatto un periodo di wash out prima del cambio di terapia e non è stato selezionato un gruppo di controllo.

I criteri di inclusione sono stati i seguenti: età maggiore di 18 anni, diagnosi di OAG, terapia con Dorz/Tim da almeno 6 mesi. I criteri di esclusione comprendono: disturbi sistemici (per esempio artrite reumatoide), disturbi oculari (esempio infezione rosacea), assunzione di terapia diuretica orale, assunzione di qualsiasi altro farmaco oftalmico, interventi chirurgici oculari nei precedenti sei mesi.

La diagnosi di glaucoma presuppone la misurazione di IOP >21mmHg in almeno due visite consecutive, riscontro all'esplorazione del fondo oculare di papilla ottica glaucomatosa e almeno 3 cv attendibili eseguiti con il programma 24-2 in soglia piena di Humphrey in giorni diversi che avessero il GHT fuori dalla norma.

Tutti i dati dei pazienti sono relativi al periodo di tempo compreso tra Novembre 2009 e Agosto 2010. Genere ed età sono stati raccolti come parametri demografici. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame oftalmico completo con valutazione della IOP per valutare l'efficacia, misurazione del TF-BUT previa colorazione con fluoresceina, e questionario con successivo calcolo del GSS per valutare la sicurezza/tollerabilità.

La IOP è stata misurata in ciascun occhio (destra e sinistra) con tonometro di Goldman al basale durante terapia con Dorz/Tim e dopo sei mesi dopo terapia con Brinz/Tim. Ad ogni visita i valori pressori sono stati misurati nell'arco della mattinata (dalle 9:00 a 12:00) dopo la somministrazione del farmaco. La IOP dell'occhio destro di ciascun paziente è stata scelta per l'analisi dei dati. Per la valutazione dell'efficacia sono stati considerati la riduzione della pressione intraoculare media e la percentuale di pazienti con pressione intraoculare ≤ 18 mmHg.

Per quanto riguarda la sicurezza e la tollerabilità, sono stati considerati ad ogni visita il riscontro o meno di cheratite superficiale dopo colorazione con fluoresceina e TF-BUT. Specificatamente per la tollerabilità, i sintomi della superficie oculare sono stati registrati attraverso un questionario validato, il GSS.

La misurazione del TF-BUT è stata effettuata prima dell'instillazione di gocce anestetiche per la misurazione della IOP sia al basale che a 6 mesi. Dopo l'instillazione di fluoresceina al 2% è stato chiesto al paziente di ammiccare più volte per far in modo che la soluzione si distribuisse su tutto il film lacrimale. Il tempo di rottura del film lacrimale dopo un ammiccamento completo è stato misurato utilizzando un filtro blu cobalto posizionato davanti al biomicroscopio della lampada a fessura. Per l'analisi dei dati è stato utilizzato il valor medio più basso misurato tra i due occhi di ciascun individuo. Valori di TF-BUT ≥ 10 sec sono stati considerati normali, valori <10 sec anormali [18-19].

La presenza di danni alla superficie oculare è stata valutata mediante osservazione alla lampada a fessura dopo colorazione con fluoresceina. La cheratite puntata eventualmente riscontrata è stata classificata in quattro gradi a seconda di area e densità della macchia fluorescente osservata sulla superficie oculare corrispondente alla lesione:

- assente;
- lieve (punctae riscontrabili in meno del 10% della superficie corneale);
- moderata (tra 10 e 50% della superficie corneale);
- grave (più del 50% della superficie corneale).

Il GSS include i 10 sintomi e segni sgraditi più frequentemente riferiti da pazienti glaucomatosi in terapia farmacologica: bruciore/fitte, lacrimazione, secchezza, prurito, dolore/stanchezza, sensazione di corpo estraneo nell'occhio, visione offuscata/debole, difficoltà nella visione alla luce del giorno, difficoltà nella visione in luoghi bui, visione di aloni intorno alle luci. I primi sei disturbi sono di tipo sintomatologico mentre gli ultimi quattro sono di tipo funzionale [21].

Il questionario indaga sulla presenza di ciascun sintomo/segno. L'intensità del disturbo è valutata con una scala decrescente da 0 a 4; il punteggio totale perciò è compreso tra 0 e 100.

