

Statusartikel

Toksiske konserveringsmidler i kunstige tårer

Christian Eggers Østergaard Rasmussen^{*1}, Katrine Najah Mikha^{*1}, Umalbaninn Mokdad Kasem Alnoor¹, Astrid Dissing Sjö¹, Zaynab Ahmad Mouhammad¹, Steffen Heegaard^{2, 3} & Miriam Kolko^{1, 2}

1) Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi, Københavns Universitet, 2) Afdeling for Øjensygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2025;187:V11240799. doi: 10.61409/V11240799

HOVEDBUDSKABER

- Tørre øjne er en hyppig tilstand, og kunstige tårer er den primære behandling.
- Ca. 40% af kunstige tårer på det danske marked er konserverede.
- Konserveringsmidlerne benzalkoniumklorid og cetrimid er toksiske for øjets overflade og kan paradoksalt forværre problemerne på øjenoverfladen.

Keratoconjunctivitis sicca, almindeligt kendt som »tørre øjne«, er den mest udbredte lidelse på øjets overflade [1]. Tørre øjne er en multifaktoriel sygdom lokaliseret til øjets overflade, som er karakteriseret ved tab af tårefilmens homøostase, ledsaget af okulære symptomer såsom brændende og stikkende fornemmelser, synsforstyrrelser, fremmedlegemefornemmelse, øget blinkefrekvens og en kompensatorisk stigning i tåresekretionen [2-4]. Det estimeres, at 15% af den danske befolkning > 65 år har tørre øjne [1]. Incidensen af tørre øjne er højere hos kvinder, og stigende alder er den førende risikofaktor [3]. Tilstanden kan forværres af faktorer som skærmarbejde, dårligt indeklima med tør luft, hormonelle forandringer samt ved anden medicinsk behandling, herunder konserverede tryksænkende øjendråber hos patienter med glaukom (grøn stær) [3]. Dog kan konserveringsfrie tryksænkende øjendråber også forværre tilstanden [5].

Kunstige tårer (smørende øjendråber) er den vigtigste symptomatiske behandling af tørre øjne [1-3]. Mange tilfælde af tørre øjne er kroniske, og dermed er behandlingen livslang [3]. Derfor er det essentielt, at behandlingen har så få bivirkninger som muligt. Kunstige tårer varierer med hensyn til tilskud, pakning, pris og indholdsstoffer, som kan omfatte lubrikanter, lipider, osmoprotektanter, elektrolytter og konserveringsmidler. Indholdsstofferne forsøger at genskabe tårefilmens integritet og levere den nødvendige fugt, og lipider bidrager særligt til at mindske fordampning af tårefilmen [6]. Ifølge en opgørelse fra en af producenterne består salget af kunstige tårer i Danmark af 41% konserveringsholdige og 59% konserveringsfrie. Særligt kan nogle konserveringsmidler være toksiske for øjets overflade på sigt og skabe en paradoksal, ond cirkel, hvor symptomerne på tørre øjne kan forværres for patienten [7].

Hvordan ser det danske marked for kunstige tårer ud?

Det danske marked for kunstige tårer omfatter et stort udvalg af både håndkøbs- og tilskudsberettigede produkter. Aktuelt markedsføres 56 forskellige kunstige tårer-præparater på det danske marked, hvoraf 22

indeholder konserveringsmidler. I **Tabel 1** og **Tabel 2** vises oversigter over markedsførte kunstige tårer i Danmark med udgangspunkt i onlineapotekerne Apopro.dk og Webapoteket.dk. Tabellerne giver overblik over salgsnavn, indhold af konserveringsmidler, holdbarhed, maksimal opbevaringstemperatur og mulighed for tilskud.

TABEL 1 Konserverede kunstige tårer på det danske marked med informationer om salgsnavn, type af konserveringsmiddel, holdbarhed, maksimal opbevaringstemperatur og mulighed for tilskud. Sorteret alfabetisk efter type.

