



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

DIPARTIMENTO di INGEGNERIA dell'INFORMAZIONE

TESI DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

***"Le lenti a contatto in silicone idrogel:
la nuova frontiera delle lenti a contatto morbide"***

Relatore:
Prof. Andrea Bagno

Laureanda:
ILARIA PIERETTI
Matricola 575128

ANNO ACCADEMICO 2010/2011

*"Daltonici, presbiti, mendicanti di vista,
il mercante di luce, il vostro oculista,
ora vuole soltanto clienti speciali
che non sanno che farne di occhi normali.*

*Non più ottico ma spacciatore di lenti
per improvvisare occhi contenti,
perché le pupille abituate a copiare
inventino i mondi sui quali guardare.
Seguite con me questi occhi sognare,
fuggire dall'orbita e non voler ritornare."*

Fabrizio De Andrè

INDICE

Abstract	5
1 INTRODUZIONE	5
1.1 L'occhio umano	6
1.1.1 <i>Anatomia</i>	6
1.1.2 <i>La vista: i meccanismi dell'occhio e i suoi difetti</i>	12
1.2 Le lenti a contatto	16
1.2.1 <i>La storia</i>	16
1.2.2 <i>Cosa sono e qual è la loro funzione?</i>	20
1.2.3 <i>Le caratteristiche di biocompatibilità di una lente a contatto</i>	22
2 MATERIALI UTILIZZATI	25
2.1 Gli idrogeli al silicone	25
2.1.1 <i>La prima generazione</i>	28
2.1.2 <i>La seconda generazione</i>	31
2.1.3 <i>La terza generazione</i>	37
2.2 Idrogeli convenzionali vs. idrogeli al silicone	46
3 LE SOLUZIONI PER LA PULIZIA, LA DISINFEZIONE E LA CONSERVAZIONE	49
4 I PROBLEMI	59
4.1 L'ipossia corneale e le sue conseguenze	59
4.2 La deposizione di microrganismi: reazioni infiammatorie e infettive conseguenti	62
4.2.1 <i>La cheratite microbica</i>	63
4.2.2 <i>Altri problemi legati all'adesione batterica</i>	70

4.2.3 <i>Come ridurre e/o eliminare le reazioni infiammatorie e infettive della cornea</i>	72
4.3 La deposizione di lipidi e proteine	74
4.4 Lo staining	78
4.5 I problemi meccanici	80
4.6 I danni da raggi UV	85
5 STATISTICHE D'USO E PREVISIONI FUTURE	87
BIBLIOGRAFIA	93

Abstract

Oggi, le persone nel mondo che utilizzano le lenti a contatto a discapito degli occhiali per correggere i diversi difetti visivi sono numerosissime. Alla fine del XX secolo sono state immesse, nel mercato mondiale delle lenti a contatto morbide, le lenti in silicone idrogel le quali, in dieci anni, hanno avuto un aumento di prescrizioni esponenziale. In questa tesi di carattere compilativo, dopo un capitolo introduttivo sull'occhio e le lenti a contatto in generale, vengono esaminate in dettaglio le caratteristiche dei materiali silicone idrogel delle diverse generazioni di lenti, con particolare attenzione alle differenze pervenute rispetto agli idrogeli convenzionali. Si prosegue esaminando le relazioni tra questa nuova categoria di lenti e le soluzioni liquide utilizzate per la loro pulizia e disinfezione. In seguito vengono approfondite le varie problematiche che le lenti in silicone idrogel hanno risolto o inasprito rispetto alle lenti in idrogeli convenzionali. In conclusione viene fatta una panoramica sulle percentuali di utilizzo di questo tipo di lenti, dal momento del loro ingresso nel mercato fino ad oggi, con particolare attenzione alle prospettive future.

1 INTRODUZIONE

1.1 L'occhio umano ^{[1],[2],[3],[4],[5],[6]}

1.1.1 Anatomia

Sapendo che la visione da sola rappresenta circa il 70% delle percezioni che l'uomo riceve dal mondo esterno, si può facilmente capire come l'occhio e le sue capacità rivestano un ruolo centrale e fondamentale nella vita e nella "qualità di vita" dell'essere umano. Questo fatto ne ha quindi stimolato lo studio approfondito fin dai tempi antichi, con l'ambizione di poterlo sfruttare al meglio, di riuscire a curarlo in caso di danni e di migliorarne i difetti o i malfunzionamenti.

Il bulbo oculare (Fig.1.1.1) è situato nella cavità orbitale (o orbita oculare), che lo contiene e lo protegge. Essa è una struttura ossea a forma di piramide, con base anteriore e apice posteriore. Nell'uomo l'occhio ha consistenza dura ed elastica, ed è vincolato, oltre che dai muscoli, anche dai nervi e vasi che in esso convergono.

Il bulbo è avvolto da tre tonache concentriche con strutture e funzioni assai diverse tra loro che, dall'esterno verso l'interno, sono:

- 1) tonaca esterna (fibrosa), formata dalla sclera e dalla cornea;
- 2) tonaca media (vascolare), formata dalla coroide, dal corpo ciliare e dall'iride con al centro la pupilla;
- 3) tonaca interna (nervosa), ovvero la retina.

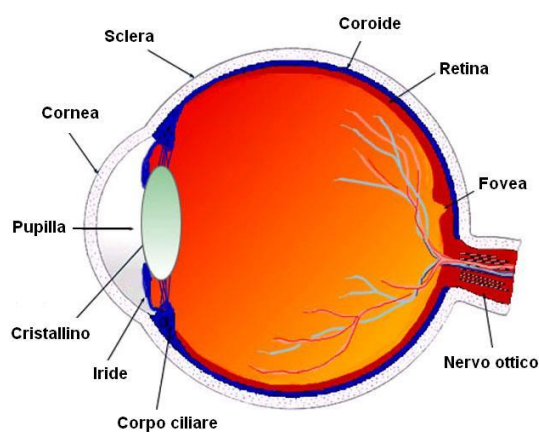


Fig.1.1.1: Il bulbo oculare.

La tonaca esterna funge da attacco per i muscoli estrinseci del bulbo oculare, quelli cioè che permettono la sua rotazione verso il basso e l'alto, verso destra e sinistra ed obliquamente, verso l'interno e l'esterno. Nei suoi cinque sestri posteriori è formata dalla sclera e nel suo sesto anteriore dalla cornea.

La sclera (il cosiddetto "bianco" dell'occhio) è la membrana più esterna e robusta dell'occhio, opaca ai raggi luminosi e composta da tessuto fibroso connettivale.

La cornea, struttura trasparente, è la porzione anteriore più piccola e curva della tonaca fibrosa e corrisponde al centro della superficie oculare. A dispetto del suo scarso spessore, che è di un millimetro alla periferia, nelle immediate vicinanze della sclera, e di appena 0,5-0,6 millimetri al centro in avanti, la membrana corneale è relativamente inestensibile e notevolmente solida e resistente. Il suo tasso idrico è costante al 78%. E' priva di vasi sanguigni e perciò "respira" grazie a quelli della sclera, ma soprattutto sfruttando l'ossigeno atmosferico; è facile intuire come tale funzione è resa meno agevole dalle lenti a contatto che vengono posizionate proprio sulla superficie corneale. La sua struttura è costituita dalla sovrapposizione di cinque distinti tessuti: epitelio pluristratificato, membrana di Bowman (tessuto connettivo), stroma (tessuto connettivo), membrana di Deshmets (tessuto connettivo) ed endotelio. La cornea è l'organo con la maggiore densità di fibre nervose per unità di superficie del corpo umano: per questo motivo anche il più piccolo trauma determina dolore violento.

La tonaca media (o uvea) è una membrana di tessuto connettivo ricca di vasi e di pigmento ed è interposta tra sclera e retina. Ha funzione di sostegno e nutrizione per gli strati della retina che sono a contatto con essa. E' divisa in più porzioni di cui una posteriore, sottilissima e aderente alla superficie della sclera, detta coroide, principalmente vascolare, una intermedia (corpo ciliare) e una anteriore, l'iride, con al centro la pupilla.

L'iride è quella struttura responsabile del colore dei nostri occhi, il quale dipende dalla pigmentazione naturale più o meno intensa, a cui corrispondono rispettivamente gli occhi scuri o chiari che vengono geneticamente ereditati. L'iride è composta da uno stroma, un foglietto pigmentato posteriore, da vasi e da due muscoli: il muscolo radiale (dilatatore) ed il muscolo sfintere (costrittore) dell'iride. Essa è a diretto contatto con il cristallino ed ha un

foro centrale di ampiezza variabile da 2 a 8 mm, la pupilla, attraverso cui passano i raggi luminosi.

Il corpo ciliare è un anello concentrico aderente alla faccia profonda della sclera; esso è la porzione intermedia della tonaca vascolare e ed è interposto tra coroide e iride.

La coroide è la porzione posteriore e la più estesa della tonaca vascolare; è un supporto per la retina ed è molto vascolarizzata, proprio per nutrire l'epitelio retinico. È di colore bruno ruggine per la presenza di un pigmento che assorbe i raggi luminosi impedendone la riflessione sulla sclera.

La tonaca interna risulta costituita da due foglietti, uno esterno, lo strato pigmentato, e uno interno, la retina.

La retina è una doppia membrana epitelio-sensoriale formata da cellule nervose, che ricopre la superficie interna di tutta la tonaca vascolare. Essa si estende dal punto di origine del nervo ottico fino al margine pupillare dell'iride. E' possibile distinguere nella retina due porzioni:

- la porzione centrale prende il nome di macula ed è caratterizzata da una densità cellulare elevata e dalla presenza di due tipi di cellule (i coni e i bastoncelli), detti fotorecettori (Fig.1.1.2). La macula consente la visione distinta, la lettura e la percezione netta dei colori, ma per funzionare correttamente richiede una discreta quantità di luce;
- la restante porzione periferica di retina, inadatta a garantire la visione per vicino, permette di orientarsi e di muoversi discretamente nello spazio, garantendo la percezione periferica del campo visivo e la visione in scarse condizioni di luminosità.

Il suo ruolo è quello di trasformare gli impulsi luminosi che riceve in impulsi elettrici, che attraverso il nervo ottico vengono trasmessi al cervello.

I bastoncelli, così detti per la loro forma allungata, sono molto numerosi (dai 75 ai 150 milioni in ciascuna retina), contengono un unico tipo di pigmento e si mostrano sensibilissimi alla luce, tanto da registrare intensità luminose estremamente basse (dell'ordine di 2-3 fotoni); essi però presentano tre difetti:

- 1) in presenza di intensità luminose medio-alte si soprassaturano e cessano di funzionare;
- 2) sono incapaci di costruire immagini di buona qualità;
- 3) sono incapaci di percepire i colori.

La popolazione dei bastoncelli occupa tutta la retina, fatta eccezione per una piccola regione centrale di 2 millimetri di diametro, popolata esclusivamente dai coni, detta fovea; la quota percentuale dei bastoncelli aumenta quanto più ci si allontana da quest'area, tanto da risultare massima all'estrema periferia della retina nervosa.

I coni, così chiamati per la loro forma appuntita da una parte, sono molto meno numerosi dei bastoncelli (circa 6-7 milioni in ciascuna retina) e, al contrario di questi, sono molto meno sensibili alla luce, tanto da restare completamente inerti di fronte ad intensità luminose di bassa intensità, ma sono capaci di costruire immagini di buona qualità e di percepire i colori. La popolazione dei coni è concentrata nella fovea, che è un'area a forma di ellisse e che coincide con l'estremità posteriore dell'asse ottico (la linea che passa per il centro del bulbo oculare).

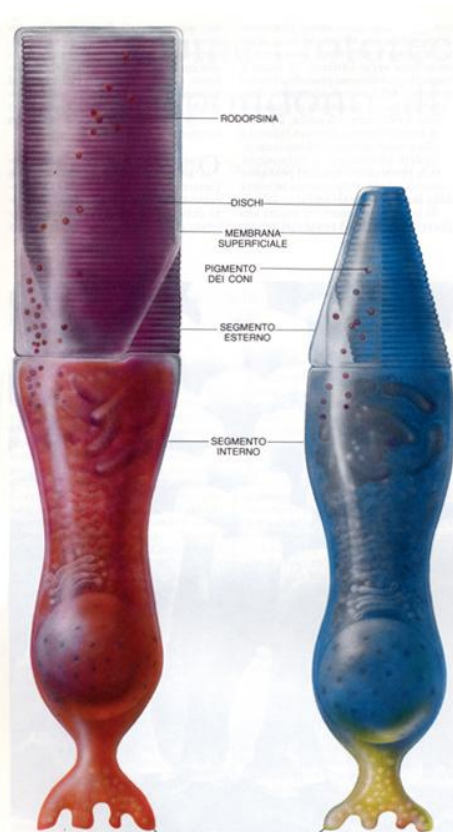


Fig.1.1.2: sulla sinistra la struttura di un bastoncello, sulla destra un cono.

I prolungamenti nervosi dei coni e dei bastoncelli si uniscono tutti insieme in un unico "cavo biologico" che è il nervo ottico. Quest'ultimo ha inizio in una porzione di retina molto precisa chiamata papilla ottica. In essa non sono presenti i fotorecettori e per questo viene detta "cieca".

L'interno del bulbo oculare è diviso, grazie al cristallino, in due camere. Il cristallino è una lente biconvessa, capace di modificare la propria curvatura, il proprio indice di rifrazione e, quindi, il suo potere diottrico. La sostanza del cristallino è circondata da una capsula molto elastica e trasparente; al di sotto di questa, ma solo anteriormente, si trova uno strato di cellule epiteliali che, procedendo verso l'equatore, assumono una forma sempre più allungata e in corrispondenza di questo acquistano capacità generative e danno luogo alla sostanza vera e propria, rappresentata dalle fibre cristalline. Il cristallino è non vascolarizzato e perciò "si nutre" esclusivamente a spese dell'umore acqueo.

Le due camere consistono in uno spazio cavo contenente, la più esterna l'umore acqueo, l'altra l'umore vitreo.

L'umore acqueo è un liquido incolore, limpido e trasparente prodotto dall'attività secretiva e filtrante dell'epitelio ciliare. Esso ha molteplici funzioni, da quella nutritiva nei confronti del cristallino e della cornea, a quella termica.

Il corpo (o umore) vitreo consiste in una massa trasparente, gelatinosa e relativamente viscosa e consistente, tenuta insieme dalla membrana ialoidea. Esso rappresenta da solo i tre quarti dell'intero volume del globo oculare e ha molte funzioni, le più importanti delle quali sono quella di sostegno meccanico nei confronti della retina e quella di assorbimento dei raggi ultravioletti.

Tra gli annessi oculari di maggior importanza vi sono i muscoli dell'occhio: i retti (mediale, laterale, superiore, inferiore) e gli obliqui (superiore e inferiore) che provvedono ai movimenti del bulbo; i primi esercitano un'azione di ritrazione, i secondi invece di protrazione (Fig.1.1.3).

L'irrorazione dell'occhio è realizzata da rami dell'arteria oftalmica (arteria centrale della retina, arterie ciliari, ecc.), mentre il sangue rifluente si scarica nelle vene oftalmiche (tramite le vene ciliari, le vene vorticose e il seno venoso della sclera). L'innervazione del bulbo oculare è fornita dai nervi ciliari lunghi e brevi (provenienti dal ramo naso-ciliare dell'oftalmico e dal ganglio nervoso ciliare) che contengono fibre recettrici e fibre vegetative simpatiche.