La semplicità, rapidità e le proprietà psicometriche del questionario GSS permettono nella pratica clinica la quantificazione di qualità di vita e sintomi presenti nei soggetti glaucomatosi in terapia farmacologica.

Risultati

L'analisi dei dati è stata eseguita con il pacchetto statistico STATA (versione 10.0, 2009, Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

Sono stati arruolati 72 pazienti di razza caucasica, il 75% dei quali appartenenti al sesso femminile. L'età media è risultata esser 73 anni (67-79.5). Tutti i pazienti hanno completato lo studio.

Brinzolamide/Timololo FC è stata ben tollerata dai pazienti e l'incidenza di effetti avversi oculari o sistemici è stata generalmente bassa. Solo 3 pazienti (4.2%) hanno riferito visione offuscata dopo instillazione, e 2 pazienti (2.7%) hanno riferito disgeusia.

Il TF-BUT è migliorato mediamente da 9 sec al basale a 10 sec a sei mesi ($p < 0.001$).

L'analisi di regressione ha trovato una correlazione negativa tra i cambiamenti del TF-BUT e l'età anagrafica del paziente sia al basale che a sei mesi ($r = -0.32$, $p = 0.0082$ e $r = -0.31$, $p = 0.0085$), questa correlazione è stata più alta negli uomini (M/F: $r = -0.54$, $p = 0.020$ e $r = -0.33$, $p = 0.020$ al basale, $r = -0.63$, $p = 0.005$ vs $r = -0.27$, $p = 0.055$ al sesto mese).

Non sono state osservate macchie di fluoresceina sulla superficie oculare in 46 pazienti (66.7%) al basale e in 58 (84.1%) dopo sei mesi ($p = 0.04$) (Tabella 1).

Undici pazienti (15.9%) hanno manifestato una cheratite punctata grado 2 e 3 al basale, la percentuale è diminuita al 4.3% dopo sei mesi.

La presenza di macchie di fluoresceina sulla superficie corneale non è risultata esser correlata al sesso, sia al basale che a 6 mesi ($p = 0.129$ e 0.628 rispettivamente). Una debole correlazione positiva è stata rilevata tra la presenza sulla superficie corneale di macchie di fluoresceina ed età del paziente al basale ($r = 0.31$, $p < 0.0001$) e dopo sei mesi ($r = 0.25$, $p < 0.0001$).

Il punteggio medio ottenuto al questionario GSS è stato di 54.2 (37.5-83.3) al basale e di 75 (50-91.6) a sei mesi ($p < 0.0001$). Tutti i sintomi sono generalmente migliorati nel tempo (Figura 1).

L'analisi di regressione per misure ripetute ha rivelato una associazione statisticamente significativa tra il punteggio al GSS ed età del paziente (coefficiente: -0.67 , 95% CI: $-1.13 \div -0.21$; $p = 0.0005$), cheratite superficiale (coefficiente: -8.26 , 95% CI: $-15.73 \div -0.80$; $p = 0.031$) e TF-BUT (coefficiente: 4.94 , 95% CI: $1.71 \div 8.17$; $p = 0.003$) ma non con il sesso (coefficiente: 0.97 , 95% CI: $-12.16 \div 14.10$; $p = 0.883$).

La IOP media misurata al basale è stata di 16 mmHg (15-18), dopo sei mesi 16 mmHg (15-17).

L'analisi di regressione per misure ripetute rivela una riduzione statisticamente significativa della PIO (coefficiente: -0.06 , 95% CI: $-0.08 \div -0.03$; $p < 0.0001$). Questa tendenza è indipendente dal sesso (coefficiente 0.06 , 95% CI: $-0.04 \div 0.17$; $p = 0.251$) ed età (coefficiente 0.006 ; 95% CI: $-0.004 \div 0.04$; $p = 0.977$). Il tasso di pazienti con una pressione intraoculare ≤ 18 mmHg è statisticamente aumentato nel tempo: 59 (81.9%) al basale, e 67 (93.1%) a 6 mesi.

Discussione

La combinazione fissa è generalmente preferibile: fornisce teoricamente una migliore aderenza alla terapia, riduzione del numero di instillazioni al giorno, maggior sicurezza per la superficie oculare (ridotta esposizione ai conservanti presenti nella formulazione) ed elimina l'effetto wash-out. Ad oggi gli oculisti possono scegliere tra due combinazioni fisse con inibitori dell'anidrasi carbonica (CAI) e beta bloccanti: Brinzolamide/Timololo FC e Dorzolamide/Timololo FC.