Type og koncentration af konserveringsmiddel	Salgsnavn	Holdbarhed	Maksimal opbevarings-temperatur, °C	Tilskud
BAK				
0,01%	ClearEyes Bright and Moist Eye Drops	60 dage	30	Intet
0,005%	Lacril smørende øjendråber	4 uger	25	Intet
0,05 mg/ml	Oculac	4 uger	25	Klausuleret tilskud til HK
0,06 mg/g	Oftagel	4 uger	25	Klausuleret tilskud til HK
0,11 mg/ml	Viskøse Øjendråber Ophtha	1 md.	Ingen særlige forholdsregler	Klausuleret tilskud til HK
CET^a				
	Lakrimont	1 md.	25	Klausuleret tilskud til HK
	Oxyl Care Gel	1,5 mdr.	25	Intet
	Visc-ophtal Øjengel	4 uger	Ingen særlige forholdsregler	Klausuleret tilskud til HK
	Viscotears Bausch & Lomb	4 uger	Ingen særlige forholdsregler	Klausuleret tilskud til HK
	Viscotears 2care4	1 md.	25	Klausuleret tilskud til HK
	Viscotears Paranova	1 md.	25	Klausuleret tilskud til HK
Polyquad 0,001%				
	Systane Balance	6 mdr.	30	Intet
	Systane Complete	6 mdr.	30	Intet
	Systane Gel Drops	3 mdr.	30	Intet
	Systane Ultra	6 mdr.	30	Intet
OcuPure 0,005%				
	Blink Contacts	45 dage	Ingen særlige forholdsregler	Intet
	Blink Intensive Tears	45 dage	Ingen særlige forholdsregler	Intet
	Blink intensive Tears Plus	45 dage	Ingen særlige forholdsregler	Intet
Oxyd 0,06%	Oxyl	8 uger	25	Intet
PHMB^a				
	Blink Intensive Triple Action	90 dage	Ingen særlige forholdsregler	Intet
	Desodrop Oftalmisk Opløsning	28 dage	25	Intet
Phenoxyethanol ^a	Tearsagain Lipidspray	6 mdr.	25	Intet

BAK = benzalkoniumchlorid; CET = cetrimid; HK = håndkøb; PHMB = polyhexamethylenbiguanid; polyquad = polyquaternium-1.

a) Koncentrationen ikke oplyst.

TABEL 2 Alfabetisk oversigt over konserveringsfrie kunstige tårer på det danske marked med informationer om salgsnavn, holdbarhed, maksimal opbevaringstemperatur og mulighed for tilskud.

Salgsnavn	Indhold af konservering?	Holdbarhed	Maksimal opbevaringstemperatur, °C	Tilskud
A. Vogel	Nej	6 mdr.	25	Intet
<i>Artelac</i>				
Artelac	Nej	Kasseres efter brug	25	Klausuleret tilskud til HK
Artelac 2Care4	Nej	Kasseres efter brug	25	Klausuleret tilskud til HK
Cationorm	Nej	3 mdr.	Ingen særlige forholdsregler	Intet
Celluvisc	Nej	Kasseres efter brug	25	Klausuleret tilskud til HK
EvoTears	Nej		Ingen særlige forholdsregler	Intet
Hyabak	Nej	3 mdr.	Ingen særlige forholdsregler	Intet
<i>Hylo</i>				
Care	Nej	6 mdr.	25	Intet
Comod	Nej	6 mdr.	Ingen særlige forholdsregler	Intet
Dual	Nej	6 mdr.	25	Intet
Dual Intense	Nej	6 mdr.	Ingen særlige forholdsregler	Intet
Evotears	Nej	6 mdr.	Ingen særlige forholdsregler	Intet
Fresh	Nej	6 mdr.	Ingen særlige forholdsregler	Intet
Gel	Nej	6 mdr.	Ingen særlige forholdsregler	Intet
Night	Nej	6 mdr.	Ingen særlige forholdsregler	Intet
Hyprosan	Nej	4 uger	25	Klausuleret tilskud til HK
Oculac	Nej	Kasseres efter brug	25	Klausuleret tilskud til HK
<i>Oxyl</i>				
Total Care Spray	Nej	6 mdr.	Ingen særlige forholdsregler	Intet
Triple Action	Nej	6 mdr.	25	Intet
Triple Action Spray	Nej	6 mdr.	25	Intet
Trehalos Duo Action	Nej	6 mdr.	30	Intet
Trehalos Triple Action	Nej	6 mdr.	30	Intet
<i>Systane</i>				
Complete	Nej	3 mdr.	30	Intet
Hydration	Nej	3 mdr.	30	Intet
Ultra PF	Nej	3 mdr.	30	Intet
Ultra	Nej	Kasseres efter brug	30	Intet
Tearsagain Sensitive øjenspray	Nej	6 måneder	25	Intet
Thealipid	Nej	90 dage	25	Intet
<i>Thealoz</i>				
Duo	Nej	6 mdr.	30	Intet
Duo Gel	Nej	Kasseres efter brug	25	Intet
<i>Viscotears</i>				
Bausch & Lomb	Nej	Kasseres efter brug	25	Klausuleret tilskud til HK
2care4	Nej	Kasseres efter brug	25	Klausuleret tilskud til HK
Zalispray	Nej	90 dage	Ingen særlige forholdsregler	
Øjensalve Neutral Ophtha	Nej	1 md.	Ingen særlige forholdsregler	Klausuleret tilskud til HK