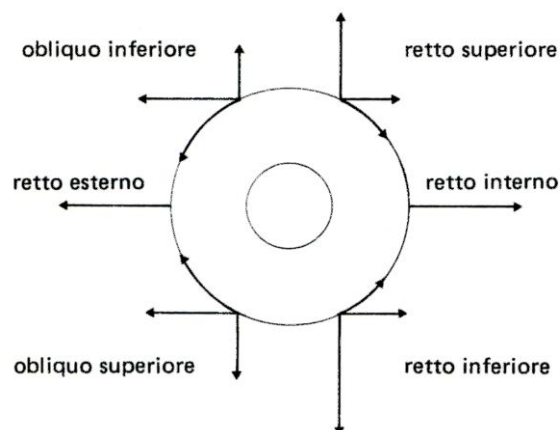


Fig.1.1.3: Azioni principali e secondarie dei muscoli oculari estrinseci.

Anche il film lacrimale è una parte importante dell'occhio in quanto garantisce una visione corretta lubrificando la cornea. Inoltre protegge l'occhio da infezioni avendo una azione antisettica e di continua detersione sfruttando il movimento continuo delle palpebre (ammiccamento). Le lacrime sono prodotte dalla ghiandola lacrimale principale e vengono eliminate attraverso le vie lacrimali nel naso.

1.1.2 La vista: i meccanismi dell'occhio e i suoi difetti

L'occhio funziona come una macchina fotografica che possiede lenti, diaframma e pellicola. Sfruttando questa similitudine è possibile pensare alla cornea e al cristallino come le lenti che formano l'obiettivo; fra di esse si trova l'iride che ha la funzione di diaframma, mentre la pupilla rappresenta la pellicola.

La cornea e il cristallino deviano la luce facendola convergere sulla retina in modo tale che l'immagine vada a fuoco in modo nitido su di essa. Il cristallino grazie alla sua elasticità consente di mettere a fuoco gli oggetti posti a distanze diverse, ovvero ad aumentare o diminuire il potere di convergenza (questo processo dinamico è chiamato "accomodazione"). La pupilla è in grado di stringersi ed allargarsi a seconda dell'illuminazione ambientale, variando così la quantità di luce che entra nell'occhio.

I raggi luminosi attraversano quindi cornea, pupilla, cristallino e umore vitreo e vanno a colpire la retina sulla quale vengono fatti convergere, in particolare in quella piccolissima area chiamata fovea centrale. Qui gli impulsi luminosi (o stimoli visivi) vengono trasformati in impulsi elettrici e trasportati attraverso il nervo ottico sino alla corteccia cerebrale del cervello, che li interpreta dando forma alle immagini.

Qualora siano presenti delle alterazioni che coinvolgano una di queste strutture, si avrà una imperfetta percezione delle immagini.

I tre principali difetti rifrattivi sono:

1. miopia (Fig.1.1.4): la cornea ha una curvatura troppo pronunciata per la lunghezza oculare e quindi l'immagine di un oggetto posto all'infinito è portata a fuoco davanti alla retina e non su di essa. Questo rende annebbiate le immagini di cose lontane.

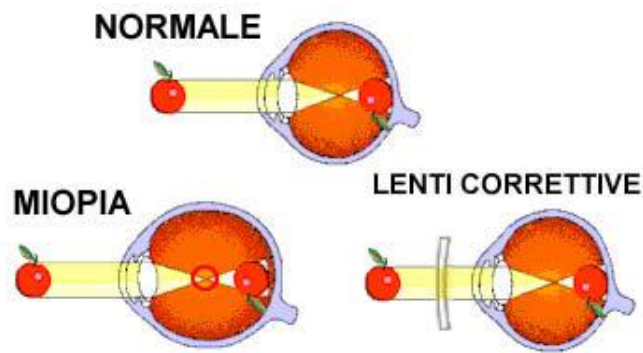


Fig.1.1.4: Correzione della vista tramite lente di un soggetto miope.

2. ipermetropia (Fig.1.1.5): la curvatura della cornea non è sufficiente per la lunghezza oculare e quindi i raggi luminosi provenienti dall'infinito vanno a fuoco dietro la retina. Questo causa una visione sfuocata delle cose lontane.

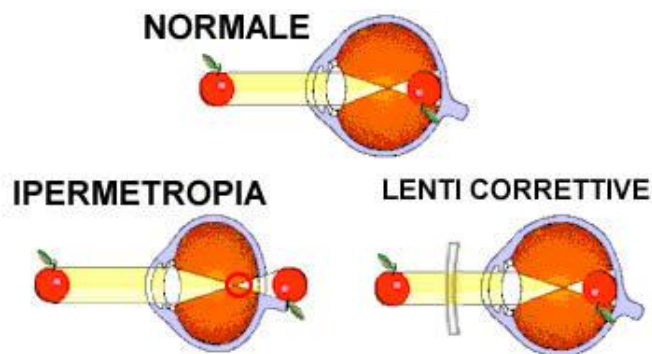


Fig.1.1.5: Correzione della vista tramite lente di un soggetto ipermetrope.

- 3) astigmatismo (Fig.1.1.6): la curvatura della cornea non è uguale in tutti i suoi punti ma varia, per cui essa non è perfettamente sferica; per questo la concentrazione della luce avviene in modo disomogeneo sui vari "meridiani", ovvero il potere del diottero oculare non è lo stesso su ciascuno di essi.

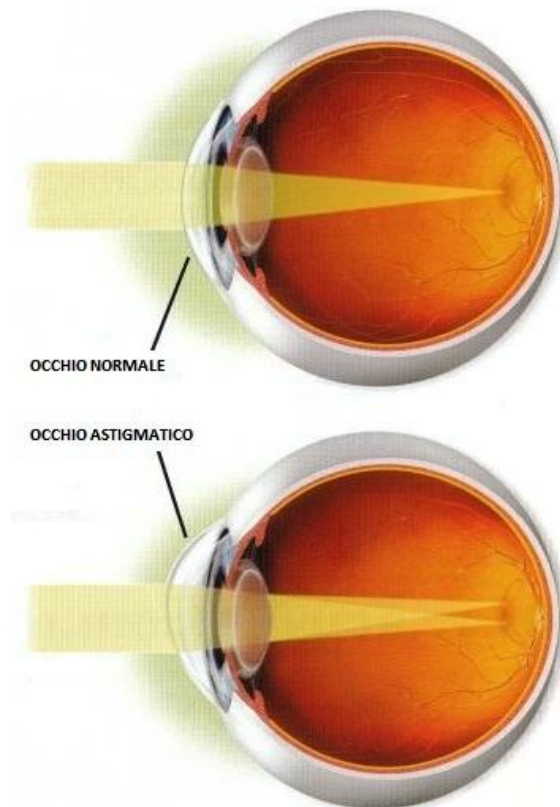


Fig.1.1.6: L'occhio di un soggetto affetto da astigmatismo rispetto a uno sano.

Altre anomalie oculari di tipo non rifrattivo sono:

- 1) presbiopia (Fig.1.1.7): la capacità accomodativa dell'occhio si riduce con il passare degli anni a causa di un progressivo indurimento della porzione centrale del cristallino; essa perde acqua, si indurisce ed aumenta il suo indice di rifrazione diventando incapace di modificare la forma del cristallino per la messa a fuoco. Questo provoca l'aumento della curvatura del cristallino e quindi anche la sua capacità di convergenza: diventa quindi difficile mettere a fuoco alla normale distanza gli oggetti che devono quindi essere allontanati.

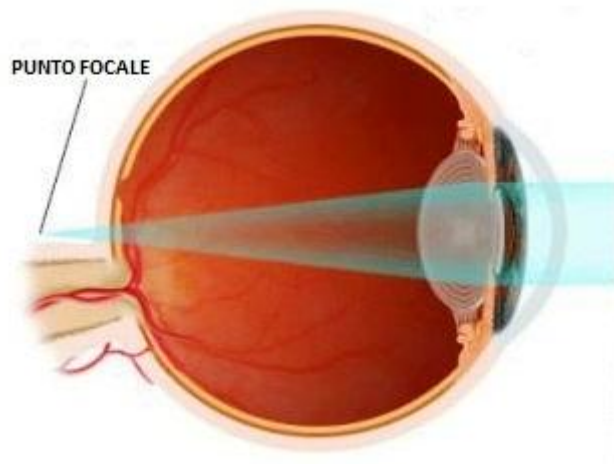


Fig.1.1.7: A causa della perdita di capacità accomodativa, nell'occhio presbite il punto focale si sposta dietro la cornea.

- 2) glaucomi: con il termine glaucoma si identifica un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate dall'aumento della pressione endoculare; quando l'umore acqueo, che circola incessantemente all'interno del bulbo, non esce da esso attraverso le specifiche vie di deflusso a causa della loro ostruzione, aumenta il rapporto tra umore acqueo prodotto e quello eliminato e quindi anche la pressione all'interno del bulbo superando i normali 14-16 mmHg. Se tale aumento pressorio è notevole o perdura a lungo può danneggiare irreversibilmente il nervo ottico;
- 3) traumi o infezioni della cornea: possono causare la formazione di opacità permanenti (leucomi) limitando la visione;
- 4) comparsa di opacità del cristallino (cataratta) che disturbano la visione. Per ragioni di trasparenza ottica la cataratta si può operare e sostituire con una lentina artificiale;
- 5) torbidità del vitreo come conseguenza di processi infiammatori o emorragici: con l'invecchiamento il vitreo perde la sua consistenza, si distacca e fluttua nella cavità vitreale. I sintomi del distacco acuto del vitreo sono la comparsa di corpi mobili spesso associati a lampi di luce.

1.2 Le lenti a contatto^{[7],[8],[9],[10],[11],[12]}

1.2.1 La storia

Nel corso dei secoli molti studiosi e uomini di scienza si interessarono ai difetti della vista e cercarono di curarli. Pare che il primo prototipo di occhiale venne sviluppato da Salvino D'Armante già intorno al 1284 a Pisa, anche se alcuni preferiscono attribuire tale merito ad Alessandro Spina di Firenze.

L'inventore delle lenti a contatto fu invece Leonardo Da Vinci che, nel 1508, capì che era possibile cambiare il potere della cornea immergendo l'occhio in una ciotola piena di acqua. Intuì quindi la possibilità di correggere i difetti della vista attraverso l'uso di una lente e osservò che inserendo nell'occhio una piccola sfera contenente acqua si creava una continuità ottica tra la superficie interna dell'occhio e la sfera di vetro (Fig.1.2.1).

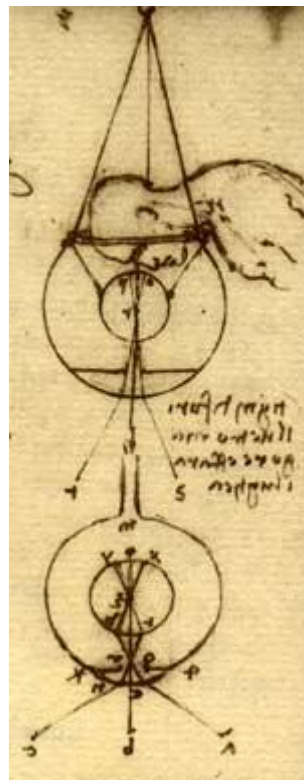


Fig.1.2.1: Prototipo di una lente a contatto disegnato da L. Da Vinci.

Anche Cartesio approfondì l'argomento, pubblicando nel 1636 'La diottrica', dove dimostrò come fosse possibile annullare o ridurre i difetti della vista applicando sull'occhio un tubo riempito d'acqua con all'estremità un vetro concavo della stessa forma della cornea e dunque perfettamente sovrapponibile ad essa. L'idea era teoricamente molto valida ma non era pratica. Ci vollero quindi altri 200 anni prima che fosse prodotta una vera e propria lente a contatto.

Infatti fu solo nel 1801 che Thomas Young sviluppò l'idea di Cartesio, disegnando e sviluppando un piccolo tubo di vetro riempito di acqua e contenente una piccola lente microscopica, utilizzando questo dispositivo per correggere la propria visione.

Qualche anno dopo, nel 1827, John Frederick William Herschel, matematico e astronomo inglese, suggerì due nuove importanti idee. La prima è costituita da una capsula sferica di vetro riempita con gelatina di origine animale applicata sulla superficie oculare per correggere l'astigmatismo. La seconda consiste nella creazione di una lente perfettamente adattabile alla superficie oculare, ricavata con uno stampo dell'occhio del soggetto destinato ad indossarla. La creazione di un calco dell'occhio umano si dimostrò però impossibile fino all'avvento dell'anestesia. Ma fu proprio questa idea di Herschel che ispirò il medico svizzero A. Eugen Fick il quale, nel 1888, pensò di creare un calco dall'occhio di un coniglio producendone, in seguito, delle lenti che provò su se stesso. Contemporaneamente ma indipendentemente da Fick, l'ottico parigino Eugene Kalt mise a punto delle lenti a contatto di vetro collaudandole su alcuni pazienti ed ottenendo un perfezionamento delle loro capacità. Nello stesso periodo venne usata per la prima volta la definizione di "lenti a contatto" dal tedesco August Muller, il quale riuscì a realizzare la prima lente a contatto in vetro con potere diottrico con cui correggere la propria miopia di -14 diottrie. Queste lenti però, essendo in materiale vetroso e di grande diametro, risultavano pesanti, molto scomode e poco tollerabili perché impedivano all'ossigeno di raggiungere l'occhio e aumentava sensibilmente il rischio di infezioni. Tuttavia, la prova che un pezzo di vetro applicato sull'occhio potesse migliorarne l'acuità visiva, incoraggiò gli studiosi dell'epoca.

Nel periodo che va 1890 al 1935 non ci furono particolari progressi in questo campo; ci furono due compagnie tedesche (la Karl Zeiss Optical e la Mueller Co.) e altri piccoli

laboratori nel mondo, soprattutto in America, che continuarono a produrre lenti a contatto in vetro ma in quantità molto limitate e nel 1929 il dottor Dallos decise di riutilizzare e perfezionare l'idea di Herschel per prendere il calco degli occhi.

Ma il grande passo in avanti nello sviluppo delle LaC (lenti a contatto) si ebbe con l'introduzione della plastica. Nel 1936 William Feinbloom, optometrista di New York, intuì come la sostituzione del vetro con del materiale plastico rigido potesse portare benefici al portatore di lenti a contatto. Nonostante anche questo materiale non fosse permeabile all'ossigeno i vantaggi erano numerosi: il peso della lente diminuì notevolmente, il materiale plastico poteva essere plasmato più facilmente ed era compatibile con i tessuti oculari. Inizialmente utilizzò della resina opaca, ma successivamente la sostituì con il PMMA (polimetilmetacrilato). Le lenti sclerali progettate usando il PMMA erano costruite con il centro in vetro (che andava a coprire la cornea) e la parte più esterna in PMMA (sulla sclera). Solo successivamente le lenti furono prodotte interamente in plastica.

L'evento che segnò il cambiamento di prospettiva nella tecnologia delle lenti a contatto fu quando, nel 1945, l'Associazione Americana di Optometria ne riconobbe l'importanza nel campo optometrico.

Nel 1948 Kevin M. Tuohy, un ottico californiano che lavorava per la Solex Laboratories, realizzò la prima lente a contatto corneale fatta interamente di materiale plastico, che copriva un'area della superficie oculare più piccola rispetto alle lenti precedentemente prodotte. La scoperta avvenne grazie ad un errore in laboratorio: una lente sclerale accidentalmente si divise in due, la parte sclerale e quella corneale. Il Dr. Tuohy vide la piccola lente che doveva ricoprire la cornea e provò ad indossarla. Si rese conto così che questa era decisamente più tollerabile e comoda, e dopo qualche ulteriore esperimento costruì le prime lenti corneali, oggi comunemente identificate come "rigide". Nello stesso anno il Dottor George Butterfield, un optometrista dell'Oregon, sviluppò l'idea del Dr. Tuohy e progettò una lente con una superficie interna curva che meglio si adattava alla superficie oculare.