Nel presente studio, la qualità della vita secondo i risultati ottenuti con il GSS è risultata esser bassa prima dell'introduzione di Brinz/Tim e significativamente aumentata dopo sei mesi di terapia. È stata osservata una correlazione statisticamente significativa tra la presenza dei sintomi riportati nel GSS e il riscontro di cheratite punctata. Attualmente non esistono test diagnostici validati che permettano di quantificare la secchezza oculare sia da un punto di vista clinico sia ai fini di un protocollo di ricerca [25]. Nel 2007 il Work Shop internazionale sull'occhio secco (DWES) ha sottolineato che un grande ostacolo è rappresentato dalla mancanza di correlazione tra l'entità del disturbo riferito dal paziente e i risultati ottenuti dai test diagnostici a causa della mancanza di riproducibilità di questi ultimi. Supponendo che l'occhio secco è una malattia sintomatica il DEWS suggerisce che, al momento attuale, i questionari come GSS e OSDI (ocular surface disease index) hanno una maggior ripetibilità e affidabilità rispetto ad altri test diagnostici nella valutazione della sindrome dell'occhio secco [23, 26-28].

Per quanto concerne la sicurezza, è stato osservato un generale miglioramento della superficie oculare previa colorazione con fluoresceina. Una possibile spiegazione potrebbe esser legata al fatto che la formulazione Brinz/Tim FC essendo isotonica ha un pH di circa 7.2 ed è pertanto meno irritante rispetto a Dorz/Tim FC, ma questa osservazione necessita di ulteriori studi specifici.

Limitatamente all'efficacia, Manni e coll. [15] in uno studio randomizzato e controllato ha riportato che la percentuale di occhi in ciascun gruppo di trattamento ad aver raggiunto una IOP <18 mmHg era compresa tra 35% e 65%. I nostri dati hanno registrato una percentuale maggiore di occhi (93%) con IOP sotto di tale valore. Inoltre, nel nostro studio l'analisi di regressione per misure ripetute ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa della IOP su Brinz/Tim rispetto al precedente Dorz/Tim FC, mentre Manni ha sottolineato l'equivalenza di efficacia tra le due combinazioni fisse. È ormai riconosciuto che gli effetti collaterali possono essere un potenziale ostacolo alla compliance del paziente e che soggetti con effetti avversi documentati abbiano dichiarato di non aderire completamente alla terapia [29]. Dal momento che i nostri dati hanno evidenziato un maggior comfort dopo il passaggio Dorz/Tim FC-Brinz/Tim FC, questo potrebbe spiegare l'aumento di efficacia.

Il presente studio ha alcuni limiti. In primo luogo lo studio risente di una situazione real-life, non è mascherato non randomizzato e senza gruppo di controllo. Inoltre non vi è una fase di wash-out, anche se una terapia di 6 mesi con la seconda combinazione fissa permette comunque di avere risultati attendibili. Infine si deve considerare la componente psicologica del paziente che passando da una terapia non confortevole ad una nuova si aspetta un miglioramento e migliora l'aderenza.

In conclusione, i nostri dati hanno sottolineato che l'uso del Brinzolamide/Timololo FC è associato a ridotto disagio, ad un miglioramento dei segni della malattia della superficie oculare. La miglior efficacia della formulazione Brinz/Tim rispetto a Dorz/Tim può esser probabilmente spiegata dal maggior comfort della nuova combinazione che induce conseguentemente una maggior impatto di aderenza alla terapia e dunque, una maggior efficacia apparente.

Tabelle e figure

Tabella 1. Gradi di cheratite puntata (fluorescein corneal staining).