HK = håndkøb.

Konserveringsmidler og toksiske effekter – gør vi patienterne ondt?

Konserveringsmidler tilsættes kunstige tårer for at forhindre kontaminering, opretholde sterilitet og dermed øge holdbarheden efter ibrugtagning. Der er fundet syv forskellige konserveringsmidler i kunstige tårer, som markedsføres i Danmark. Disse inkluderer benzalkoniumklorid (BAK), cetrimid (CET), polyquaternium-1 (polyquad), polyhexamethylenbiguanid (PHMB), phenoxyethanol, OcuPure og oxyd.

Kvaternære ammoniumforbindelser

Kvaternære ammoniumforbindelser inkluderer BAK, CET og polyquad. De er vandopløselige forbindelser, som virker ved deres overfladeaktive egenskaber [4].

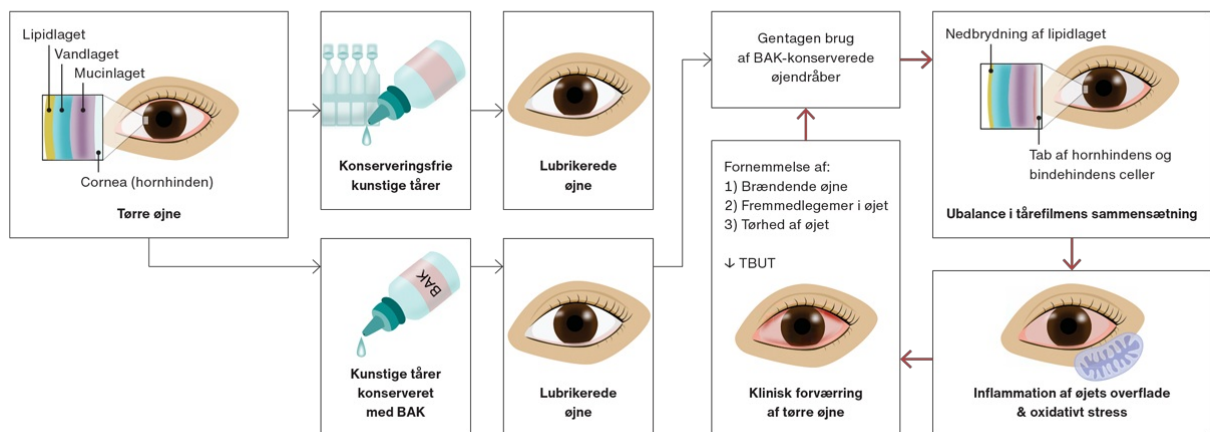
Benzalkoniumklorid

BAK anvendes i mange forskellige hverdagssammenhænge. Det benyttes bl.a. i desinfektionsmidler, antibakterielle sæber og anvendes paradoksalt til at inducere tørre øjne i dyremodeller [8]. BAK anvendes ikke i kontaktlinsevæske, idet der er påvist betydelig cytotoxicitet og ophobning af BAK i kontaktlinsen [6]. Trods dette er BAK stadig et hyppigt forekommende konserveringsmiddel i kunstige tårer og andre øjendråber som tryksænkende øjendråber [4, 9-11]. BAK findes i fem kunstige tårer på det danske marked, hvoraf tre er tilskudsberettigede (Tabel 1).

