

VisionOttica Award – XI Edizione

SPECIAL ABSTRACT

VALUTAZIONE PSICOMETRICA DELLA VERSIONE ITALIANA DEL “SYMPTOM ASSESSMENT IN DRY EYE” (SANDE)

Pagetti Elena – Università degli Studi di Milano-Bicocca

INTRODUZIONE

La Sindrome dell'occhio secco, anche definita Dry Eye Disease (DED), rappresenta una delle patologie della superficie oculare più diffuse al mondo, la cui prevalenza interessa fino al 50% della popolazione adulta mondiale.¹ Per anni si è cercato di dare una descrizione globalmente condivisa di questa sindrome, giungendo nel 2017 ad una definizione accurata e precisa fornita dal *Tear Film & Ocular Surface Society – Dry Eye WorkShop II report (TFOS DEWS II)*², che sottolinea come l'occhio secco sia una patologia multifattoriale caratterizzata da una perdita di omeostasi lacrimale ed associata sia a *sintomi* sia a *segni* clinici oculari.

Sebbene non siano uguali e specifici per ogni individuo, solitamente i sintomi principali del DED includono bruciore, prurito, sensazione pungente, sensazione di corpo estraneo, fotofobia; mentre tra i segni riscontriamo principalmente iperosmolarità lacrimale, iperemia limbare e/o congiuntivale, eventualmente accompagnato da staining (o cheratite puntata superficiale), indicativo di una sofferenza epiteliale. Nelle fasi più avanzate della malattia, inoltre, possono verificarsi persino forme gravi di complicazioni corneali quali ulcere o perforazioni, fino alla perdita funzionale della vista (ma fortunatamente si tratta di casi molto rari³).

A differenza delle vecchie linee guida⁴ in cui era stata data maggiore rilevanza alla valutazione dei soli segni clinici, nel *Diagnostic Methodology Report*⁵, il *TFOS DEWS II* afferma proprio che la quantificazione dei sintomi da parte del soggetto è uno dei principali metodi diagnostici per l'occhio secco. Infatti, secondo uno studio condotto nei primi anni duemila⁶, tutte le sperimentazioni cliniche riguardanti questa sindrome dovrebbero includere la valutazione soggettiva e funzionale dello stile di vita attraverso l'uso di questionari appositamente progettati e validati.

Dunque, indagare con precisione i sintomi e i segni della superficie oculare si è rivelato un importante strumento di screening⁵ che può aiutare a stabilire la necessità di ulteriori valutazioni cliniche, a monitorare la progressione della patologia e a verificarne la risposta ai trattamenti.

Negli ultimi trent'anni, la consapevolezza dell'importanza di cercare e ottenere una diagnosi sempre più accurata di DED ha portato a compiere notevoli progressi nella ricerca nel tentativo di migliorarne l'assistenza clinica.

Le motivazioni principali che mi hanno spinto a scegliere questo argomento di tirocinio e a partecipare al progetto sono state anzitutto la passione per la fisiologia e per la patologia oculare – da sempre accompagnate dalla curiosità di conoscere e approfondire il funzionamento del nostro organismo – ma anche la possibilità di poter contribuire personalmente ed attivamente alla ricerca. L'esperienza si è rivelata interessante e arricchente, e dare il mio contributo ha permesso di compiere passi avanti sul tema.

Questo studio infatti fa parte di un progetto multicentrico svolto su territorio nazionale, guidato dal Centro di Ricerca in Ottica e Optometria dell'Università di Milano-Bicocca (COMiB), finalizzato a validare le versioni italiane di tre questionari per la valutazione del DED: *Ocular Surface Disease Index* (OSDI), *Dry Eye Questionnaire-5 item* (DEQ-5) e *Symptom Assessment in Dry Eye* (SANDE). Il progetto prevede il reclutamento di soggetti volontari – scelti secondo determinati criteri – a cui è chiesto anzitutto di rispondere alle domande dei tre questionari (poi proposti una seconda volta dopo due settimane), e di sottoporsi all'esecuzione di specifici test clinici previsti dal protocollo, al fine di giungere alla raccolta dati per la valutazione psicometrica della loro versione italiana.