Lo sviluppo delle lenti a contatto morbide iniziò nel 1950 grazie alla scoperta, rivoluzionaria per quei tempi, dell'idrossietilmetacrilato (HEMA), un materiale plastico più flessibile che

aveva la capacità di assorbire acqua e di essere permeabile all'ossigeno. Furono il chimico cecoslovacco Dr. Wichterle Otto e il suo assistente Dr. Drahoslav Lim che, intorno al 1960, iniziarono la progettazione e la sperimentazione di lenti a contatto prodotte con questo materiale. Queste lenti a contatto morbide risultarono molto più confortevoli e sopportabili per periodi più lunghi.

Fu una vera svolta per la contattologia, poiché le lenti morbide, leggere e più confortevoli, cominciarono ad essere apprezzate da un pubblico molto più vasto.

Nel 1971 l'ente americano FDA (Food and Drug Administration) approvò questo tipo di lenti a contatto e la Bausch & Lomb, oggi giorno una delle più conosciute società oftalmologiche, cominciò a produrle e a commercializzarle.

Dalla metà degli anni '70 in poi i progressi delle lenti a contatto furono molteplici: lenti a contatto terapeutiche o di bendaggio, lenti a contatto toriche per astigmatici, lenti a contatto rigide gas permeabili in silicone acrilato e più tardi in fluoro silicone acrilato, lenti colorate, lenti bifocali, lenti a utilizzo prolungato, lenti usa e getta, morbide con filtro UV.

Durante questo periodo furono sviluppati e commercializzati anche nuovi sistemi di pulizia delle lenti a contatto; nel 1984 furono introdotti i sistemi al perossido di idrogeno e successivamente le soluzioni uniche.

Gli anni '90 furono anni di intensa ricerca e sperimentazione per le lenti usa e getta: prima vennero lanciate le lenti usa e getta con sostituzione bisettimanale, subito dopo quelle giornaliere, e in seguito anche le toriche e le bifocali.

Un altro grande salto di qualità si ebbe poi nel 2000 con le nuove lenti a contatto morbide in silicone idrogel che offrono un maggiore confort al portatore. Attualmente circa il 90% delle lenti a contatto vendute nel mondo sono lenti morbide.

Lo sviluppo delle lenti a contatto è tuttora in corso; oggi giorno tecnologie avanzate e nuovi materiali mettono a disposizione una vasta gamma di lenti a contatto sempre più efficienti che permettono di risolvere ogni esigenza visiva, garantendo al portatore comodità ed un elevato livello di comfort.

1.2.2 Cosa sono e qual è la loro funzione?

Le lenti a contatto sono delle piccole lenti sottilissime che vengono applicate sulla superficie oculare (Fig.1.2.2) e “galleggiano” nel film lacrimale; servono a correggere i disturbi refrattivi e non, e talora sono utilizzate per scopi terapeutici ed estetici.

I vari tipi di lente a contatto oggi disponibili sul mercato possono essere classificate in due grandi famiglie:

1) lenti a contatto rigide

- gas permeabili
- non gas permeabili (dette anche semirigide)

2) lenti a contatto morbide

- idrofile
- non idrofile



Fig.1.2.2: Una comune lente a contatto viene indossata.

Una seconda classificazione si ha in base alla durata delle lenti a contatto:

- 1) lenti a ricambio giornaliero (dette anche usa e getta): non necessitano di liquidi per la pulizia e garantiscono una visione nitida e naturale;

- 2) lenti a porto continuo: possono essere utilizzate tutto il giorno anche durante il sonno. E' possibile indossarle senza mai rimuoverle fino ad un mese intero, e non necessitano di pulizia e manutenzione;
- 3) lenti quindicinali e mensili: vanno sostituite dopo quindici giorni o dopo un mese. Richiedono un'attenta manutenzione giornaliera atta ad impedire che i componenti del film lacrimale, la polvere o piccoli corpuscoli presenti nell'aria si accumulino sulla lente irritando l'occhio.

Inoltre, esistono anche le lenti a contatto terapeutiche senza potere refrattivo, usate dai medici oculisti: sono in grado di rilasciare farmaci nell'occhio (ad esempio antibiotici) e, dunque, per alcune patologie possono essere di grande utilità; vengono impiegate anche in seguito a interventi chirurgici effettuati sulla cornea.

Le LaC hanno molti vantaggi rispetto agli occhiali: forniscono un campo visivo più ampio, la visione è più nitida e reale. Soprattutto per i disturbi di una certa entità la visione è migliore rispetto a quella che normalmente si ottiene con gli occhiali.

Esistono anche numerosi benefici estetici e pratici: non "pesano" come gli occhiali, sono quasi invisibili, non rischiano di cadere, di bagnarsi quando piove o di appannarsi (sono a contatto con l'occhio e mantengono quindi una temperatura simile), possono essere utilizzate per cambiare il colore degli occhi o per nascondere alcuni disturbi oculari che influenzano l'aspetto estetico della pupilla e dell'iride.

Nonostante quanto scritto sopra, le lenti a contatto comportano anche alcuni svantaggi. Esse infatti, essendo in ogni caso dei corpi estranei a diretto contatto con la superficie oculare, potrebbero trasmettere infezioni e limitano di per sé la respirazione a livello della superficie oculare. Tra le principali complicanze di un uso non corretto, si hanno per esempio ipossia (quando l'uso prolungato, o durante il sonno, altera il naturale equilibrio della cornea, provocando una carenza di ossigeno con conseguente diminuzione della sensibilità dell'occhio), infezioni (depositi di sostanze estranee sulla lente favoriscono la formazione di germi e funghi) e congiuntiviti (in seguito a una scorretta manutenzione delle lenti, sull'occhio si possono manifestare bruciore, prurito, secrezioni abbondanti, ipersensibilità alla luce).

Se si ha una corretta applicazione e gestione delle lenti a contatto è comunque possibile ottenere un'ottima qualità visiva e ridurre al minimo le possibili complicanze. Ciononostante non bisogna esagerare con l'uso in quanto le LaC rimangono comunque dei dispositivi medici che si trovano a stretto contatto con una parte molto delicata dell'organismo: anche lievi disattenzioni potrebbero causare gravi danni.

1.2.3 Le caratteristiche di biocompatibilità di una lente a contatto

Si definisce biocompatibilità di una lente a contatto la mancanza assoluta di reazioni avverse da parte dell'organismo quando essa viene appoggiata sulla superficie oculare. La ricerca scientifica applicata alla contattologia ha portato alla realizzazione di numerosi materiali che posseggono questa particolare caratteristica.

Purtroppo l'ambiente oculare, essendo molto delicato, pone molti limiti nella possibilità di utilizzo di biomateriali per le lenti a contatto. La compatibilità oftalmica richiede che la lente mantenga un film lacrimale stabile e continuo per una visione corretta, sia resistente al deposito di elementi su tale film, sostenga una normale idratazione e sia permeabile agli ioni per consentire da una parte il movimento, dall'altra la non-irritazione ed il comfort. Ma il requisito più importante che una lente a contatto deve avere è sicuramente quello di permettere il passaggio dell'ossigeno dall'atmosfera alla cornea che, come già detto in precedenza, non è internamente vascolarizzata. Il mezzo che funge da tramite tra atmosfera e cornea è il film lacrimale. I due parametri che quindi determinano principalmente la biocompatibilità di una lente a contatto sono la permeabilità all'ossigeno del materiale e la trasmissibilità dell'ossigeno della lente.

Il coefficiente di permeabilità è indicato con il termine Dk , dove D è uguale al coefficiente di diffusione di un gas (nel caso che ci interessa, l'ossigeno) attraverso un materiale (la lente a contatto) e k il coefficiente di solubilità del gas stesso. Esso indica quindi la capacità di un materiale di trasmettere l'ossigeno attraverso di esso, ovvero indica la velocità con cui le molecole d'ossigeno attraversano il materiale; è costante per ogni polimero ma può variare con la temperatura. Fattore di forte influenza nel passaggio dell'ossigeno è anche lo spessore

della lente presa in esame e quindi una corretta valutazione della permeabilità non può prescindere da esso.

I valori di Dk sono molto piccoli e vengono generalmente espressi come:

$$N \times 10^{-11}(\text{cm}^2/\text{sec})(\text{mlO}_2/\text{ml} \times \text{mmHg})$$

Si può inoltre dimostrare che nelle lenti a contatto morbide esiste una relazione logaritmica tra la quantità d'acqua presente e la permeabilità all'ossigeno dovuta al fatto che l'ossigeno diffonde attraverso il contenuto d'acqua stesso.

Per definire invece l'esatto apporto di ossigeno che perviene alla cornea con l'applicazione di lenti a contatto, bisogna parlare di trasmissibilità all'ossigeno, ovvero del valore Dk posto in relazione con lo spessore (quello centrale, non quello medio) l della lente: Dk/l .

La trasmissibilità dell'ossigeno viene generalmente espressa come:

$$N \times 10^{-9}(\text{cm}/\text{sec})(\text{mlO}_2/\text{ml} \times \text{mmHg})$$

Altri fattori che determinano la qualità di una lente a contatto sono l'idratazione, la bagnabilità e i parametri superficiali geometrici.

L'idratazione è definita come la quantità di un fluido assorbita dal materiale di una lente come percentuale del totale in specifiche condizioni:

Il contenuto d'acqua di una lente a contatto è dato da:

$$CA(\%) = (Li - Ld) / Li \times 100$$

mentre l'assorbimento d'acqua:

$$AA(\%) = (Li - Ld) / Ld \times 100$$

dove:

Li=Acqua di una lente completamente idratata

Ld=Acqua di una lente completamente disidratata

L'evaporazione del film lacrimale situato davanti alla lente causa una perdita, da parte della lente, dell'umidità proveniente dall'ambiente esterno.

I fattori che influenzano l'idratazione della lente a contatto sono la temperatura, la natura stessa del polimero di cui è composta, lo spessore della lente, la qualità delle superfici,

l'umidità, l'osmolarità, il pH, la fisiologia lacrimale, l'apertura palpebrale e la frequenza di ammiccamento.

A causa della disidratazione si hanno delle variazioni nei parametri fondamentali di una lente a contatto:

- La curva base si riduce
- Lo spessore e il diametro diminuiscono
- L'indice di rifrazione aumenta
- Aumento positivo del potere diottrico
- Diminuisce la trasmissibilità all'ossigeno

La perdita di acqua avviene non appena la lente viene tolta dal contenitore e posta sull'occhio.

Per bagnabilità si intende invece la possibilità che un liquido riesca a distribuirsi sulla superficie di un solido (la lente a contatto). Essa è una caratteristica estremamente importante della superficie delle lenti a contatto.

L'indicazione del grado di bagnabilità può essere ottenuta dal valore dell'angolo di contatto o angolo di bagnabilità. Il materiale dovrebbe presentare un bassissimo angolo di bagnabilità, cioè essere idrofilico, per poter dare il miglior comfort a LaC inserita.

Come si è visto, il comportamento di una lente a contatto sull'occhio dipende da numerose variabili anatomiche e fisiologiche, del tipo di materiali utilizzati; ma riguardano anche la variazione geometriche delle diverse componenti della lente.

I due elementi più importanti da questo punto di vista sono la curvatura della superficie posteriore (quella a contatto con la superficie oculare) e il bordo della lente.

La forma della superficie posteriore della lente deve essere compatibile con quella della cornea in modo tale da assicurarne una buona aderenza.

Il bordo è indispensabile che sia ben definito, liscio, deve favorire la rimozione della lente ed evitare interferenze dannose con il tessuto corneale durante la dinamica oculare.

2 MATERIALI UTILIZZATI

2.1 Gli idrogeli al silicone^{[13],[14],[15],[16],[17]}

Intorno alla fine degli anni '70 la situazione della contattologia era la seguente: le RGP (lenti rigide gas permeabili) erano costituite da acrilati siliconici (il cui monomero rappresentativo è il TRIS); le lenti a contatto morbide erano invece principalmente a base di idrogeli (monomero importante: HEMA) oppure di gomme silconiche.

La complicazione da risolvere consisteva nel migliorare la trasmissibilità dell'ossigeno per le lenti a uso prolungato (che potevano essere indossate 24 ore al giorno, anche durante il sonno, per un certo numero di giorni). L'idea che si cercò di sviluppare era quella di combinare le gomme silconiche con un monomero di base per gli idrogeli (*hydrogel-forming monomer*); questo fu il primo ostacolo nel progresso degli idrogeli al silicone. La prima soluzione che si tentò fu quella di combinare l'HEMA con il TRIS (idrogelo+monomero silconico). Si scoprì però che questa combinazione era molto difficile da eseguire. Infatti i primi brevetti furono assegnati solo nel 1979 alla Toyo Contact Lens Company, in particolare a Kyoichi Tanaka e ad altri quattro colleghi; per vent'anni le industrie effettuarono programmi di ricerca volti alla produzione di lenti a contatto in silicone idrogel che soddisfacessero le necessità di ossigeno della cornea.

Gli idrogeli sono composti da una rete di catene polimeriche idrofiliche e talvolta si trovano sotto forma di gel colloidale in cui l'acqua è il mezzo di dispersione; sono polimeri, naturali o sintetici, altamente assorbenti (possono essere composti fino al 99% da acqua). Essi posseggono un grado di flessibilità molto simile al tessuto naturale, dovuto al loro significativo contenuto acquoso. La struttura di base è composta da un lungo filamento al quale sono agganciati gruppi chimici di vario tipo. La funzione di questi gruppi, o monomeri, è quella di attrarre e poi vincolare l'acqua. Si ha che questi filamenti sono a loro volta reciprocamente vincolati con legami incrociati per avere una maggiore stabilità.

Il poli(2-idrossietil metacrilato) (o poliHEMA) rappresenta il primo vero idrogelo di successo (Fig.2.1.2).

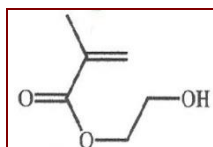


Fig.2.1.2: Molecola del poliHEMA.

Oltre all'HEMA è possibile utilizzare altri monomeri idrofilici per modificare la permeabilità all'ossigeno e la bagnabilità: sono usati anche N-vinil-2-pirrolidinone (NVP), acrilammide (AAm),etc (Fig.2.1.3).

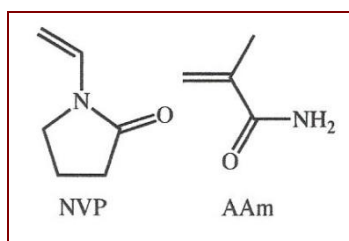


Fig.2.1.3: Molecole di NVP e AAm.

Si sono impiegati anche precursori di polimeri idrofilici, quali il poli(vinil alcool) (PVAc) e il poliacrilonitrile (PAN) che per idrolisi danno rispettivamente il poli(vinil alcool) (PVA) e il poliacrilammide (PAAm). In questo ultimo caso si ottengono lenti ad alto contenuto di acqua con buone proprietà meccaniche grazie alla presenza di residui nitrilici fortemente polari che agiscono da reticolazioni fisiche (Fig.2.1.4).