Koncentrationen af BAK i kunstige tårer er typisk 0,005-2% [9, 10], og tærskelværdien for, hvornår toksicitet forekommer, vurderes at være 0,005% [5, 10]. Tegn på BAK-induceret toksicitet inkluderer subjektive symptomer som ubehag efter brug, fremmedlegemefornemmelse, tørhedsfornemmelse og brændende fornemmelse, og objektivet findes ofte nedsat opbrudstid for tårefilmen [9, 10]. Derudover har flere studier vist, at BAK kan forårsage tab af bindehindens bægerceller, hvilket resulterer i nedsat produktion af mucin og ustabilitet i tårefilmen [9, 12].

BAK udviser tids- og koncentrationsafhængig toksicitet [4, 5, 9]. De skadelige virkninger har således vist sig at være kumulative og mere alvorlige ved højere koncentrationer samt gentagen eksponering [5, 13]. Reduktion i antallet af daglige dråber indeholdende BAK forbedrer ligeledes den okulære tolerance [4]. Et in vitro-studie viste, at BAKs cytotoxiske effekt forværres under hyperosmotiske forhold, hvilket ofte ses hos patienter med tørre øjne [14]. Dermed bidrager BAK til en ond cirkel af cytotoxiske effekter [5] (Figur 1).

FIGUR 1 Ved langvarig brug af benzalkoniumkloridkonserverede kunstige tårer kan der forekomme bivirkninger, som forværrer symptomerne på tørre øjne, hvilket skaber en paradoksalt selvforstærkende ond cirkel. Figuren er udarbejdet i Eye Translational Research Unit.



↓ TBUT = nedsat opbrudstid for tårefilmen; BAK = benzalkoniumklorid.

Ved koncentrationer, der er 25-150 gange lavere end dem, der findes i kunstige tårer, påvirker BAK direkte mitokondriefunktionen og hæmmer det mitokondrielle iltforbrug i humane hornhindeepitelstamceller [15]. BAK øger desuden niveauet af reaktive iltarter (ROS), kromatinkondensation og apoptotiske legemer [14-16]. Derudover kan BAK forårsage en betydelig koncentrationsstigning af ekstracellulært ATP in vitro, hvilket kan aktivere ionotrope P2X-receptorer, der spiller en rolle i smertetransmission [16]. Desuden har et studie vist, at patienter med glaukom, der brugte BAK-holdige øjendråber i mindst 12 måneder, havde nedsat tæthed af overfladiske epitelceller samt færre nervefibre i det subbasale nervepleksus i hornhinden [17].

Polyquaternium-1

Polyquad findes i fire kunstige tårer (Tabel 1), og koncentrationen af polyquad i kunstige tårer er typisk 0,001% [6]. På grund af den høje molekylvægt (27 gange større end BAK), mangel på en hydrofob region samt nedsat absorption er der mindre risiko for cytotoxiske effekter ved polyquad [6, 9, 10, 18].

To in vitro-studier sammenlignede effekterne af polyquad- og BAK-holdige øjendråber [19, 20]. Begge studier viste, at polyquad medførte bedre celleoverlevelse, mindre apoptose og lavere produktion af ROS [19, 20]. Lignende resultater blev observeret i et andet studie, hvor polyquadkonserveret travoprost ikke viste et tab af bindehindens bægerceller sammenlignet med kontrolgruppen, mens BAK-konserveret travoprost resulterede i et signifikant tab af bægerceller [21].

Omvendt har et studie dokumenteret cytotoxicitet ved polyquad, idet konserveringsmidlet inducerede et større inflammatorisk respons på hornhindeepitelceller sammenlignet med BAK ved samme koncentration [22].

Cetrimid

CET findes i seks kunstige tårer, hvoraf fem er tilskudsberettigede (Tabel 1). De skadelige effekter af CET er nært beslægtede med de cytotoxiske effekter, som er blevet observeret ved BAK. I et in vitro-studie blev forskellige kvarternære ammoniumforbindelser (inkl. CET og BAK) sammenlignet med fem andre konserveringsmidler [13]. De kvarternære ammoniumforbindelser viste den højeste cytotoxicitet, hvilket blev manifesteret ved apoptose, øget produktion af ROS, nedsat membranintegritet, celledøde samt kromatinkondensation [13]. Derudover fandt man i et randomiseret, dobbeltblindet klinisk studie med 179 patienter med tørre øjne ingen signifikant forskel i bivirkninger ved brug af kunstige tårer konserveret med henholdsvis BAK eller CET efter 30 dage [23].