La fase di validazione dei questionari è stata preceduta da un primo step finalizzato al loro adattamento linguistico. Questa fase è stata articolata in: *forward translation* (traduzione della versione originale inglese in italiano), *backward translation* (dalla precedente traduzione italiana all'inglese), e *consensus version* (confronto tra la backward translation e la versione originale inglese al fine di raggiungere la versione definitiva del questionario in italiano). Tale fase di adattamento linguistico e di prima raccolta dati – volta specificatamente alla valutazione psicometrica del questionario OSDI – è stata affrontata in un precedente progetto di tesi.

Ampliando il campione di soggetti, questo studio in particolare si è posto l'obiettivo specifico di presentare un'analisi preliminare dei risultati limitatamente ad uno dei tre questionari: il SANDE.

Si tratta di un questionario utilizzato per quantificare la *frequenza* e la *gravità* dei sintomi della sindrome. Esso è costituito da due domande, una sulla frequenza (*quanto spesso, in media, avverti i tuoi occhi secchi e/o irritati?*) ed una sulla severità dei sintomi (*quanto gravi, in media, avverti i sintomi di secchezza e/o irritazione?*) alle quali il soggetto deve rispondere apponendo una "X" lungo un segmento di 10 cm in corrispondenza del livello di accordo, dove gli estremi di questa scala analogica corrispondono a *raramente e sempre* per la frequenza, *molto lievi e molto gravi* per la severità.

Secondo la letteratura⁵, questo test soggettivo è ritenuto molto utile negli studi clinici e piuttosto efficace per il confronto con altre valutazioni discrete basate sulle scale likert (metodo valutativo degli altri due questionari somministrati).

Terminata la raccolta dati, dunque, è stata avviata la fase di analisi statistica finalizzata a valutare le caratteristiche psicometriche del SANDE in relazione ai test eseguiti.

MATERIALI E METODI

Per questo progetto sono stati reclutati 21 soggetti volontari (12 donne e 9 uomini) di età compresa tra i 21 e i 76 anni (media \pm SD 34.1 \pm 18.3), scelti secondo specifici criteri di inclusione (età compresa tra 18 ed 85 anni; in grado di rispondere all'esaminatore e alle domande dei questionari - capendo e parlando fluentemente la lingua italiana) ed esclusione (over 85, poiché le patologie oculari diventano più comuni dopo quest'età; soggetti sottoposti ad interventi oculari, con diagnosi di DED o patologie legate alla superficie oculare diagnosticate; soggetti in condizioni impattanti sui risultati dello studio; soggetti con acuità visiva corretta peggiore di 0.20 logMAR o soggetti in cura con farmaci sistemici o topici influenti sulle misure della funzione visiva). Assegnando un codice alfanumerico per il rispetto della loro privacy, i partecipanti sono stati invitati a rispondere ad una domanda riguardante l'uso di trattamenti per il DED, per cui era prevista una risposta dicotomica affermativa o negativa (SÌ o NO) indicando, nel primo caso, con quale frequenza è avvenuto l'utilizzo. Successivamente è stato chiesto loro di compilare i tre questionari una prima volta (fase di test) e una seconda volta dopo 15 giorni (fase di retest); inoltre, durante il primo incontro – presso le cliniche del COMiB – sono stati eseguiti su entrambi gli occhi dei volontari una serie test clinici dal meno invasivo al più invasivo, come previsto dal protocollo:



Nel dettaglio, il primo questionario proposto è stato l'OSDI, il questionario maggiormente utilizzato per la valutazione del DED. È un test composto da dodici quesiti suddivisi in tre sezioni: sintomi oculari (domande da 1 a 3), funzionalità relativa alla visione (da 4 a 9) e problemi indotti dall'ambiente (da 10 a 12). Tutte le domande sono associate ad una scala likert da 0 a 4 punti, dove 0 indica *mai*, 1 *raramente*, 2 *metà del tempo*, 3 *più della metà del tempo*, 4 *sempre*. Dopo aver calcolato il punteggio tramite apposita formula⁶, il minimo della gravità è rappresentato da un punteggio pari a 0, il massimo a 100.