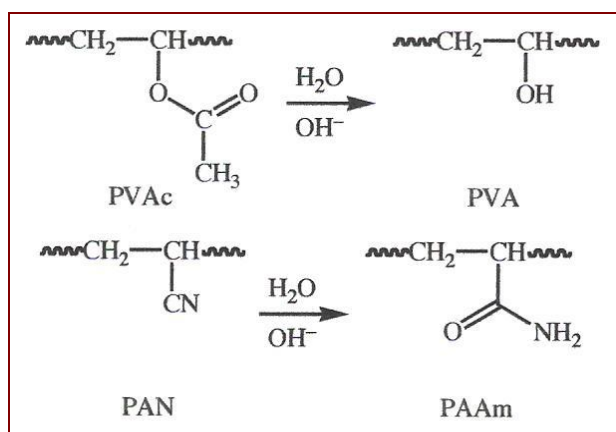


Fig.2.1.4: Idrolisi di PVAc e PAN che produce PVA e PAAm.

Anche gli idrogeli al silicone hanno lo stesso tipo di struttura, con la differenza che i gruppi chimici contengono legami silicio-ossigeno (da qui la denominazione "al silicone" in quanto i siliconi sono polimeri che contengono silicio insieme con carbonio, idrogeno, ossigeno e altri elementi chimici in quantità minore); grazie a questi monomeri la permeabilità all'ossigeno aumenta notevolmente.

L'erogazione di maggiori livelli di ossigeno non era tuttavia sufficiente per prevenire le cheratiti microbiche causate dall'uso di lenti a contatto in silicone idrogel durante il sonno; infatti queste infezioni rimanevano comunque più frequenti nei soggetti che usufruivano di lenti in silicone idrogel a uso prolungato piuttosto che nei portatori di lenti in idrogel (convenzionali) per uso quotidiano.

Le prestazioni e la tolleranza delle lenti a contatto dipendono da molti fattori oltre che dalla capacità di trasmissibilità dell'ossigeno, quali per esempio la buona interazione meccanica tra la lente e la superficie oculare e il mantenimento della normale fisiologia oculare.

Gli studiosi si erano resi conto che, senza dubbio, indossare le lenti a contatto in idrogel in modo prolungato era il maggior fattore di rischio per le cheratiti microbiche, aumentando il rischio almeno di un fattore quattro rispetto all'uso giornaliero. Per questo fu solo nella seconda metà degli anni '90 che i primi brevetti risposero esplicitamente ed esaustivamente al suddetto progetto. Le lenti in silicone idrogel furono introdotte nel mercato di Europa, Canada e Australia nel 1999 e negli USA nel 2001; esse furono impiegate nell'uso prolungato, ma si rivelarono molto adatte anche per quello giornaliero, grazie alla loro alta trasmissibilità d'ossigeno rispetto a quelle con idrogeli convenzionali.

Nonostante la riduzione della maggior parte delle reazioni avverse associate a ipossia, le infezioni, le infiammazioni e le complicazioni meccaniche si verificavano ancora. Questo fu in parte attribuito alle differenze nel modulo elastico e nelle caratteristiche di superficie tra idrogeli e idrogeli al silicone.

2.1.1 La prima generazione^{[18],[19],[16],[5]}

La prima generazione di lenti in silicone idrogel è rappresentata dalle lenti in balafilcon A della Baush&Lomb e da quelle in lotrafilcon A della CIBA Vision (Fig.2.1.5).

Le due lenti, anche se apparentemente simili, avevano significative differenze nelle proprietà dei loro materiali (Tabella 2.1.1).

Tabella 2.1.1. Le proprietà di lenti PureVision e Focus Night & Day a confronto.

	PureVision	Focus Night & Day
Fabbricante	Bausch & Lomb	Ciba Vision
Materiale	balafilcon A	lotrafilcon A
Contenuto acquoso	35%	24%
Coeff. di trasmissibilità a -3.00 D *	110×10^{-9} (cm/sec)(mlO ₂ /ml x mmHg)	175×10^{-9} (cm/sec)(mlO ₂ /ml x mmHg)
Modulo	1.1 MPa	1.2 MPa
Trattamenti superficiali	Ossidazione del plasma	Rivestimento di plasma di 25nm
Trasporto acqua	10% più dell' pHEMA	Non stimato (ma circa 2x pHEMA)
Trasporto sodio	Non stimato (ma confrontabile con pHEMA)	Non stimato (ma circa 2x pHEMA)

*Valore riferito a una lente a contatto con potere correttivo -3.00 D (diottrie).

Erano caratterizzate da un'alta trasmissibilità all'ossigeno, basso contenuto acquoso, alto modulo elastico e dalla necessità di un trattamento basato sul rivestimento con il plasma per avere buona bagnabilità della superficie della lente.

Il materiale delle PureVision, il balafilcon A, si basa su un co-polimero omogeneo di carbammato di vinile derivato dal TRIS. Il TRIS è un monomero utilizzato con successo nella preparazione del materiale per lenti RGP (Rigide Gas Permeabili). Ha contenuto acquoso del 35% e $Dk/l = 110 \times 10^{-9}$ (cm/sec)(mlO₂/ml x mmHg)a -3.00D. Si ritiene che abbia una capacità di trasporto d'acqua leggermente superiore a quella del poliHEMA. Questo fa sì che esso

possa avere buona permeabilità ionica e idraulica che garantisce un sano movimento della lente nell'occhio.



Fig.2.1.5: Le lenti in silicone idrogel di prima generazione: le PureVision (a sinistra) e le Night&Day (a destra).

Il materiale delle Focus Night & Day, il lotrafilcon A, si basa invece su un fluoroetere macromero co-polimerizzato con il monomero del TRIS e N,N-dimetilacrilammide in presenza di un diluente. Ha contenuto acquoso pari al 24% e $Dk/l = 175 \times 10^{-9}$ (cm/sec)(mlO₂/ml x mmHg) a -3.00D. Se questa struttura fosse omogenea, la permeabilità idraulica e quella agli ioni sodio non si avvicinerebbero a quella del poliHEMA. Invece, grazie alla struttura bifasica (una fase idrofobica ossigeno-permeabile e una fase ione-permeabile), la vera grande innovazione di queste lenti, la permeabilità ionica e quella idraulica del materiale superano quella del poliHEMA e di conseguenza la lente è portata ad avere un adeguato movimento all'interno dell'occhio.

Entrambe le lenti sono trattate usando tecniche al plasma; le PureVision sono trattate con l'ossidazione al plasma (processo eseguito a bassa pressione e a temperatura ambiente: al termine del ciclo di lavorazione la lente nuova è introdotta in una camera sotto vuoto dove è presente ossigeno puro che investito da energia ad alta frequenza si scompone in forma ionizzata "plasma"; questo procedimento determina quindi il fenomeno di ossidazione delle superfici) producendo così isole di bagnabilità, mentre le Focus Night & Day sono rivestite con uno strato di plasma denso di spessore 25 nm e alto indice di rifrazione.

La Microscopia a Forza Atomica (AFM) produce una "mappa orografica" che consente di visualizzare un'area equivalente a quella di un quadrato di lato 50 µm. Se si immagina questo

piccolo quadrato come una scacchiera, le isole di bagnabilità del rivestimento delle PureVision avrebbero la misura e la distribuzione dei quadrati bianchi, ma meno regolari nella dimensione e con una forma circolare; i quadrati neri corrisponderebbero alla parte di materiale del balafilcon A che indica che le isole di silicone non occludono completamente la superficie. Dall'altra parte invece la superficie delle Focus Night&Day è chimicamente uniforme e non sono presenti isole di bagnabilità, anche se la superficie è leggermente ondulata con creste curvate, distribuite da bordo a bordo del quadrato. L'altezza delle ondulazioni è solo di qualche nanometro e sembra rispecchiare la superficie degli strumenti utilizzati per produrre gli stampi delle lenti.

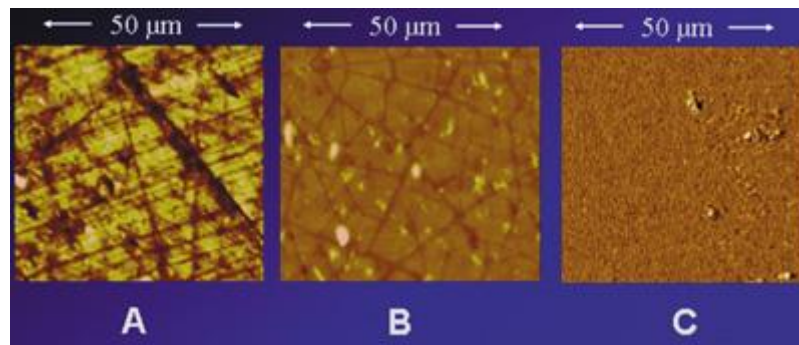


Fig.2.1.6: Immagini ottenute con la AFM (Microscopia a Forza Atomica) delle superfici di etafilcon (idrogelo convenzionale) (A), balafilcon e lotrafilcon (entrambi idrogeli al silicone di prima generazione). Sono facilmente distinguibili le "isole" di bagnabilità sulla superficie del balafilcon (B); la superficie del lotrafilcon è invece omogenea (C).

Le proprietà meccaniche riportate nella Tabella 2.1.1 mostrano che le lenti sono simili tra loro e due volte più rigide rispetto a quelle convenzionali in poliHEMA.

Nonostante i numerosi problemi, soprattutto legati a infiammazione, infezione e complicanze di natura meccanica che le PureVision e le Focus Night & Day non riuscivano a evitare, le lenti in silicone idrogel della prima generazione sembravano fornire una eccellente base per la "rinascita" dell'uso prolungato e un nuovo inizio per l'uso quotidiano.

2.1.2 La seconda generazione^{[20],[21],[22],[18],[15],[23]}

L'elaborazione della seconda generazione di lenti a contatto in silicone idrogel mirava a migliorare non tanto la permeabilità all'ossigeno, già buona in quelle di prima generazione, quanto il modulo di elasticità, la bagnabilità e l'accumulo di depositi lipidici. Queste nuove lenti puntavano a godere dei vantaggi delle silicone idrogel di prima generazione, mantenendo però la qualità di adattamento e comfort degli idrogel tradizionali. Il comfort restava comunque ridotto, in generale o a fine giornata, e rappresentava una delle ragioni per le quali l'uso continuato delle lenti in silicone idrogel della prima generazione non ha raggiunto il livello di diffusione che ci si attendeva: dopo oltre cinque anni dalla loro comparsa nel panorama commerciale mondiale, solo al 5% dei portatori di lenti a contatto veniva consigliata la modalità d'uso quotidiano e quindi l'impiego delle lenti silicone idrogel. Le prime lenti a contatto della seconda generazione, specificamente pensate per l'uso giornaliero e lanciate nel 2004 negli USA e in Europa, furono le ACUVUE ADVANCE™ con HYDRACLEAR™ (Johnson & Johnson Vision Care) in galyfilcon A.

Il galyfilcon A è un materiale con un coefficiente di permeabilità tre volte più elevato di quello degli idrogel convenzionali, ma di rigidità comparabile. Inoltre la seconda generazione ha coinvolto l'utilizzo di agenti bagnanti (la molecola che rendeva la lente più bagnabile era presente nella matrice della lente) e quindi non era richiesto nessun trattamento di superficie; il contenuto acquoso era più elevato rispetto ai materiali delle lenti di prima generazione e anche la trasmissibilità, pur essendo inferiore a quella delle silicone idrogel precedentemente usati, era comunque significativamente più alta di quella dei materiali idrogel convenzionali. Le ACUVUE ADVANCE™ con HYDRACLEAR™ erano inoltre caratterizzate da un ridotto attrito allo scorrimento delle palpebre.

Le proprietà più importanti delle prime lenti silicone idrogel di seconda generazione sono riassunte in Tabella 2.1.2.

Tabella 2.1.2: Riassunto delle proprietà delle lenti ACUVUE ADVANCE™ con HYDRACLEAR™

Materiale della lente	Galyfilcon A
Contenuto d'acqua	47%
Molecola che conferisce bagnabilità	HYDRACLEAR™
Dk	60×10^{-11} (corretto al bordo)
Dk/t a -3.00D	86×10^{-9}

Nonostante le lenti in silicone idrogel rappresentassero la soluzione ideale per aumentare il flusso di ossigeno verso la cornea, il silicone aveva proprietà idrofobiche e il suo utilizzo comportava un elevato modulo di elasticità. Nel creare il materiale delle ACUVUE ADVANCE™ con HYDRACLEAR™ lo scopo, come precedentemente spiegato, era quello di ottenere l'elevata trasmissibilità all'ossigeno delle lenti in silicone idrogel senza sacrificare la tollerabilità di una lente in idrogel di tipo tradizionale. La componente chiave della struttura polimerica, che rendeva attuabile in pratica questa combinazione, era una molecola a lunga catena ad alto peso molecolare chiamata HYDRACLEAR™, appartenente alla famiglia del PVP (polivinil pirrolidone) e in grado di legarsi all'acqua. Questo agente di bagnabilità interno è presente nella matrice della lente in modo da rendere idrofilico il materiale senza bisogno di alcun trattamento superficiale: una volta raggiunto l'equilibrio idrico con l'ambiente oculare, la lente rimane idratata per tutto il porto. Le proprietà lubrificanti dell'HYDRACLEAR™ permettono alla superficie della lente un miglior scorrimento delle palpebre, un alto grado di bagnabilità e resistenza all'accumulo di depositi. Un'altra proprietà dell'agente di bagnabilità HYDRACLEAR™ è che la molecola risulta estremamente flessibile quando è completamente idratata. Questa flessibilità che connota il galyfilcon A favorisce il comfort e l'adattamento e riduce l'impatto meccanico della lente sui tessuti oculari.

Come si può vedere dal grafico (Fig.2.1.7) la trasmissibilità per una lente di -3,00 D è molto maggiore rispetto a quella delle lenti in idrogel convenzionali e supera di molto i valori minimi richiesti per uso giornaliero senza edema o acidosi (valori calcolati con i criteri di Holden Mertz e Harvitt&Bonanno). Questa alta trasmissibilità nelle ACUVUE ADVANCE™ con HYDRACLEAR™, è dovuta all'aggiunta del silicone, il quale evita che un'eventuale disidratazione della lente riduca la sua trasmissibilità.

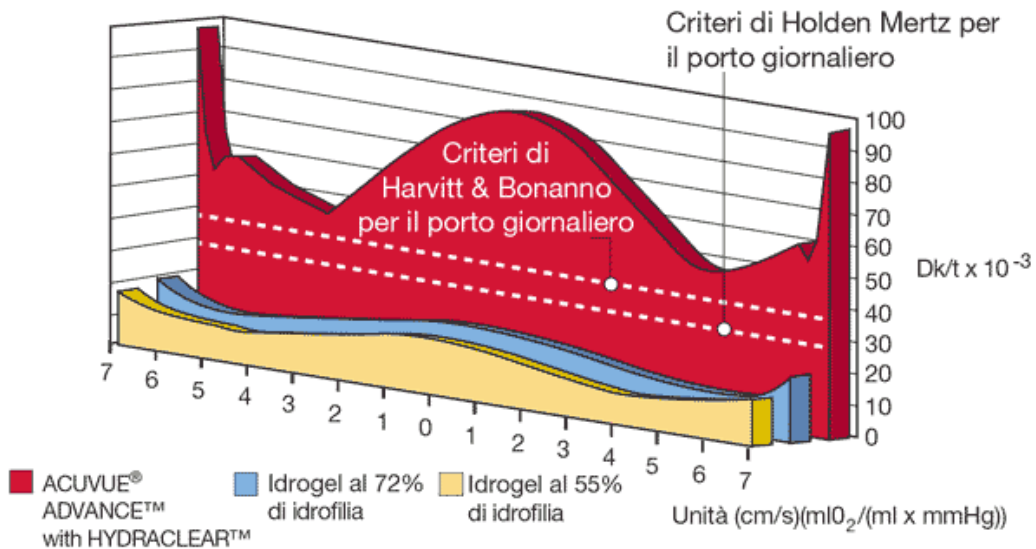


Fig.2.1.7: Trasmissibilità all'ossigeno delle ACUVUE ADVANCE™ (generata utilizzando il P2 Software. Copyright Tony Hough, 2003).