Stabiliserede oxychlorkomplekser

Stabiliserede oxychlorkomplekser (SOCs) er kemisk oxiderende agenter, herunder bl.a. markedsført som oxyd og OcuPure [6, 10, 11, 18], som findes i henholdsvis en og tre kunstige tårer på det danske marked (Tabel 1). Når SOC's påføres lokalt, reagerer de og nedbrydes til oxygen, vand samt natrium- og kloridioner. Oxidative konserveringsmidler er generelt små molekyler, der kan trænge igennem cellemembranen og påvirke den cellulære aktivitet [11]. I modsætning til mikroorganismer har pattedyr antioxidant i tårefilmen, hvorfor de toksiske effekter på eukaryote celler antages at være minimale [11].

I et in vitro-studie blev bl.a. oxyd tilført til humane hornhindeepitelceller og undersøgt over forskellige tidsintervaller. Resultaterne viste reduceret celleoverlevelse til 71% efter 24 timers behandling efterfulgt af en postinkubationstid på 24 timer, mens celleoverlevelsen faldt til 4,5% efter 72 timers behandling. Derudover blev der observeret frigivelse af IL-8 samt fortynding og skade af epitelet med en unormal fordeling af okkludin [24].

Der er endnu ikke tilstrækkelig viden om OcuPure og dets effekt på øjets overflade.

Polyhexamethylenbiguanid

PHMB, som findes i to kunstige tårer (Tabel 1), er en bredspektret antiseptisk forbindelse og en blanding af polymeriske biguanider [25]. Det meste af den eksisterende forskning om PHMB er baseret på stoffets brug i kontaktlinseopløsninger, dets antiseptiske anvendelse i kirurgi og som behandling for *Acanthamoeba*-keratitis. Studier vedrørende PHMB i kunstige tårer er ikke blevet identificeret.

Phenoxyethanol

Phenoxyethanol er et konserveringsmiddel, der ofte anvendes i kosmetik. Det er anvendt i én kunstig tåre på det danske marked. Det virker antimikrobielt, da det øger permeabiliteten af ionkanaler i cellemembranen samt hæmmer syntesen af mikrobielle gener [26]. Phenoxyethanol er tilladt i forbrugerprodukter i koncentrationer op til 1,0% [26, 27]. Imidlertid er der registreret toksiske effekter ved koncentrationer på 0,5% samt en reduktion i celleoverlevelsen af immortaliserede humane meibomske kirtlepitelceller [27]. Et studie undersøgte irritationseffekten af 2-phenoxyethanol i forskellige koncentrationer ved hjælp af en in vitro-minihornhindemodell. Resultaterne viste ingen signifikant forskel i celleoverlevelsen mellem koncentrationerne fra 0% til 1%, mens en koncentration på 2% resulterede i en reduktion af celleoverlevelsen [26].

Konserveringsfrie kunstige tårer

Konserveringsfrie kunstige tårer leveres enten i enkeltdosisbeholdere, som typisk indeholder 0,1-1 ml, eller som multidosisbeholdere med filtersystem. Der findes 34 konserveringsfrie præparater på det danske marked. Et klinisk multicenter-tværsnits-studie undersøgte den subjektive effekt på patienter, der skiftede fra BAK-konserverede øjendråber til konserveringsfrie alternativer [28]. Prævalensen af ubehag, stikkende eller brændende fornemmelse, fremmedlegemefornemmelse, tørhed, kløe i øjenlåg samt tåreflod var signifikant lavere hos den gruppe, der anvendte konserveringsfrie øjendråber [28]. Derudover har et in vitro-studie, udført på humane hornhindeepitelceller, vist signifikant lavere cytotoxicitet ved konserveringsfrie øjendråber sammenlignet med BAK-konserverede øjendråber [29]. Konserveringsfrie alternativer kan være dyrere, og enkeltdosisbeholdere kan være vanskeligere at håndtere for ældre patienter og patienter med gigt eller tremor [4]. Enkeltdosisbeholderne skal kasseres efter ibrugtagning, da manglende overholdelse af dette øger risikoen for mikrobiel kontaminering [10].