In seguito, è stato somministrato il questionario DEQ-5, creato per la valutazione della *presenza* e della *severità* dei sintomi legati all'occhio secco. Esso propone cinque domande che valutano la frequenza di lacrimazione, il discomfort e la secchezza oculare con una scala da 0 (*mai*) a 4 (*costantemente*); invece, la lacrimazione e l'intensità della secchezza a fine giornata, sono valutate attraverso una scala da 0 (*mai avuta*) a 5 (*molto intensa*).

L'ultimo questionario sottoposto è stato il SANDE. Come già anticipato, la versione utilizzata consta di due scale analogiche visive orizzontali di lunghezza pari a 100 mm; al soggetto è richiesto di rispondere a due domande sulla *frequenza* e sulla *severità* dei sintomi, apponendo un segno lungo la linea nel punto che meglio descrive il suo livello di accordo con la domanda posta. Poiché il range di risposta varia dagli

0 ai 100 mm, per la frequenza i due estremi corrispondono a *raramente e sempre*, mentre per la severità a *molto lievi e molto gravi*. Il valore di cut-off per la diagnosi di occhio secco è stato stabilito a 30 mm⁷.

Successivamente è stata effettuata la valutazione clinica dell'osmolarità lacrimale tramite l'utilizzo di una nuova tecnologia (TearLab™ Corp., San Diego, CA, USA) – elemento di grande innovazione in grado di prelevare direttamente un piccolo campione di lacrima e di dare risposta rapida e precisa. Come osservato nel Dry Eye Workshop Report⁸, l'aumento di osmolarità rappresenta un segno distintivo del DED ed è un meccanismo centrale nella patogenesi del danno alla superficie oculare in questa sindrome. Essa, infatti, sembra contribuire direttamente o indirettamente attraverso una serie di eventi infiammatori, aumentando l'instabilità lacrimale e la gravità della sindrome.⁹ In un recente studio volto a confrontare questo metodo con altre valutazioni comunemente utilizzate per il DED, la misura dell'osmolarità è stata descritta come il miglior test singolo per la diagnosi di occhio secco¹⁰ e adatto per essere utilizzato in contesto clinico come gold standard.^{11,12}

Per effettuare dunque questa misurazione, il soggetto è stato invitato a sedersi con mento sollevato e occhi rivolti al soffitto, mentre l'operatore si è occupato di posizionare la punta della “penna” dell'osmolarimetro dotata di apposita testina monouso appena al di sopra della palpebra inferiore, facendo attenzione a non abbassarla o discostarla per evitare la rottura del menisco lacrimale (*figura 1*). Prelavato correttamente un campione di circa 50 nl, la “penna” emetteva un segnale acustico e contemporaneamente si spegneva una spia verde ad indicare che il campione era pronto per essere analizzato, riponendo la “penna” nel corpo del macchinario. Dunque, il valore di osmolarità poteva essere letto sul display dello strumento.



Figura 1 - Esecuzione del prelievo lacrimale con penna TearLab (invetechgroup.com)



Figura 2 - Distorsione della griglia riflessa sul film lacrimale

Tramite l'utilizzo della lampada a fessura, (Slit Lamp - SL) e dello strumento accessorio Polaris dotato di griglie, è stato valutato il NIBUT (Non Invasive Break-Up Time). Posizionato correttamente il soggetto, sono state effettuate tre misurazioni per ciascun occhio, con bassa illuminazione della stanza ed un ingrandimento di 10-16X. È stato chiesto al volontario di guardare dritto dentro lo strumento (*figura 2*), di ammiccare due volte e tenere aperto l'occhio il più possibile, misurando così il *tempo di rottura* (il tempo intercorso tra la fine del secondo ammiccamento e il momento in cui si nota la prima distorsione della griglia proiettata sul film lacrimale).

È stata poi valutata l'iperemia bulbare e limbare. Con illuminazione diffusa e basso ingrandimento (10X) sono state ottenute acquisizioni fotografiche della porzione temporale e nasale del bulbo, chiedendo al soggetto di variare la posizione di sguardo e, ad un ingrandimento maggiore (16X), è stato valutato il limbus di entrambi gli occhi. Le immagini acquisite sono state successivamente valutate utilizzando la *Brien Holden Vision Institute Grading Scale*.