Fluorescein corneal staining*	Baseline N (%)	6 mesi N (%)	p
Grado 0	46 (66.7)	58 (84.1)	0.0400
Grado 1	12 (17.4)	8 (11.6)	0.7127
Grado 2	9 (13.0)	3 (4.3)	0.5930
Grado 3	2 (2.9)	0 (0)	0.5000

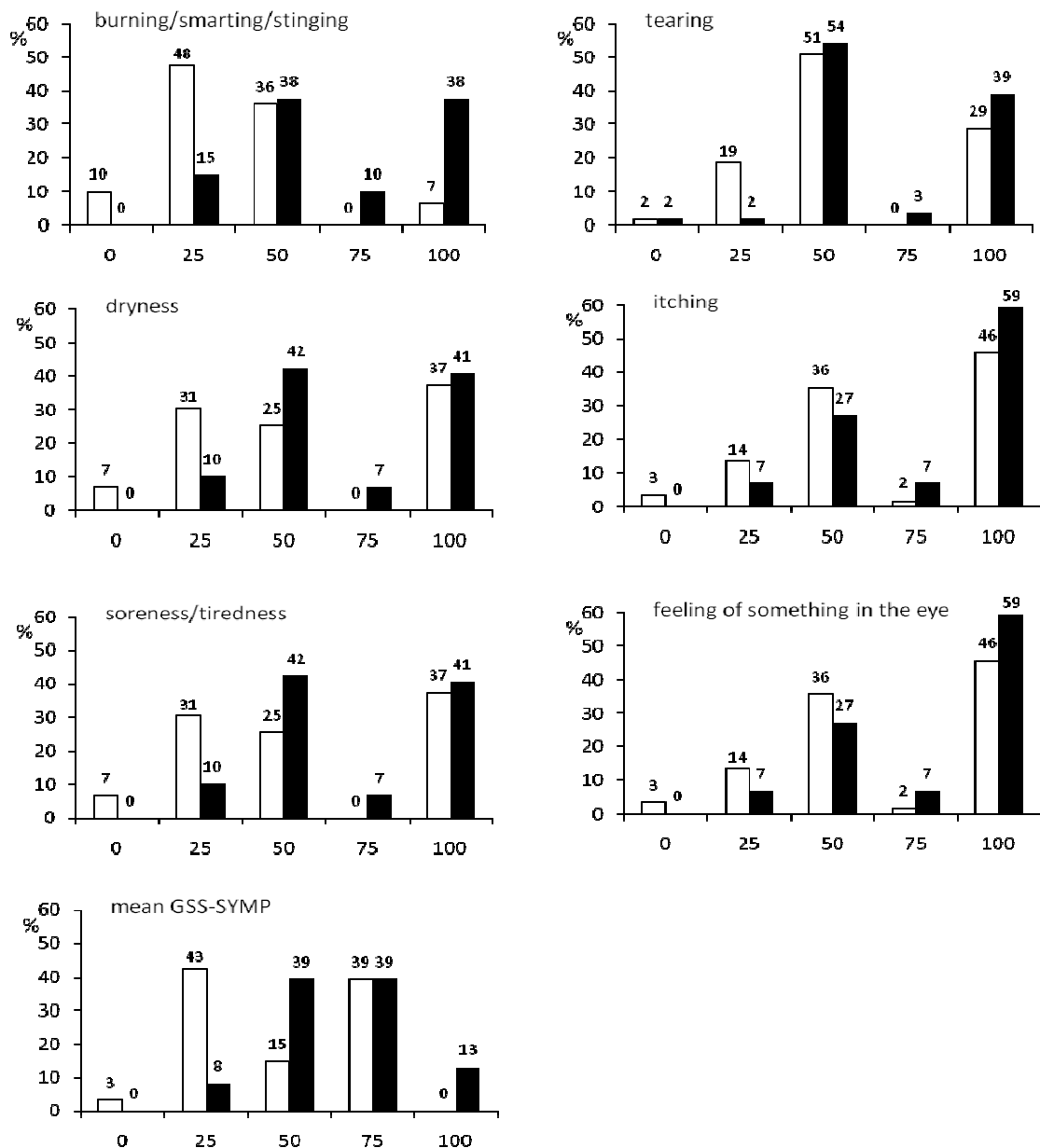


Figura 1. Glaucoma Symptom Scale questionnaire (GSS). Valori medi per ciascun sintomo e scala con punteggio finale al baseline (colonna bianca) e dopo 6 mesi (colonna nera).