Konklusion og diskussion

Tørre øjne er en udbredt tilstand, især blandt ældre personer, og kan i høj grad påvirke livskvaliteten negativt på grund af symptomer som ubehag, irritation og synsforstyrrelser. Kunstige tårer er den vigtigste symptomatiske behandling af tørre øjne. På det danske marked er der identificeret i alt 56 forskellige kunstige tårer-præparater, hvoraf 22 (ca. 40%) indeholder et konserveringsmiddel. Produkterne varierer betydeligt i flere vigtige aspekter, herunder muligheder for tilskud, pris, emballageformat og ikke mindst sammensætning, især i forhold til indhold af konserveringsmidler. Alle disse faktorer bør overvejes, når man vælger kunstige tårer til den enkelte patient. Konserveringsmidlerne BAK og CET har dokumenterede cytotoxiske effekter. BAKs tids- og koncentrationsafhængige toksicitet gør midlet mindre egnet for patienter med en kronisk tilstand. Trods dette er tre ud af fem BAK-konserverede kunstige tårer tilskudsberettigede. Andre konserveringsmidler er vist at være mindre toksiske for øjets overflade, og for de fleste opstår der kun problemer ved langtidsbrug. Konserveringsfrie kunstige tårer har en højere tolerabilitet, hvilket gør dem til det foretrukne valg ved livslang behandling af tørre øjne.

Korrespondance *Miriam Kolko*. E-mail: Miriamk@sund.ku.dk

*) Forfatterne har bidraget ligeværdigt til arbejdet

Antaget 10. februar 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 7. april 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V11240799

doi 10.61409/V11240799

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

SUMMARY

Toxic preservatives in artificial tears

Dry eye disease (DED) is a common condition, especially among the elderly. Artificial tears are formulated to relieve the symptoms of DED. However, selecting the most suitable option can be challenging, as the products differ in various aspects, including eligibility for reimbursement, pricing, packaging formats, composition, and presence of preservatives. This review provides a comprehensive overview of artificial tear products available in Denmark, highlighting differences in their preservative content and reimbursement eligibility, to support more personalized and effective management of DED.

REFERENCER

1. Johansen S. Tørre øjne – et irritationsmoment for mange ældre. <https://ojenforeningen.dk/artikler/toerre-oejne-irritationsmoment-mange-aeldre> (feb 2025)
2. Craig JP, Nelson JD, Azar DT et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017;15(4):802-812. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003>
3. Heegaard S, Knudsen LL, van Setten G et al. Dry eye disease. Nordic Guidelines Second Edition 2002. Dansk Oftalmologisk Selskab, 2022. <https://dansk-oftalmologisk-selskab.dk/wp-content/uploads/2022/06/2022-11-03-Nordic-Guideline.pdf> (feb 2025)
4. Baudouin C, Labbe A, Liang H et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(4):312-34. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.001>
5. Kolko M, Gazzard G, Baudouin C et al. Impact of glaucoma medications on the ocular surface and how ocular surface disease can influence glaucoma treatment. *Ocul Surf.* 2023;29:456-468. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.05.012>
6. Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1409-1425. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S211611>
7. Labetoulle M, Benitez-Del-Castillo JM, Barabino S et al. Artificial tears: biological role of their ingredients in the management of dry eye disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2434. <https://doi.org/10.3390/ijms23052434>
8. Lin Z, Liu X, Zhou T et al. A mouse dry eye model induced by topical administration of benzalkonium chloride. *Mol Vis.* 2011;17:257-64.
9. Coroi MC, Bungau S, Tit M. Preservatives from the eye drops and the ocular surface. *Rom J Ophthalmol.* 2015;59(1):2-5.
10. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N et al. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye (Lond).* 2022;36(2):361-368. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01668-x>
11. Kaur IP, Lal S, Rana C et al. Ocular preservatives: associated risks and newer options. *Cutan Ocul Toxicol.* 2009;28(3):93-103. <https://doi.org/10.1080/15569520902995834>
12. Mantelli F, Tranchina L, Lambiase A, Bonini S. Ocular surface damage by ophthalmic compounds. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(5):464-70. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32834a95c9>
13. Debbasch C, Brignole F, Pisella PJ et al. Quaternary ammoniums and other preservatives' contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(3):642-52.
14. Clouzeau C, Godefroy D, Riancho L et al. Hyperosmolarity potentiates toxic effects of benzalkonium chloride on conjunctival epithelial cells in vitro. *Mol Vis.* 2012;18:851-63.
15. Datta S, Baudouin C, Brignole-Baudouin F et al. The eye drop preservative benzalkonium chloride potently induces mitochondrial dysfunction and preferentially affects LHON mutant cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(4):2406-2412.