Attraverso un sottile filo in cotone impregnato di rosso fenolo (sostanza sensibile al pH lacrimale), è stato eseguito il PRT (Phenol Red Test) o test del filo rosso fenolo. Per l'esecuzione, al soggetto veniva richiesto di mettersi seduto in posizione primaria di sguardo. In questo modo l'esaminatore poteva inserire la parte ripiegata del filo di cotone nel canto infero-temporale dell'occhio, abbassando delicatamente la palpebra inferiore per agevolare l'inserimento.¹³ Chiedendo al soggetto di mantenere gli occhi chiusi per 15 secondi, è stata misurata in mm la porzione di filo che aveva cambiato colore, entrata dunque a contatto con la lacrima.

Dopo aver atteso 20 minuti da protocollo, è stata effettuata la valutazione del fBUT, utilizzando una striscia di fluoresceina sodica monouso (I-DEW flo). Secondo la tecnica suggerita da Pult¹⁴, si è piegata l'estremità di circa 1 mm nella sua confezione sterile in modo da poter dosare con precisione la quantità di colorante per ogni paziente analizzato. Bagnando l'estremo con una goccia di soluzione salina e rimuovendo quella in eccesso, con un leggero sollevamento della palpebra superiore si è appoggiato il millimetro piegato sulla congiuntiva bulbare del soggetto. Abbassando l'illuminazione ambientale e mantenendo l'illuminazione diffusa con basso ingrandimento in SL, sono stati inseriti luce blu e il filtro giallo AILAC per la valutazione.

Una volta che la fluoresceina risultava distribuita su tutta la superficie oculare, è stato chiesto al soggetto di ammiccare due volte e tenere aperto l'occhio il più possibile, registrando così il tempo passato tra il secondo ammiccamento e la prima rottura del film lacrimale, corrispondente alla prima zona nera osservata (figura 3). La misura è stata ripetuta tre volte per occhio.

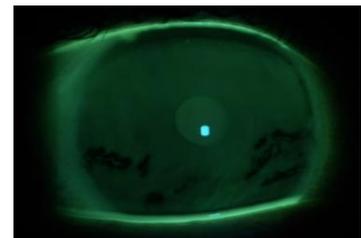


Figura 3 - Rottura del film lacrimale durante fBUT

Infine, lo staining della superficie oculare è stato valutato con due diverse procedure a seguito di instillazione di fluoresceina e successivamente di verde di Lissamina – colorante utilizzato in ambito clinico in sostituzione al rosa bengala, avendo dimostrato di presentare le stesse proprietà nella valutazione dello staining, ma con il notevole vantaggio di indurre meno tossicità all'occhio e minor discomfort al paziente.¹⁵ In entrambi i casi per la valutazione è stata utilizzata la *Oxford Grading Scale* e si è preso nota del livello di gravità individuato.

- *Procedura con fluoresceina:* mantenendo l'illuminazione diffusa in lampada a fessura con basso ingrandimento, luce blu, filtro AILAC e luce ambientale bassa, si è valutata la presenza di staining sulla superficie corneale e congiuntivale, utilizzando la fluoresceina precedentemente instillata.
- *Procedura con verde di Lissamina:* per questa misurazione sono stati rimossi la luce blu e il filtro giallo in modo da poter effettuare la valutazione in luce bianca diffusa. Bagnando dunque l'estremità della striscia monouso di verde di Lissamina con la soluzione salina, si è appoggiata delicatamente la stessa sulla congiuntiva bulbare del soggetto. È stato chiesto di ammiccare qualche volta per far distribuire il colorante ed è stata valutata la presenza di zone di sofferenza, caratterizzate da una colorazione verde accentuata.