Bibliografia

1. Drance S, Anderson DR, Schulzer M et al. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal tension glaucoma. Collaborative Normal Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 2001;131:699-708.
2. Leske MC, Heijl A, Hyman L et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007; 114:1965-1972.
3. Kass MA, Heuer DK, Higinbotham EJ. The Ocular Hypertension Treatment Study. A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of POAG. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-703.
4. European Glaucoma Prevention study. Development of primary open angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology* 2007;114:10-19.
5. AGIS investigators: The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS):14. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2002;134:499-512.
6. EGS. Terminology and guidelines for glaucoma. *Dogma*, Savona, it, 2008.
7. Framptom JE, Perry CM. Topical Dorzolamide 2%/Timolol 0.5% Ophthalmic Solution. A review of its use in the treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension. *Drugs Aging* 2006;23:977-995.
8. Clineschmidt CM, Williams RD, Snyder E et al. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. Dorzolamide-Timolol Combination Study Group. *Ophthalmology* 1998;105:1952-1959.
9. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK et al. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. Dorzolamide-Timolol Study Group. *Ophthalmology* 1998;105:1945-1951.
10. Hutzelmann J, Owens S, Shedden A et al. Comparison of the safety and efficacy of the fixed combination of dorzolamide/timolol and the concomitant administration of dorzolamide and timolol: a clinical equivalence study. International Clinical Equivalence Study Group. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1249-1253.
11. Strohmaier K, Snyder E, DuBiner H et al. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. Dorzolamide-Timolol Study Group. *Ophthalmology* 1998;105:1936-1944.
12. Ormrod D, McClellan K. Topical dorzolamide 2%/timolol 0.5%: a review of its use in the treatment of open-angle in glaucoma. *Drugs Aging* 2000;17:477-496.
13. Jampel HD, Schwartz GF, Robin AL et al. Patient preferences for eye drop characteristics. A willingness to pay analysis. *Arch Ophthalmol* 2003;121:540-546.
14. Hollo G, Bozkurt B, Irkec M et al. Brinzolamide/timolol fixed combination: a new ocular suspension for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacot* 1009;10:2015-2024.
15. Manni G, Denis P, Chew P et al. The safety and efficacy of Brinzolamide 1%/Timolol 0,5% fixed combination versus Dorzolamide 2%/Timolol 0,5% in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2009;18:293-300.
16. Vold SD, Evans RM, Stewart RH. the Brinzolamide/Timolol Comfort Study Group A One-Week Comfort Study of BID-Dosed Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Ophthalmic Suspension Fixed Combination Compared to BID-Dosed Dorzolamide2%/Timolol 0.5% Ophthalmic Solution in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24:601-605.
17. Mundorf TK, Rauchman SH, Williams RD et al. brinzolamide/Timolol Preference Study Group. A patient preference comparison of Azarga™ (brinzolamide/timolol fixed combination) vs Cosopt® (dorzolamide/timolol fixed combination) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clinical Ophthalmol* 2008;2:623-628.
18. Nichols KK, Nichols JJ, Zadnik K et al. Frequency of dry eye diagnostic test procedures used in various modes of ophthalmic practice. *Cornea* 2000;19:477-482.
19. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O et al. Evaluation of subjective assessment and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17:38-56.
20. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-649.
21. Lee BL, Gutierrez P, Gordon M et al. The Glaucoma Symptom Scale- A Brief Index of Glaucoma-Specific Symptoms. *Arch Ophthalmol* 1998;116:861-866.
22. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-621.
23. Rossi GCM, Tinelli C, Pasinetti GM et al. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol* 2009;4:572-579.
24. Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D et al. Prevalence of Ocular Surface Complaints in Patients With Glaucoma Using Topical Intraocular Pressure-Lowering Medications. *Cornea* 2010;29:618-621.
25. Report of the International Dry Eye WorkShop (DEWS). The Epidemiology of Dry Eye Disease. *Ocular Surf* 2007;5:27-41.
26. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-4761.

27. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004;23:762-770.
28. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients. *J Glaucoma* 2008;17:350-355.
29. Tsai JC, McClure CA, Ramos SE et al. Compliance Barriers in Glaucoma: A Systematic Classification. *J Glaucoma* 2003;12:393-398.
30. Zimmerman TJ, Stewart WC. For the Latanoprost Axis Study Group. Intraocular pressure, safety, and quality of life in glaucoma patients switching to latanoprost from monotherapy treatments. *J Ocul Pharmacol Ther* 2003;19:405-415.