- <https://doi.org/10.1167/iov.16-20903>
16. Vitoux MA, Kessal K, Parsadaniantz SM et al. Benzalkonium chloride-induced direct and indirect toxicity on corneal epithelial and trigeminal neuronal cells: proinflammatory and apoptotic responses in vitro. *Toxicol Lett.* 2020;319:74-84. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.10.014>
 17. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(4):725-735 e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.10.019>
 18. Hedengran A, Kolko M. The molecular aspect of anti-glaucomatous eye drops - are we harming our patients? *Mol Aspects Med.* 2023;93:101195. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101195>
 19. Brignole-Baudouin F, Riancho L, Liang H, Baudouin C. Comparative in vitro toxicology study of travoprost polyquad-preserved, travoprost BAK-preserved, and latanoprost BAK-preserved ophthalmic solutions on human conjunctival epithelial cells. *Curr Eye Res.* 2011;36(11):979-88. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.578781>
 20. Brignole-Baudouin F, Riancho L, Liang H et al. In vitro comparative toxicology of polyquad-preserved and benzalkonium chloride-preserved travoprost/timolol fixed combination and latanoprost/timolol fixed combination. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011;27(3):273-80. <https://doi.org/10.1089/jop.2010.0111>
 21. Hedengran A, Freiberg JC, Hansen PM et al. Generic benzalkonium chloride-preserved travoprost eye drops are not identical to the branded polyquarternium-1-preserved travoprost eye drop: effect on cultured human conjunctival goblet cells and their physicochemical properties. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(7):819-827. <https://doi.org/10.1111/aos.15163>
 22. Paimela T, Ryhanen T, Kauppinen A et al. The preservative polyquaternium-1 increases cytotoxicity and NF-kappaB linked inflammation in human corneal epithelial cells. *Mol Vis.* 2012;18:1189-96.
 23. Bron AJ, Daubas P, Siou-Mermet R, Trinquand C. Comparison of the efficacy and safety of two eye gels in the treatment of dry eyes: Lacrinorm and Viscotears. *Eye (Lond).* 1998;12 (pt 5):839-47. <https://doi.org/10.1038/eye.1998.215>
 24. Meloni M, Pauly A, De Servi B et al. Occludin gene expression as an early in vitro sign for mild eye irritation assessment. *Toxicol In Vitro.* 2010;24(1):276-85. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.08.016>
 25. Niro A, Pignatelli F, Fallico M et al. Polyhexamethylene biguanide hydrochloride (PHMB)-properties and application of an antiseptic agent. A narrative review. *Eur J Ophthalmol.* 2022;11206721221124684. <https://doi.org/10.1177/11206721221124684>
 26. Kim SH, Jo SH, Kim BK, Park SH. Tissue engineered mini-cornea model for eye irritation test. *Tissue Eng Regen Med.* 2023;20(2):213-223. <https://doi.org/10.1007/s13770-022-00504-x>
 27. Wang J, Liu Y, Kam WR et al. Toxicity of the cosmetic preservatives parabens, phenoxyethanol and chlorphenesin on human meibomian gland epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2020;196:108057. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108057>
 28. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(3):341-9. <https://doi.org/10.1177/112067210701700311>
 29. Xu M, Sivak JG, McCanna DJ. Comparison of the effects of ophthalmic solutions on human corneal epithelial cells using fluorescent dyes. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(9):794-802. <https://doi.org/10.1089/jop.2013.0002>