RISULTATI

Come riportato dalla recente linea guida¹⁶ fornita dalla FDA (Food and Drug Administration), i questionari sono *Patient-Reported Outcome instruments* (PRO instruments), cioè strumenti clinici che indagano e studiano la risposta fornita dal paziente per l'analisi della condizione in esame. Per poter dimostrare l'importanza del loro utilizzo e per effettuare la valutazione psicometrica del questionario SANDE, dopo la raccolta dati, è stata effettuata l'analisi statistica mediante il programma *IBM SPSS Statistics – Versione 29.0.0*. Dopo aver verificato la *normalità* della distribuzione dei dati mediante il test di Shapiro-Wilk, sono state calcolate le *correlazioni* tra i punteggi del questionario SANDE e gli altri questionari somministrati, e tra il SANDE e tutti i test eseguiti da protocollo, mediante il calcolo del coefficiente Rho di Spearman (vista la distribuzione non normale dei dati).

Di seguito sono riportate le correlazioni risultate maggiormente rilevanti (*tabelle 1, 2 e 3*).

Tabella 1 - Correlazione di Spearman tra i questionari somministrati

| | OSDI test | DEQ-5 test |
|-----------------|--|--|
| SANDE frequenza | R= 0,422 <i>p</i> = 0,057 | R= 0,545 <i>p</i> = 0,011 |
| SANDE gravità | R= 0,583 <i>p</i> = 0,006 | R= 0,668 <i>p</i> < 0,001 |
| SANDE media | R= 0,523 <i>p</i> = 0,015 | R= 0,604 <i>p</i> = 0,004 |

Tabella 2 - Correlazione di Spearman tra i questionari somministrati al retest

| | OSDI retest | DEQ-5 retest |
|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| SANDE frequenza retest | R= 0,234 <i>p</i> = 0,308 | R= 0,383 <i>p</i> = 0,087 |
| SANDE gravità retest | R= 0,482 <i>p</i> = 0,027 | R= 0,719 <i>p</i> < 0,001 |
| SANDE media retest | R= 0,296 <i>p</i> = 0,193 | R= 0,513 <i>p</i> = 0,017 |

Tabella 3 - Correlazione di Spearman tra SANDE e test del filo rosso fenolo (PRT)

| | PRT OD | PRT OS | PRT OO |
|-----------------|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| SANDE frequenza | R= -0,406 <i>p</i> = 0,068 | R= -0,447 <i>p</i> = 0,042 | R= -0,463 <i>p</i> = 0,035 |
| SANDE gravità | R= -0,100 <i>p</i> = 0,666 | R= -0,293 <i>p</i> = 0,198 | R= -0,185 <i>p</i> = 0,421 |
| SANDE media | R= -0,280 <i>p</i> = 0,219 | R= -0,413 <i>p</i> = 0,063 | R= -0,363 <i>p</i> = 0,106 |

Per studiare l'influenza degli errori di misurazione sui risultati del test, è stata indagata l'*affidabilità test-retest* del questionario.

Essa è stata valutata calcolando il coefficiente ICC (Intraclass Correlation Coefficient) tra i punteggi ottenuti al test e al retest compilato una seconda volta dopo due settimane (*tabella 4*). Esso può assumere valori compresi tra 0 e 1, infatti più tale valore si avvicina ad 1, maggiore è la correlazione tra i dati due punteggi ottenuti al test e retest.

Valori di ICC inferiori a 0,50 indicano una scarsa correlazione, quelli compresi tra 0,50 e 0,75 sono indice di una moderata correlazione, coefficienti tra 0,75 e 0,90 indicano una buona correlazione, se superiori a 0,90 mostrano un'ottima correlazione.¹⁷

| <i>Items</i> | <i>Limite inferiore</i> | <i>ICC</i> | <i>Limite superiore</i> |
|------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|
| <i>Frequenza</i> | 0,622 | 0,827 | 0,926 |
| <i>Gravità</i> | 0,739 | 0,885 | 0,952 |
| <i>Media</i> | 0,717 | 0,875 | 0,940 |

Tabella 4 - Valori di ICC – con rispettivi limiti inferiore e superiore – calcolati per frequenza, gravità e media

I dati analitici relativi al test-retest per tutti i 21 soggetti analizzati sono riportati nel grafico sottostante.