L'idratazione del galyfilcon A è del 47%; è stata volutamente scelta così alta (quella degli idrogel di prima generazione è di media del 30% circa) per garantire un'elevata flessibilità e mantenere un'adeguata quantità d'acqua all'interno della lente.

Misurazioni in vitro dell'angolo di bagnabilità (angolo di contatto dinamico) della lente ACUVUE ADVANCE™ con HYDRACLEAR™, utilizzando tecniche secondo la normativa ISO, hanno dimostrato che la lente presenta un basso angolo di bagnabilità ed evidenzia una bagnabilità analoga ad un idrogel di tipo tradizionale a medio contenuto d'acqua (p. es., ACUVUE®), e quindi significativamente migliore nel tempo rispetto a quella evidenziata dalla precedente generazione.

Le superfici di lenti a contatto con un'insufficiente bagnabilità hanno anche una maggior tendenza ad attirare i depositi. Non sorprende quindi che analisi HPLC (cromatografia liquida ad alta risoluzione) per testare le lenti immerse in soluzioni artificiali di lipidi e proteine, abbiano dimostrato che le ACUVUE ADVANCE™ con HYDRACLEAR™ sono più resistenti all'accumulo di depositi; a 9 µg/lente, l'accumulo di proteine era trascurabile rispetto all'1,576 µg/lente con le ACUVUE e simile alle Focus® Night & Day™ (12µg/lente). L'elevata bagnabilità e il basso accumulo di proteine del materiale di ACUVUE ADVANCE™ con

HYDRACLEAR™ rappresentano importanti caratteristiche per il mantenimento di un comfort e una visione ottimali per tutto il periodo di porto delle lenti.

Test in laboratorio hanno dimostrato che ACUVUE® ADVANCE™ con HYDRACLEAR™ possiede un coefficiente di frizione dinamico significativamente inferiore rispetto alle lenti ACUVUE® 2 (idrogel tradizionale), alle Focus® Night & Day™ e alle PureVision™ (Fig.2.1.8). Valori bassi indicano una superficie ad alta proprietà lubrificante che permette il movimento della palpebra sulla superficie della lente ad ogni ammiccamento e consente di migliorare il comfort a fronte di una minore irritazione del margine della palpebra superiore.

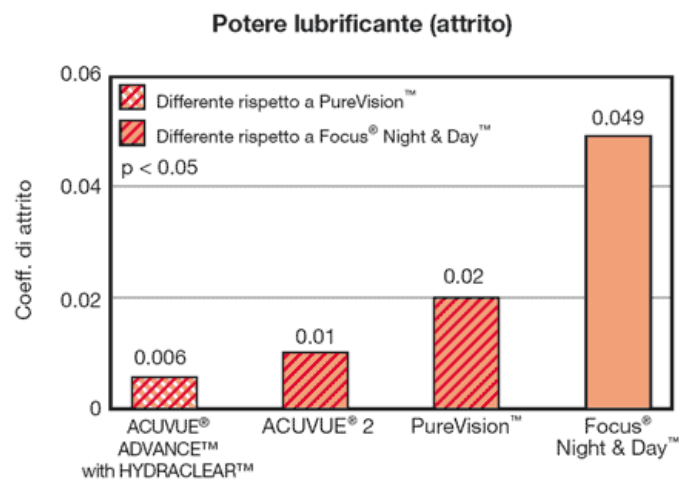


Fig.2.1.8: Coefficiente di attrito (potere lubrificante) delle ACUVUE® ADVANCE™ con HYDRACLEAR™ rispetto alle ACUVUE® 2, PureVision™ e Focus® Night & Day™.

Le lenti ACUVUE® ADVANCE™ hanno un modulo di elasticità pari a 0.43 MPa, molto simile a quello degli idrogel di tipo tradizionale e da quattro a sei volte inferiore rispetto a quelli delle lenti in silicone idrogel di prima generazione. Questa proprietà aiuta il comfort e riduce l’impatto meccanico della lente, permettendole di mantenere il “fit and feel” di un idrogel tradizionale.

La lente ACUVUE® ADVANCE™ con HYDRACLEAR™ è stata la prima lente in silicone idrogel ad incorporare un agente dotato di filtro di protezione per i raggi UV, molto dannosi soprattutto se l’esposizione è prolungata, e la prima lente a contatto morbida in commercio a soddisfare i rigidi standard di un filtro UV di classe 1 (che blocca più del 90% dei raggi UVA ed oltre il

99% dei raggi UVB). Il galyfilcon A è stato il primo materiale per lenti a contatto ad aver ricevuto il *Global Seal of Acceptance* dal *World Council of Optometry* (Consiglio Mondiale di Optometria) per la protezione UV (Fig.2.1.9).

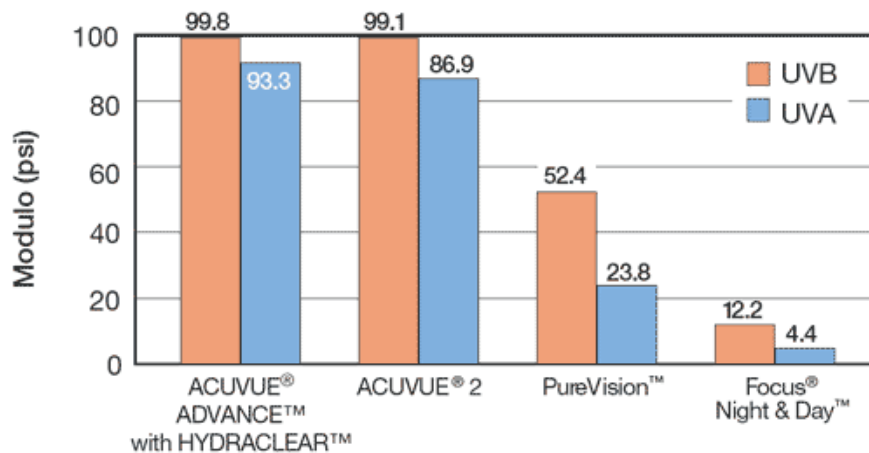


Fig.2.1.9: Capacità UV blocking (filtro UV) delle lenti ACUVUE ADVANCE™ con HYDRACLEAR™ rispetto alle ACUVUE® 2, PureVision™ e Focus® Night & Day™.

Con alcuni studi si è riscontrato che il galyfilcon A, portato secondo un programma di porto giornaliero, è improbabile che provochi segni clinici di ipossia; altri hanno però dimostrato che il grado di colorazione congiuntivale associato al galyfilcon A è maggiore rispetto al lotrafilcon A della prima generazione, pur rimanendo entro i limiti clinicamente accettati. Per quanto riguarda la colorazione corneale, invece, si è visto che i materiali silicone idrogel non sottoposti a trattamento superficiale ne evidenziano livelli più bassi rispetto alle lenti con trattamento superficiale (come lotrafilcon A, lotrafilcon B, balafilcon A, etc.) in associazione alle soluzioni per lenti a contatto a base di biguanide (molto efficaci ma delicate).

Young et al. hanno condotto uno studio con lo scopo di esaminare la gamma di ambienti difficili nei quali i portatori di lenti idrogel dovevano vivere per assolvere ai propri compiti quotidiani e il comfort percepito in queste situazioni. Il tipo di situazione che conduce ad una sensazione di discomfort durante l'uso delle lenti include l'uso del computer, compiti gravosi come la guida notturna o la lettura, ambienti dotati di aria condizionata o riscaldamento

centralizzato, ambienti interni umidi, fumosi, polverosi o inquinati e l'addormentarsi con le lenti a contatto. Le situazioni difficili più frequentemente riportate nello studio comprendono la guida notturna, l'uso del computer e la permanenza in un'auto riscaldata o dotata di aria condizionata. I soggetti ai quali sono state applicate lenti in galyfilcon A hanno riportato un miglioramento statisticamente significativo del comfort in tutte le situazioni più difficili, tranne che per l'uso del computer (Fig. 2.1.10).

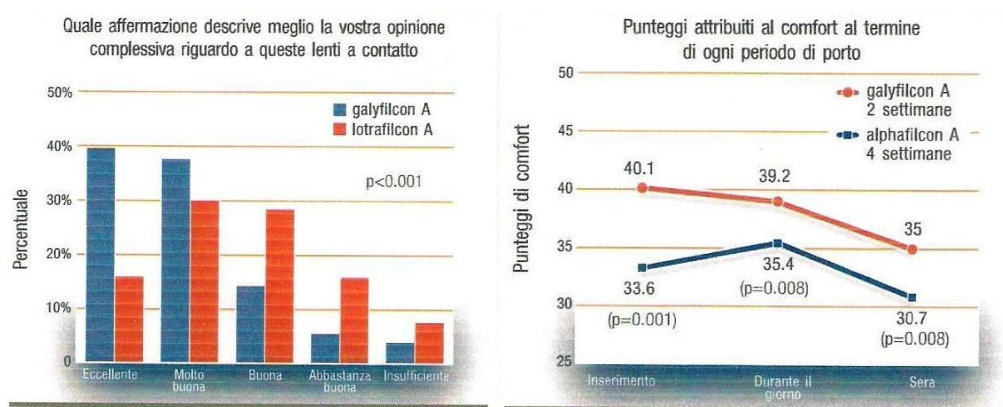


Fig.2.1.10: Grafici riferiti allo studio Young. A sinistra: opinione complessiva di galyfilcon A e lotrafilcon A a confronto e (a destra) i punteggi del comfort al termine di ogni periodo di porto in modo indipendente per tre volte al giorno (all'inserimento, durante il giorno, la sera).

In conclusione è quindi possibile affermare che il galyfilcon A mostrava una migliore performance clinica complessiva per l'uso giornaliero rispetto al lotrafilcon A, probabilmente a causa del più basso contenuto di silicone e per l'idratazione. L'intento dei ricercatori era stato quindi quasi totalmente raggiunto.

2.1.3 La terza generazione^{[24],[25],[26],[15],[27],[19],[28],[29]}

A cavallo tra il 2007 e il 2008 le new entries del mercato delle silicone idrogel (quelle che vengono ora identificate "di terza generazione") furono prodotte dalla Menicon, azienda giapponese già famosa per la produzione di lenti a contatto con alta permeabilità all'ossigeno, e dalla CooperVision.

I parametri delle lenti di questa generazione sono esposti dettagliatamente nella Tabella 2.1.3.

Tabella 2.1.3: principali parametri delle lenti di terza generazione prodotte da Menicon e CooperVision.

	Biofinity[®]	PremiO	Avaira[™]
Materiale	Comfilcon A	Asmofilcon A	Enfilcon A
Produttore	CooperVision	Menicon	CooperVision
Diametro lente (mm)	14	14	14.2
Spessore centrale per lente -3.00D (mm)	0.08	0.08	0.08
Trattamento superficiale	Nessuno	Sì (Nanogloss [™])	Nessuno
Modalità d'uso	Uso giornaliero e prolungato (1 mese)*	Uso giornaliero e prolungato (1 mese)	Uso giornaliero
Sostituzione consigliata dopo	4 settimane	2 settimane per il giornaliero e 1 settimana per il prolungato	2 settimane
<i>*Uso giornaliero negli USA e uso prolungato in UK e Australia/NZ</i>			

Uno studio, sponsorizzato dalla CooperVision e eseguito da Brennan, Coles, Connor e McIlroy nel 2007, ha messo a confronto uno dei nuovi materiali silicone idrogel di terza generazione, il comfilcon A, con i siliconi idrogel di prima generazione. Le lenti da testare coinvolte nello studio sono le Biofinity[™] (CooperVision, Rochester, NY), mentre quelle di controllo sono le Night & Day in lotrafilcon A (CIBA Vision, Duluth, GA) e le PureVision in balafilcon A (Bausch and Lomb Inc., Rochester, NY), tutte predisposte per l'uso prolungato (Tabella 2.1.4).

Tabella 2.1.4: caratteristiche delle diverse marche di lenti sopra riportate.

Materiale	Comfilcon A	Balafilcon A	Lotrafilcon A
Contenuto idrico (%)	48	35	24
Dk	128	99	140
Dk/t a -3.00D	160	110	175
Modulo (MPa)	0.75	1.1	1.2

Come diversi studi clinici precedentemente svolti, anche questo studio ha scoperto che le lenti in silicone idrogel hanno, tutte, prestazioni di alto livello e sono generalmente ben accettate dai portatori. Ciononostante, dalle risposte dei soggetti coinvolti nel test è emersa una preferenza abbastanza significativa verso le lenti in comfilcon A, dovuta forse al fatto che nelle Biofinity® l'unica fonte di silicone sono i macromeri.

La Fig.2.1.11 riporta i risultati delle preferenze espresse dai portatori coinvolti nel test riguardo il comfort (a), la qualità della visione (b) e in generale sulle prestazioni delle lenti (c).

Come si può vedere le preferenze dei portatori propendono, in media nel corso dei 12 mesi, verso le comfilcon A; esse superano abbondantemente le balafilcon A soprattutto nel comfort e nelle prestazioni generali e sono preferite alle lotrafilcon A soprattutto nella prestazioni visive e negli studi del gonfiore notturno (dopo 8 ore di sonno).

I risultati di questo test in merito alle risposte soggettive dei portatori coinvolti, all'iperemia congiuntivale limbale-bulbare (che causa il cosiddetto "occhio rosso") e ad altre risposte congiuntivali (in termini di presenza di colorazione) indicano che le differenze di prestazioni tra le lenti in silicone idrogel esistono. Questi risultati contrastano però nettamente con la coerenza dei parametri fisiologici corneali tra le diverse marche di lenti e vanno contro la selezione dei prodotti in silicone idrogel solo sulla base della trasmissibilità all'ossigeno.