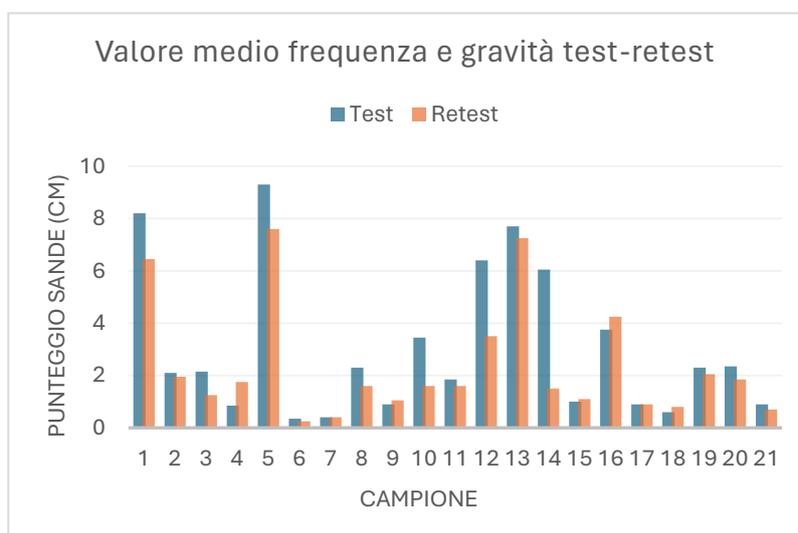


Grafico 1 - Confronto per i 21 partecipanti, del punteggio medio del SANDE compilato al giorno 1 e al giorno 15

Per analizzare *sensibilità*, *specificità*, *valore predittivo positivo* e *negativo* del questionario SANDE nell'identificazione della sindrome, è stata realizzata una tabella di contingenza 2x2 tra la valutazione individuata dal questionario e la classificazione di DED – attribuita al soggetto – secondo i risultati dei test e della domanda di triage riguardante l'utilizzo dei sostituti lacrimali.

Si è innanzitutto individuato il numero di soggetti che ai test clinici apparivano avere occhio secco per la positività in almeno due dei seguenti test:

- Valori fBUT < 10 s
- Media dei valori di staining corneale e congiuntivale $\geq 2,0$
- Positività emersa alla domanda di triage relativa alla somministrazione di gocce oculari

Si è quindi costruita una tabella di contingenza 2x2 (tabella 5) tra i soggetti individuati dal SANDE come aventi probabile DED (punteggio > 30 mm) e quelli con una condizione di occhio secco secondo il criterio menzionato sopra, individuando così i True Positive (il paziente ha la malattia e il test lo rileva), False Positive (il paziente non ha malattia ma il test è positivo), True Negative (il paziente non ha la malattia e il test è negativo) e False Negative (il paziente ha la malattia ma il test non lo rileva).

| | DED | |
|----------|----------|----------|
| SANDE | POSITIVO | NEGATIVO |
| POSITIVO | 3 TP | 4 FP |
| NEGATIVO | 3 FN | 11 TN |

Tabella 5 - Tabella di contingenza 2x2 per l'identificazione del DED

Considerando dunque queste classi di popolazione, si possono calcolare i valori predittivi del test – positivo e negativo.¹⁸ Il *valore predittivo positivo* (VPP) indica la probabilità che un paziente risultato positivo al test abbia effettivamente la malattia:

$$VPP = \frac{TP}{TP + FP}$$

Il *valore predittivo negativo* (VPN) indica invece la probabilità che una persona risultata negativa al test sia veramente priva di malattia:

$$VPN = \frac{TN}{TN + FN}$$

Ulteriori indicatori statistici sono la *sensibilità* e la *specificità* del questionario, indagati mediante una scala che va da 0 a 100%. Per poter definire valido un test diagnostico, questi valori devono essere compresi tra 0,50 e 1 (ovvero 50% e 100%).¹⁹ La sensibilità di un test è la sua capacità di rilevare correttamente i soggetti affetti dalla condizione in esame; si calcola attraverso la formula:

$$Sensibilità = \frac{TP}{TP + FN}$$

La specificità invece è la capacità del test di identificare correttamente i soggetti che non presentano la condizione in esame; dunque, vale la formula:

$$Specificità = \frac{TN}{TN + FP}$$

La sensibilità e la specificità sono parametri altamente rilevanti per la valutazione di un test diagnostico. Tuttavia, nella pratica clinica, spesso è risultato più significativo l'utilizzo dei valori previsionali positivo e negativo.¹⁸

CONCLUSIONI

L'obiettivo di questo studio è stato effettuare un'analisi preliminare della valutazione psicometrica della versione italiana del questionario SANDE - ponendo le basi per la sua validazione - tramite l'analisi statistica dei dati raccolti durante il progetto di tirocinio.