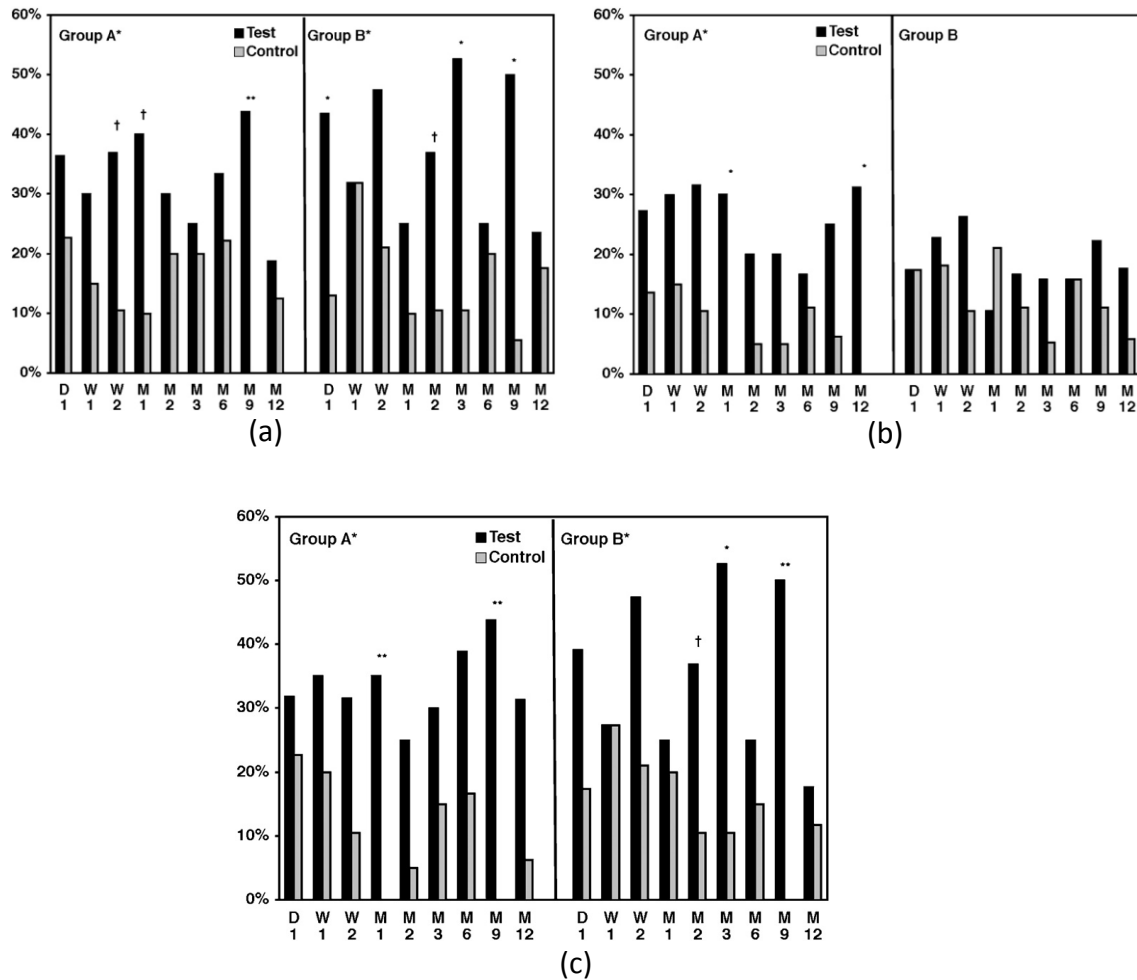


Fig.2.1.11. Le lenti di controllo (*Control*) del gruppo A sono quelle in Itrafilcon A, quelle del gruppo B sono invece le Balafilcon A. Per entrambi i gruppi le lenti da testare (*Test*) sono quelle in Comfilcon A.

In un altro studio del 2009 portato avanti da C. Lakkis e da S. Vincent, l'asmofilcon A di terza generazione è stato messo a confronto con il senofilcon A di seconda generazione (Tabella 2.1.5).

Tabella 2.1.5: dettagli delle lenti usate nello studio di Lakkis e Vincent.

	Test	Control
Nome del materiale	Asmofilcon A	Senofilcon A
Nome del proprietario	Menicon PremiO	Acuvue OASYS
Fabbricante	Menicon Co	Vistakon, Johnson & Johnson Vision Care
Dk	129	103
Dk/t	161	147
Contenuto acquoso (%)	40	38
Modulo (MPa)	0.90	0.72
Trattamento superficiale	Nanogloss	Nessuno agente bagnante interno: PVP

Le PremiO combinano silossano e monomeri idrofili utilizzando un sistema di polimerizzazione brevettato MeniSilk™. Nanogloss™ (un trattamento superficiale al plasma che combina i benefici sia del rivestimento al plasma che dell'ossidazione) rende liscia la superficie delle PremiO con un piccolo angolo di contatto di 27° ("Captive Bubble Method": in questo metodo l'angolo di contatto viene misurato tra una bolla d'aria di volume definito e la superficie solida immersa in bagno a temperatura controllata). Anche queste lenti mostrano una diminuzione del modulo con l'aumentare del contenuto d'acqua, ma vanno contro la tradizionale relazione inversa tra questo e il Dk, in quanto esse hanno un Dk maggiore di quello che ci si aspetta rispetto ad un determinato contenuto idrico.

Per quanto riguarda lo studio non ci sono state differenze statisticamente significative nel comfort globale e nella secchezza oculare, come è possibile vedere dalla Fig.2.1.12.

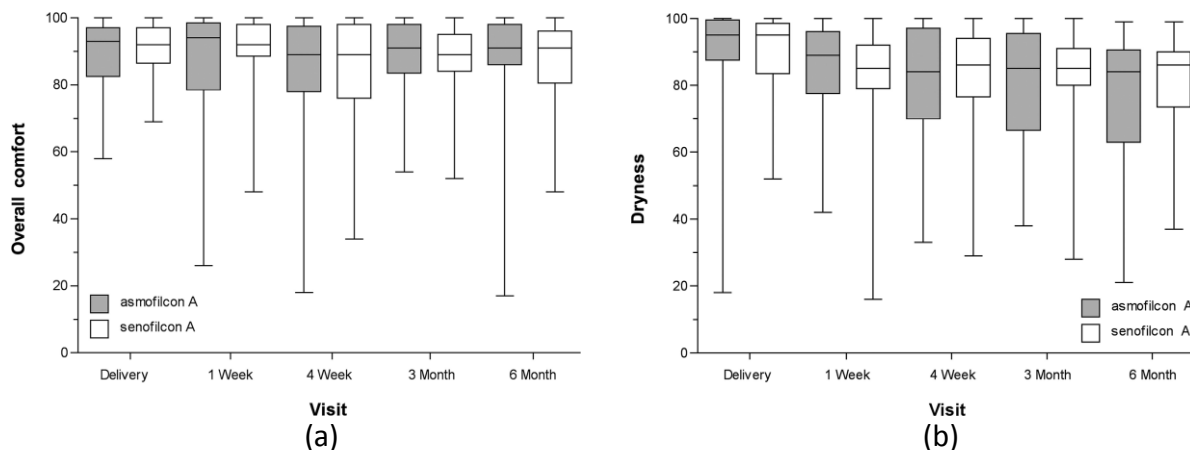


Fig.2.1.12: (a) 0=totamente scomodo , 100=totamente comodo. Sia le asmofilcon A che le senofilcon A sono state valutate ottimamente rispetto al comfort complessivo, e non ci sono differenze significative tra i due tipi di lenti. (b) 0=estremamente secco , 100=no secchezza. Nessuna differenza significativa tra i due tipi di lenti ed entrambi con valori discretamente alti.

Come riportato in Tabella 2.1.6, anche per tutti gli altri parametri le valutazioni sono state positive e molto simili per i due tipi di lenti, anche se per alcune misure le asmofilcon A si sono rivelate, di poco, migliori.

Tabella 2.1.6: Voti soggettivi (con scala da 1 a 100) dei portatori coinvolti nel test (i valori riportati rappresentano la mediana).

Misura	Tipo di lente	
	Asmofilcon A	Senofilcon A
Comfort complessivo	91	91
Comfort al risveglio	78	74
Comfort a fine giornata	82	82
Secchezza	84	86
Qualità di visione complessiva	92	88
Qualità di visione al risveglio	78	71
Soddisfazione complessiva	95	90

Non ci sono stati inoltre seri eventi avversi nel corso dello studio. Il calendario del porto di questo studio (sei notti di uso prolungato) potrebbe però aver avuto un ruolo sulla riduzione di eventi avversi, in quanto le lenti venivano rimosse settimanalmente per la pulizia e la

disinfezione; ma anche altri fattori, quali l'accoppiata lente-soluzione, potrebbero aver influenzato l'assenza di eventi avversi. Per questo non è possibile basarsi su un solo studio per quanto riguarda la valutazione degli eventi avversi, ma ne sono richiesti numerosi e approfonditi.

Anche per quanto riguarda la deposizione sulle lenti di proteine e lipidi si sono avuti riscontri positivi, non ci sono stati segni di edema corneale e nessun cambiamento clinicamente significativo nel film lacrimale o nelle caratteristiche della superficie oculare.

È quindi possibile affermare che la lente di terza generazione in asmocon A sembra essere equivalente nelle prestazioni a quella di seconda generazione in senofilcon A.

La vera novità delle lenti a contatto in silicone idrogel di terza generazione, non è stato tanto il miglioramento, neanche troppo significativo, nell'ambito dell'uso prolungato, quanto l'avvento nel commercio di lenti a contatto in silicone idrogel giornaliere usa e getta. Con i materiali idrogel, questa modalità di porto ha dimostrato di avere significativi vantaggi, con un minor numero di complicanze complessive, meno visite non programmate e una maggiore soddisfazione da parte dei portatori, in particolare fra coloro i quali evidenziano una patologia oculare allergica preesistente. L'adozione di una simile modalità di porto con le lenti in silicone idrogel ovviamente risolverebbe i problemi correlati all'accumulo di depositi e alle incompatibilità con i sistemi di manutenzione delle lenti. Inoltre, un'opzione di questo tipo avrebbe come risultato un'aumentata convenienza e l'eliminazione del compromesso fisiologico collegato alle attuali lenti monouso giornaliere in idrogel, in particolare quando i portatori le utilizzano per lunghi periodi o "vi fanno un sonnellino". Deve tuttavia essere chiaro il fatto che, seppur raramente, anche l'uso di lenti a contatto monouso giornaliere può portare allo sviluppo di gravi complicanze, soprattutto laddove se ne faccia un uso improprio.

Fino a poco tempo fa l'utilizzo delle lenti in silicone idrogel monouso giornaliere non era un'opzione molto considerata in quanto esse presentavano numerosi problemi legati ai costi di fabbricazione. Tuttavia, nel maggio del 2008, Johnson & Johnson Vision Care ha annunciato l'avvento di 1•DAY ACUVUE® TruEye™, la prima lente a contatto in silicone idrogel monouso giornaliera del mondo. A distanza di un anno e mezzo dal lancio delle usa e

getta in silicone idrogel della Johnson & Johnson Vision Care la Sauflon (azienda inglese costituita nel '85) ha immesso nel mercato le Clariti™ 1 day. Nel settembre del 2008 la Sauflon aveva lanciato le Clariti™, una lente mensile in silicone idrogel ad alto contenuto idrico e basso modulo di elasticità. La chimica di base utilizzata per queste lenti ha fornito un ottimo punto di partenza per sviluppare il prodotto giornaliero.

I produttori di queste lenti silicone idrogel usa e getta avevano come obiettivo quello di produrre una lente che assicurasse il massimo benessere oculare utilizzando un materiale meno rigido, meno soggetto all'adesività proteica e dalla superficie maggiormente lubrificata.

La lente 1•DAY ACUVUE® TruEye™ è costruita con un materiale innovativo (il narafilcon A), che implementa una nuova versione della tecnologia Hydraclear brevettata e impiegata da Johnson & Johnson in tutte le sue lenti in silicone idrogel, con il sistema HYDRACLEAR 1® specificamente concepito per la modalità di porto monouso giornaliera.

Oltre a incorporare nella sua matrice un alto volume di polivinil-pirrolidone (PVP) come agente bagnante e umettante, essa presenta un valore di trasmissibilità dell'ossigeno (Dk/t) pari a 118, che risulta essere sostanzialmente più alto di quello delle altre lenti monouso giornaliere attualmente disponibili. I vantaggi dell'alto indice di trasmissibilità nell'evitare la dilatazione dei vasi arteriosi congiuntivali bulbari e l'iperemia limbale sono evidenziati nella Fig. 2.1.13.

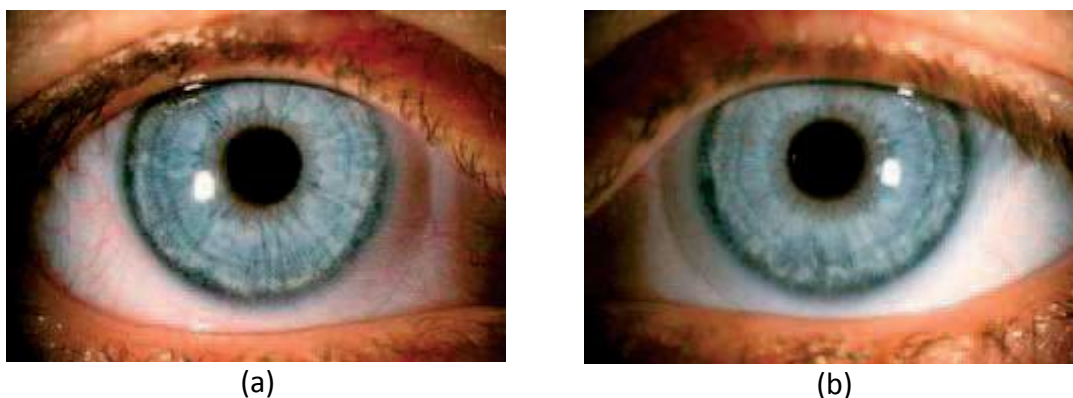


Fig. 2.1.13: Stesso portatore con una lente idrogel monouso giornaliera nell'occhio destro (a) e una lente 1•DAY ACUVUE® TruEye™ nel sinistro (b) per un periodo di otto ore, con una evidente differenza in termini di iperemia congiuntivale bulbare.

La lente 1•DAY ACUVUE® TruEye™ presenta un modulo simile a quello della ACUVUE® OASYS™ e un contenuto d'acqua sovrapponibile a quello della ACUVUE® ADVANCE™ e della Biofinity. Questa combinazione tra più alto contenuto d'acqua e basso modulo di una lente in silicone idrogel si spera possa risolvere alcuni dei problemi riscontrati al momento della riapplicazione di alcune lenti in silicone idrogel ad attuali portatori di lenti in idrogel, in particolare le complicanze meccaniche e le complicanze legate al comfort.

Dati di Johnson & Johnson Vision Care dimostrano che questa lente è dotata di un basso coefficiente d'attrito, che dovrebbe offrire sia un eccellente comfort iniziale sia, è auspicabile, un migliorato comfort a fine giornata.

Il solo scopo di aumentare il comfort del portatore ha indotto la Sauflon ad includere livelli più bassi di monomero di silicone nella formulazione delle Clariti™ 1 day. Il livello di silicone è stato quindi ottimizzato per offrire una lente dalle prestazioni eccellenti in termini di trasmissibilità dell'ossigeno (Dk/t di 86) (Fig.2.1.14), ma mantenendo comunque sufficientemente basso da non influenzare negativamente il modulo di elasticità (0.5 MPa), la bagnabilità, il contenuto idrico (56%, paragonabile agli idrogeli tradizionali) e quindi il comfort della lente. Sauflon, ha optato per lo sviluppo di un processo di polimerizzazione più rapido, un processo di estrazione e di idratazione più efficiente, con un conseguente alto rendimento che è un requisito necessario per la fabbricazione di prodotti giornalieri usa e getta. Le modifiche apportate al monomero di silicone e al ciclo di polimerizzazione hanno permesso di ottenere una lente con un contenuto di acqua leggermente inferiore alla lente mensile Clariti™.