Il questionario SANDE ha mostrato una buona validità convergente, considerando la significativa correlazione con gli altri due questionari somministrati per l'occhio secco (OSDI e DEQ-5). Questa significatività è emersa sia durante la prima somministrazione dei test (*tabella 1*) sia durante il retest (*tabella 2*) seppur limitatamente alla dimensione gravità del SANDE e parzialmente al punteggio medio tra i due items.

Il punteggio ottenuto al questionario, con particolare riguardo all'item di frequenza, è risultato inoltre correlato negativamente al punteggio ottenuto al PRT per l'occhio sinistro e al valor medio delle misurazioni su entrambi gli occhi (*tabella 3*). Questa è un'altra prova di validità convergente: minore è la frequenza dei sintomi, maggiore è il valore del PRT - segno clinico di buon volume lacrimale prodotto dal soggetto.

La ripetibilità del SANDE, indagata tramite il calcolo del coefficiente ICC, è risultata molto buona poiché l'ICC è risultato superiore a 0,75 per il punteggio della frequenza, della gravità e anche per la media dei due items.

Infine, la validità predittiva del SANDE si è rivelata mediamente buona per la valutazione del DED. Tramite l'utilizzo dei valori e delle formule precedentemente esposte, infatti, è risultata una specificità del questionario pari al 78,5%, una sensibilità del 42,8%, un valore di predittività positiva (VPP) del 50,0% e un valore di predittività negativa (VPN) del 73,3%.

Grazie a questo studio è stato possibile porre le basi per la validazione del questionario SANDE in lingua italiana, con l'obiettivo di poterlo impiegare largamente nella pratica clinica.

In linea con la letteratura presente, è stato dimostrato quanto possa essere rilevante l'utilizzo di questi strumenti clinici, che indagano e studiano i sintomi tramite le risposte fornite dal paziente, per la diagnosi della patologia e per la successiva valutazione al trattamento.

Alla luce dei dati raccolti e delle osservazioni esposte, è possibile affermare che, per poter effettuare un'accurata analisi della condizione di DED, è di fondamentale importanza – da associare all'analisi oggettiva per il rilevamento dei segni – la componente soggettiva, in genere valutata attraverso la somministrazione di questionari, proprio come in questo caso.

Facendo parte di un progetto multicentrico che coinvolge quattro centri dislocati su territorio nazionale – condotto dal COMiB – ulteriori studi permetteranno di reclutare un numero sempre maggiore di soggetti coinvolti, ampliando così il campione e i dati raccolti per la ricerca.

Si potrà inoltre valutare l'andamento della patologia (se presente), limitando la raccolta dati su un campione più ristretto, ad esempio analizzando volontari rientranti in specifiche fasce d'età, per studiare l'evoluzione della sindrome e delle sue caratteristiche.

Ulteriori approfondimenti, poi, potranno essere mirati ad indagare quale tra i questionari adoperati possa essere il più adatto, affidabile ed efficace per la valutazione della patologia.

Sebbene la letteratura oggi disponibile non attesti - e non dimostri - come la sola somministrazione di questionari possa essere strumento esclusivo e sufficiente per l'individuazione della presenza e della gravità della sindrome, afferma che tutte le sperimentazioni cliniche riguardanti il DED dovrebbero includere la valutazione soggettiva dei sintomi, attraverso l'uso di questionari appositamente validati.

Oltretutto, un recente studio²⁰ ha evidenziato come l'utilizzo contemporaneo di differenti questionari favorisca una valutazione diagnostica e terapeutica più precisa e accurata della sindrome, determinando una maggiore affidabilità dei risultati e rimarcando, ancora una volta, quanto possa essere importante analizzare i sintomi sia nel riconoscimento che nel controllo dell'avanzamento del DED.