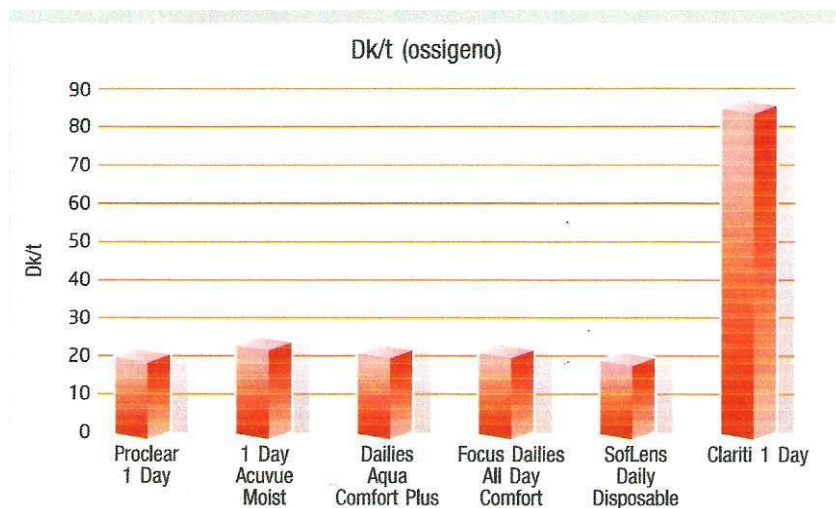


Fig. 2.1.14: Valori del Dk/t per una gamma di lenti a sostituzione giornaliera. E' immediato notare che la trasmissibilità all'ossigeno delle Clariti™ 1 day è notevolmente maggiore di quella delle altre lenti.

Le lenti Clariti™ 1 day di Sauflon, non fanno uso di alcuna forma di trattamento di superficie o di agente umettante. Utilizzano invece un processo brevettato, AquaGen, che permette di produrre un materiale per lenti in silicone idrogel con una maggiore permeabilità all'ossigeno e livelli superiori di bagnabilità e di biocompatibilità. Questo risultato si ottiene attraverso il controllo del modo in cui il nuovo silicone e i materiali idrofilici, si combinano a livello molecolare senza la necessità di modificare la superficie, riuscendo ad ottenere gli standard visivi e di comfort senza compromessi, richiesti dall'ultima generazione di lenti in silicone idrogel.

L'eccezionale permeabilità all'ossigeno (Dk di 60), associata ad una migliore igiene propria del prodotto monouso, offre vantaggi evidenti rispetto alla maggior parte delle lenti a contatto usa e getta già disponibili.

2.2 Idrogeli convenzionali vs. idrogeli al silicone^{[13],[26],[28],[29],[16],[19],[21],[22]}

A dieci anni dall'introduzione sul mercato dei materiali per le lenti in silicone idrogel, dopo molta esperienza clinica e numerosi studi clinici controllati, ricordando che se da una parte è possibile parlare di "idrogeli convenzionali", intesi come un'unica grande famiglia, dall'altra invece non è possibile parlare di "siliconi idrogel" in generale, in quanto le proprietà di questi possono differire tra loro anche di molto, è lecito affermare che quest'ultimi offrono ai portatori enormi benefici dal punto di vista clinico (Fig.2.2.1).

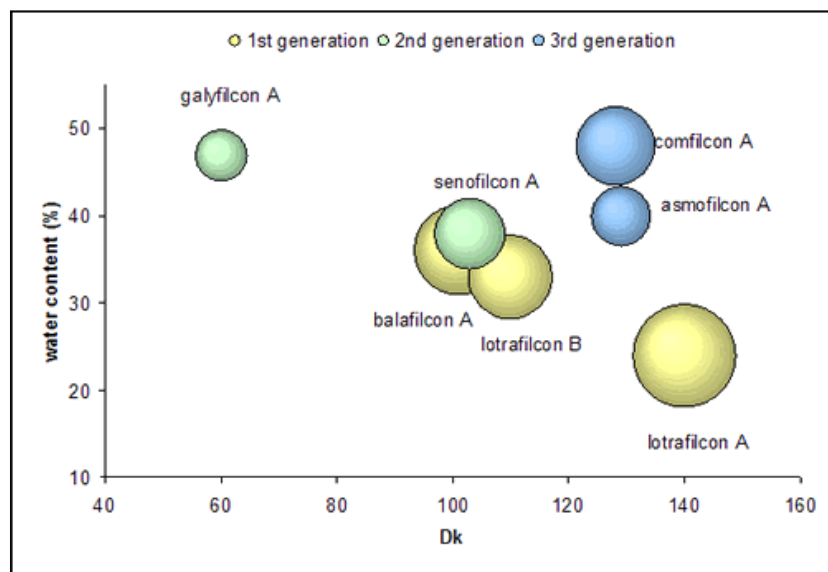


Fig. 2.2.1: relazione tra DK, contenuto idrico e modulo (raffigurato dalla grandezza delle sfere).

Le lenti in silicone idrogel riassumono in se stesse le caratteristiche della componente siliconica, che comporta una permeabilità all'ossigeno estremamente alta, e le caratteristiche della componente idrogel che facilita il trasporto del fluido e il movimento della lente.

Parlando quindi di trasmissibilità e permeabilità all'ossigeno si può per esempio notare che tutte e tre le generazioni di idrogeli al silicone hanno valori superiori rispetto ai tradizionali (Fig. 2.2.2), ma tra loro il gap arriva ad essere anche del 50% ($Dk/l=86 \times 10^{-9} \text{ (cm} \times \text{ml O}_2\text{)} / (\text{s} \times \text{ml} \times \text{mmHg})$ a -3.00 D per lenti di seconda generazione, $Dk/l=161 \times 10^{-9} \text{ (cm} \times \text{ml O}_2\text{)} / (\text{s} \times \text{ml} \times \text{mmHg})$ a -3.00 D per quelle di terza), dove la seconda generazione ha i valori più bassi e la terza i più alti.

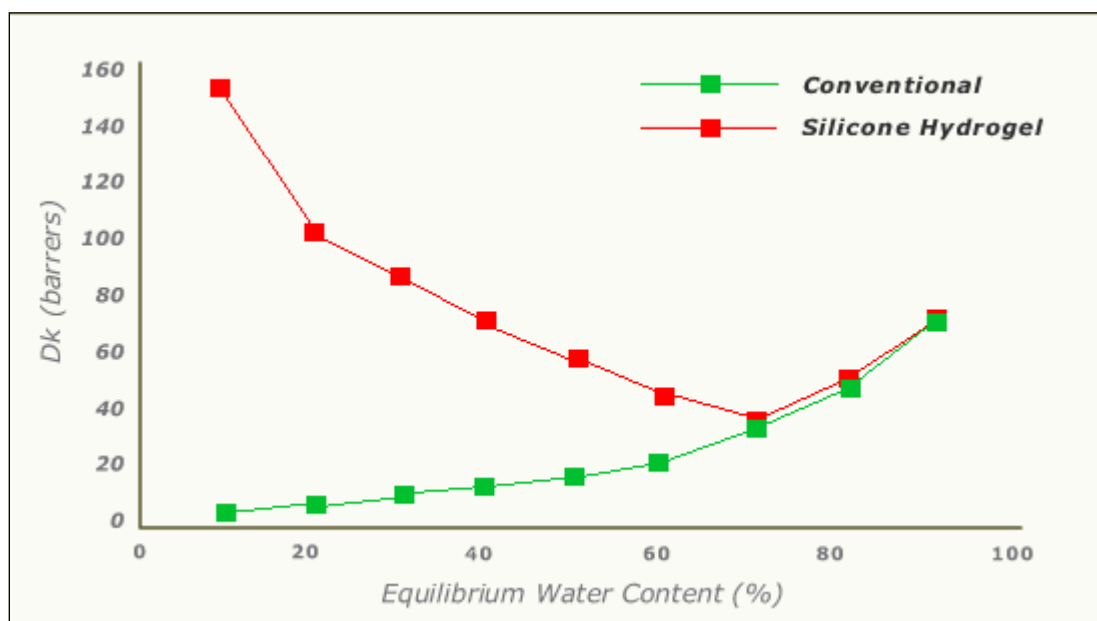


Fig. 2.2.2: Dk in relazione con il contenuto idrico di idrogeli convenzionali e al silicone.

Il contenuto idrico degli idrogeli tradizionali si presentava maggiore rispetto agli idrogeli al silicone di prima generazione, ma paragonabile rispetto alle altre due generazioni; le due generazioni tardive presentavano infatti una quantità di silicone, dalle proprietà notoriamente idrofobiche, decisamente minore rispetto alla prima.

Per quanto riguarda la rigidità delle lenti, i materiali tradizionali rendevano queste meno rigide rispetto ai silicone idrogel di prima e di terza generazione, e confrontabili con quelle di seconda.

In conclusione è possibile dire che, dal punto di vista delle proprietà meccaniche, di permeabilità e trasmissibilità dell'ossigeno, e del contenuto idrico, non tenendo conto delle possibili reazioni avverse causate dall'uso della lente, la seconda e la terza generazione di idrogel al silicone hanno raggiunto performance notevoli rispetto i tradizionali per quanto riguarda la trasmissibilità (permeabilità) all'ossigeno senza rinunciare a un contenuto idrico alto e a una bassa rigidità (Fig. 2.2.3).

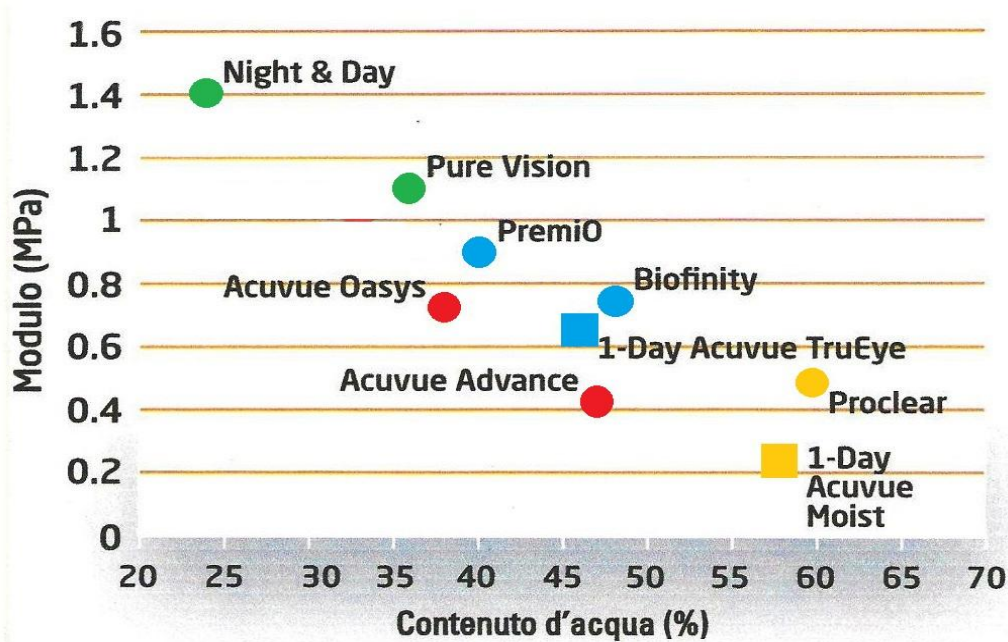


Fig. 2.2.3: in giallo gli idrogeli tradizionali, in verde la prima generazione, in rosso la seconda e in azzurro la terza. I quadrati le usa e getta)

La maggiore trasmissibilità all'ossigeno delle silicone idrogel comporta anche performance fisiologiche migliori per l'uso prolungato in termini di numero di microcisti epiteliali, rossore congiuntivale limbare e bulbare, vascolarizzazione e variazione dell'errore refrattivo, come molti studi clinici hanno riscontrato. Le silicone idrogel possono offrire vantaggi anche dal punto di vista del comfort e della secchezza. Indagini di laboratorio mostrano una minore colorazione della cornea, minore deposizione di batteri sulle cellule epiteliali e un effetto ridotto sulla mitosi epiteliale con le silicone idrogel.

Nonostante gli enormi vantaggi di cui godono, questi materiali rimangono comunque meno che perfetti e non risolvono tutte le complicanze legate all'uso delle lenti a contatto, specialmente quando prescritte per l'uso notturno o il porto continuo; anche con il loro impiego rimangono problemi riguardanti la cheratite microbica, la cheratite infiltrativa, il comfort (soprattutto a causa dell'innesto di silicone che rende le lenti più rigide rispetto a quelle con idrogel convenzionali), la reazione della congiuntiva palpebrale, la SEAL (lesione arcuata superiore o distacco epiteliale), la variazione dell'errore refrattivo e il danneggiamento della fisiologia corneale, gli aggregati di mucina e la compatibilità con le soluzioni.

3 LE SOLUZIONI PER LA PULIZIA, LA DISINFEZIONE E LA CONSERVAZIONE^{[30],[31],[32],[33],[34],[35],[36],[21],[37],[38],[39],[40]}

Tutte le lenti a contatto sono potenziali sorgenti di infezioni: per questo è necessaria una loro attenta manutenzione. Le diverse soluzioni per la manutenzione delle lenti a contatto (Fig.3.1) sono preparazioni di tipo farmaceutico e presentano alcuni requisiti generali in comune: sterilità, sicurezza, efficacia.



Fig.3.1: comune contenitore e soluzione per la manutenzione delle lenti a contatto.

Le interazioni tra lenti a contatto morbide e le soluzioni utilizzate per la loro manutenzione possono provocare effetti indesiderati per l'utilizzatore. Questo fatto ha spinto alcuni professionisti di cure oculistiche a prescrivere lente a contatto e soluzione in combinazione, e si è visto che questa pratica ha portato numerosi benefici. Attualmente è disponibile sul mercato un'ampia scelta di soluzioni specifiche sia per le caratteristiche dell'occhio sia per le diverse tipologie di lenti che garantiscono massima efficacia, sicurezza e praticità d'uso.

Come già detto, le lenti in silicone idrogel vengono spesso prescritte per l'uso giornaliero e questa modalità di utilizzo implica quindi l'impiego di soluzioni per la loro manutenzione. Si è riscontrato fin da subito però che alcune combinazioni di lenti e prodotti per la conservazione, la pulizia e la disinfezione creavano dei problemi, associati soprattutto a un aumento della colorazione corneale; nonostante questa scoperta, la relazione tra la SICS (colorazione corneale indotta da soluzioni) e il comfort rimaneva comunque non chiara. Vari studi hanno dimostrato che alcune soluzioni a base di conservanti causano SICS nei materiali ad alto contenuto idrico a causa dell'adesione lipidica. Questo significa che la colorazione

corneale è primariamente causata dai componenti delle soluzioni stesse, in particolare dai conservanti, adsorbiti dalla lente durante la notte e rilasciate nell'occhio durante l'uso.

Una delle teorie in merito è quella che ritiene che i componenti delle soluzioni multiuso siano associati ai depositi lipidici e vengano poi rilasciati dagli stessi sulla superficie della lente, con una tecnica simile a quella di un dispositivo per la somministrazione di farmaci. Grazie a questi studi si è potuto riscontrare anche che il periodo di tempo maggiormente sensibile per la valutazione di SICS è tra le due e le quattro ore dopo l'inserimento della lente nell'occhio, e non a fine giornata come può risultare naturale credere.