BIBLIOGRAFIA

¹ Stapleton, F., Alves, M., Bunya, V. Y., Jalbert, I., Lekhanont, K., Malet, F., ... & Jones, L. (2017). TFOS DEWS II epidemiology report. *The ocular surface*, 15(3), 334-365.

² Craig, J. P., Nichols, K. K., Akpek, E. K., Caffery, B., Dua, H. S., Joo, C. K., ... & Stapleton, F. (2017). TFOS DEWS II definition and classification report. *The ocular surface*, 15(3), 276-283.

³ Messmer, E. M. (2015). The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112(5), 71.

⁴ Lemp, M. A. (1995). Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eyes. *Eye & contact lens*, 21(4), 221-232.

⁵ Wolffsohn, J. S., Arita R., Chalmers R., Djalilian A., Dogru M., Dumbleton K., ... & Craig J. P. (2017). TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *The ocular surface*, 15(3), 539-574.

⁶ Schiffman, R. M., Christianson, M. D., Jacobsen, G., Hirsch, J. D., & Reis, B. L. (2000). Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Archives of ophthalmology*, 118(5), 615-621.

-
- ⁷ Wang, M. T., Xue, A. L., & Craig, J. P. (2019). Screening utility of a rapid non-invasive dry eye assessment algorithm. *Contact Lens and Anterior Eye*, 42(5), 497-501.
- ⁸ Lemp, M. A., & Foulks, G. N. (2008). The Definition & Classification of Dry Eye Disease Guidelines from the 2007 International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf*.
- ⁹ Bron, A. J., de Paiva, C. S., Chauhan, S. K., Bonini, S., Gabison, E. E., Jain, S., ... & Sullivan, D. A. (2017). TFOS DEWS II pathophysiology report. *The ocular surface*, 15(3), 438-510.
- ¹⁰ Korb, D. R. (2000). Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea*, 19(4), 483-486.
- ¹¹ Farris, R. L. (1994). Tear osmolarity—a new gold standard? In *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes* (pp. 495-503). Springer, Boston, MA.
- ¹² Tomlinson, A., Khanal, S., Ramaesh, K., Diaper, C., & McFadyen, A. (2006). Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 47(10), 4309-4315.
- ¹³ Hamano, H., Hori, M., Hamano, T., Mitsunaga, S., Maeshima, J., Kojima, S., Kawabe, H., & Hamano, T. (1983). A new method for measuring tears. *The CLAO journal: official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc*, 9(3), 281–289.
- ¹⁴ Pult, H., & Riede-Pult, B. H. (2012). A new modified fluorescein strip: Its repeatability and usefulness in tear film break-up time analysis. *Contact Lens and Anterior Eye*, 35(1), 35-38.
- ¹⁵ Machado, L. M., Castro, R. S., & Fontes, B. M. (2009). Staining patterns in dry eye syndrome: rose bengal versus lissamine green. *Cornea*, 28(7), 732-734.
- ¹⁶ Speight, J., & Barendse, S. M. (2010). FDA guidance on patient reported outcomes. *Bmj*, 340.
- ¹⁷ Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *Journal of chiropractic medicine*, 15(2), 155-163.
- ¹⁸ Monaghan, T. F., Rahman, S. N., Agudelo, C. W., Wein, A. J., Lazar, J. M., Everaert, K., & Dmochowski, R. R. (2021). Foundational statistical principles in medical research: sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value. *Medicina*, 57(5), 503.
- ¹⁹ Lalkhen, A. G., & McCluskey, A. (2008). Clinical tests: sensitivity and specificity. *Continuing education in anaesthesia critical care & pain*, 8(6), 221-223.
- ²⁰ Rodriguez-Garcia, A., Ruiz-Lozano, R. E., Bustamante-Arias, A., Pantaleon-Garcia, J., Hernandez-Quintela, E., & Navas, A. (2023). Correlation and Level of Agreement Between the Ocular Surface Disease Index and the Symptom Assessment iN Dry Eye Questionnaires: A Survey-Based Study. *Current Eye Research*, 1-16.