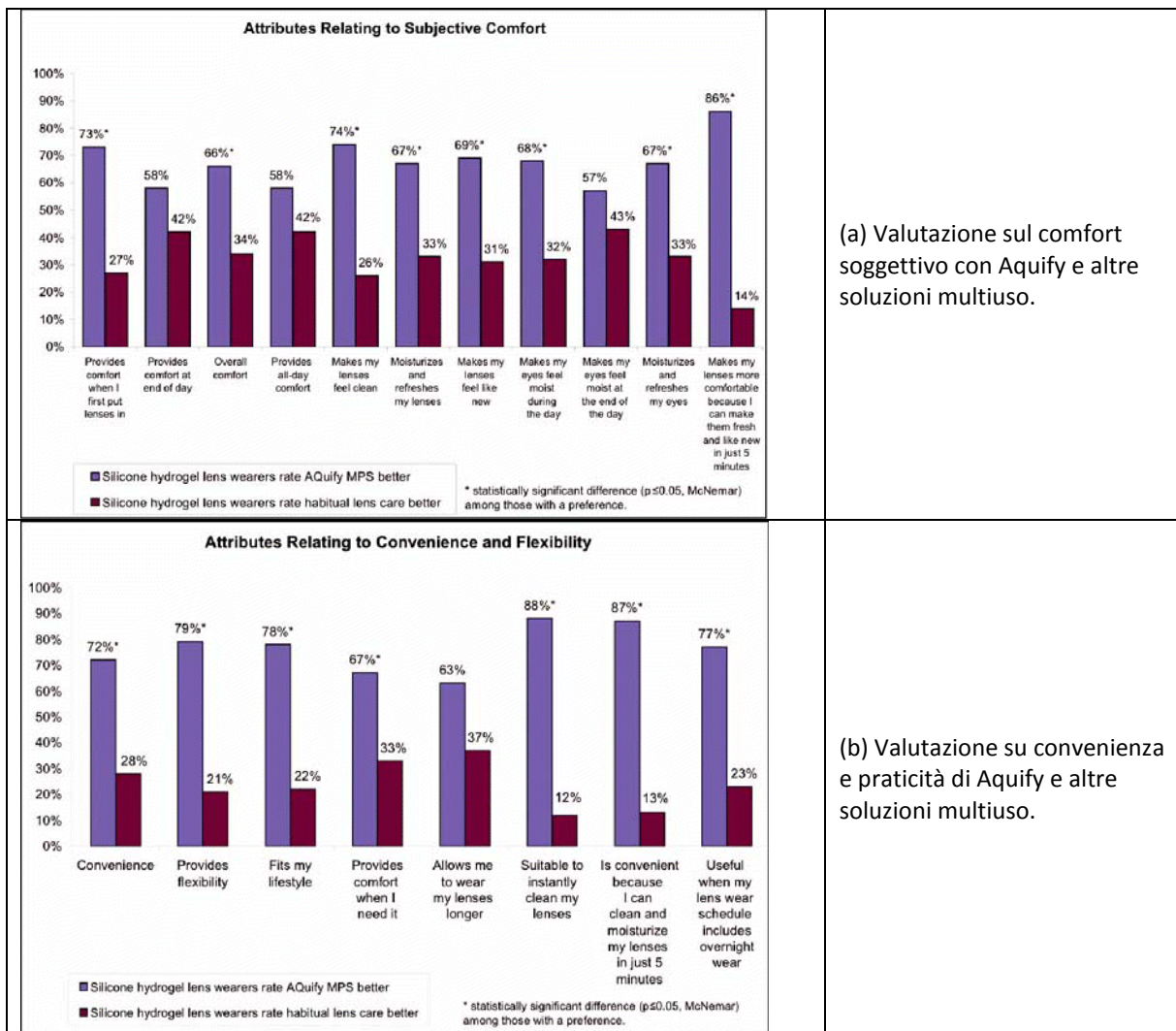
Negli ultimi anni, alcune tra le più importanti valutazioni sulle interazioni "soluzione-lenti in silicone idrogel" sono state effettuate dal Dr. Gary Andrasko: lo scopo dei suoi studi era quello di determinare quali combinazioni avvenivano con successo senza indurre SICS eccessiva, e ha portato allo sviluppo della famosa "Andrasko Corneal Staining Grid": una griglia di consultazione che riporta in modo diretto il livello di biocompatibilità, in particolare di colorazione corneale, di una determinata soluzione multiuso con un determinato tipo di lente (Fig.3.2).

		Branded Solutions									Private Label Solutions			
		Unisol ¹ 4 Saline	Clear Care ⁴	Opti-free Express ¹	Opti-free Replenish ¹	Biotrue ³	Renu Fresh ³	Renu Sensitive ³	Complete MPS Easy Rub ²	Aquify ⁴	Walmart MPS (Renu M+)	Target MPS (Renu M+)	CVS MPS (Renu M+)	Walgreen MPS (Renu M+)
Hydrogel	Acuvue ³ 2	1%	1%	2%	5%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
	Proclear ⁵	1%	1%	1%	2%	28%	57%	23%	6%	12%	61%	54%	53%	42%
	Soflens ³ 66	1%	1%	1%	1%	52%	73%	32%	17%	8%	66%	62%	63%	56%
Silicone Hydrogel	Acuvue Advance ⁵	1%	1%	1%	1%	9%	13%	4%	12%	2%	16%	13%	12%	12%
	Acuvue Oasys ⁵	2%	1%	3%	5%	1%	9%	5%	4%	3%	12%	8%	13%	10%
	Biofinity ⁶	2%	2%	3%	2%	17%	4%	2%	2%	2%	4%	3%	3%	2%
	Purevision ³	2%	1%	4%	7%	46%	73%	43%	15%	21%	71%	76%	No Testing Planned	No Testing Planned
	O2 Optix ⁴	2%	1%	2%	5%	21%	24%	7%	3%	3%	41%	28%	28%	24%
	Night & Day ⁴	2%	1%	2%	3%	17%	24%	11%	1%	3%	36%	24%	26%	22%
Updated: Sept. 16, 2010		Saline	H ₂ O ₂	POLYQUAD/ALDOX		PHMB POLYQUATERNIUM		BIGUANIDE (PHMB)						

Staining Zone Color Codes
 under 10%
 10% to 20%
 over 20%

Fig.3.2: Andrasko Corneal Staining Grid.

Uno studio condotto da Miller et al. ha investigato sull'uso di Aquify, una soluzione multiuso della CIBA Vision, specificatamente destinata all'uso con gli idrogeli al silicone; nel 2007 era l'unica soluzione multiuso che l'FDA (*Food and Drug Administration* degli USA) aveva autorizzato per l'uso con le lenti in silicone idrogel che offre la capacità di eseguire due opzioni di disinfezione. Grazie alla sua efficacia nella disinfezione e una minima colorazione corneale indotta, la sua formulazione è progettata appositamente per risolvere il discomfort con le lenti a contatto e anche, grazie alla presenza del dexpantenolo (un componente idratante che si trova nei prodotti anti occhio secco e cicatrizzazione), la secchezza della lente stessa. Nello studio, Aquify è stato comparato ad altre soluzioni multiuso presenti a suo tempo sul mercato. Essa ha riscontrato nei portatori coinvolti un maggior successo sia nel comfort (Fig.3.3 (a)) che nella rapporto qualità/prezzo e adattabilità (Fig.3.3 (b)). I risultati dello studio hanno anche riportato un minor rossore (colorazione corneale) e una visione meno sfocata dopo l'utilizzo di Aquify rispetto alle altre soluzioni multiuso.

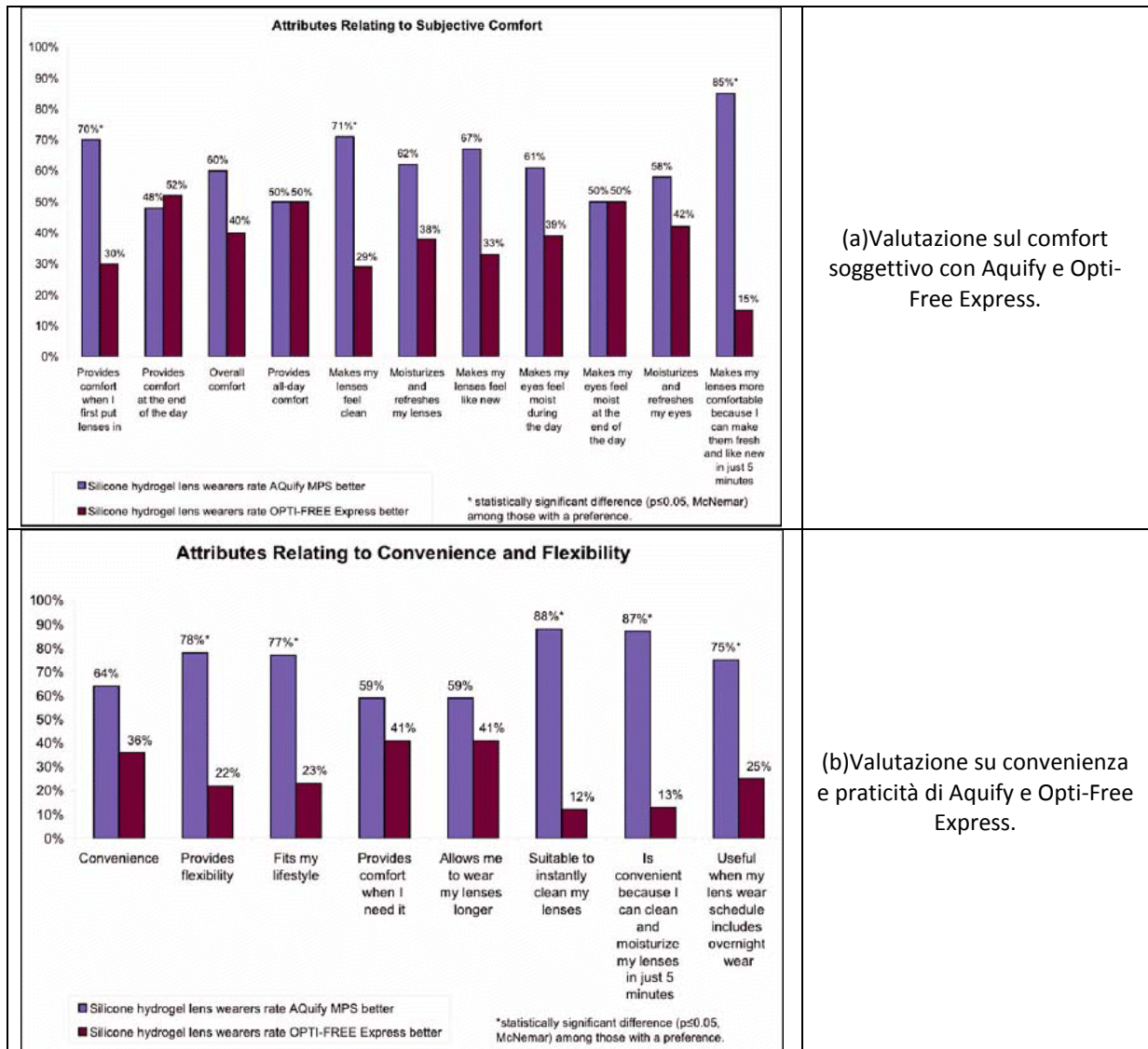


(a) Valutazione sul comfort soggettivo con Aquify e altre soluzioni multiuso.

(b) Valutazione su convenienza e praticità di Aquify e altre soluzioni multiuso.

Fig.3.3: Risultati del confronto tra Aquify e altre soluzioni multiuso.

Altri problemi come la reattività della lente, la lacrimazione, bruciore e altre irritazioni oculari non si sono invece rivelate significativamente diversi. Anche quando comparata con Opti-Free Express, Aquify si è rivelata, come mostrato in Fig.3.4 (a) e (b), migliore rispetto a questa.



(a) Valutazione sul comfort soggettivo con Aquify e Opti-Free Express.

(b) Valutazione su convenienza e praticità di Aquify e Opti-Free Express.

Fig.3.4: Risultati del confronto tra Aquify e Opti-Free Express.

In risposta ai problemi causati dalla non corretta combinazione "soluzione-lenti in silicone idrogel" (colorazione corneale e altri eventi infiltrativi) la Sauflon nel 2006 ha lanciato Synergi (Fig.3.5), una soluzione per la manutenzione senza conservanti, formulata appositamente per le lenti in silicone idrogel; questa mantiene alti livelli di efficacia, sicurezza e convenienza senza problemi di assorbimento di conservanti e conseguente incompatibilità con alcune lenti a contatto. Il principio attivo è Oxipol, che unisce agenti pulenti, disinfettanti e lubrificanti. L'agente lubrificante PVP (polivinilpirrolidone) assicura che la superficie della lente sia altamente bagnabile per migliorare il comfort al momento

dell'inserimento. Il surfattante (o tensioattivo) polossamero nella Synergi è specifico per affrontare il più alto livello di adesione lipidica associata alle lenti in silicone idrogel e garantisce anche la rimozione delle proteine durante le fasi di sfregamento, risciacquo e immersione nel liquido. Synergi contiene anche un agente che migliora la viscosità (e aumenta quindi il comfort giornaliero) e un componente disinfettante (un complesso stabile di ossiclorite, ovvero cloruro di sodio e perossido di idrogeno) che uccide qualsiasi contaminazione microbica sulla lente o nel contenitore.



Fig.3.5: la soluzione multiuso Synergi della Sufion.

Per valutare le performance di Synergi, in particolare la compatibilità a breve termine con le lenti in silicone idrogel, è stato condotto uno studio su ogni tipo di SICS e sulla risposta soggettiva usando Synergi e Multi, una soluzione al perossido, con due lenti SH di seconda generazione; i metodi usati in questo studio sono molto simili a quelli usati nel creare la griglia di Andrasko.

Synergi ha buone prestazioni con le due lenti in silicone idrogel di seconda generazione per quanto riguarda la risposta oculare a breve termine con SICS minima; c'erano state comunque performance simili con la soluzione al perossido Multi. Se questi risultati venissero comparati con quelli della griglia di Andrasko, il basso livello di colorazione visibile con i sistemi senza conservanti (Multi e Synergi), avrebbe permesso di inserire i due prodotti nella griglia con uno "sfondo verde" (che significa un'area di colorazione inferiore al 10% o inesistente).

Con questo studio non si sono rivelate sostanziali differenze nelle performance soggettive delle due soluzioni e non ci sono state differenze nel comfort tra i due tipi di lenti con l'impiego di Synergi. Questo indica che Synergi funziona bene con entrambe le lenti in silicone idrogel di seconda generazione impiegate nello studio, evidenziando come la selezione attenta di una soluzione può portare a miglioramenti nelle prestazioni soggettive. I risultati sottolineano inoltre l'importanza di controllare tutti i portatori di lenti in silicone idrogel all'inizio della giornata per la SICS, anche se asintomatica, per individuare e risolvere i problemi di compatibilità soluzioni-lenti.

In conclusione si può dire che la soluzione multiuso senza conservanti Synergi ha buone prestazioni quando usata con le lenti in silicone idrogel di seconda generazione per quanto riguarda la risposta oculare a breve termine e le performance soggettive.

Alcuni studi hanno dimostrato che il perossido di idrogeno delle soluzioni per la cura delle lenti a contatto non causa praticamente alcuna SICS nelle lenti in silicone idrogel. Carnt et al. hanno anche riscontrato un minor numero di eventi infiammatori della cornea con l'utilizzo di sistemi di perossido di idrogeno, rispetto alle soluzioni multiuso. Tuttavia, i sistemi di cura al perossido di idrogeno sono spesso riservati per la sola gestione delle incompatibilità lenti-soluzione, mentre le soluzioni multiuso sono utilizzate comunemente, grazie alla loro praticità e al basso costo.

Efron e Morgan hanno recentemente studiato le percentuali di sistemi per la cura di lenti a contatto morbide prescritti tra il 1997 e il 2007 nel Regno Unito; con questo studio si è riscontrato un aumento della prescrizione di soluzioni multiuso in questo periodo dal 56% al 93%, mentre c'è stato un calo per i sistemi di perossido di idrogeno dal 20% al 7%.

Un importante studio condotto recentemente da Nancy Keir et al. aveva come obiettivo quello di studiare e confrontare le prestazioni cliniche e soggettive di un sistema di cura a base di perossido di idrogeno (CIBA VISION, Clear Care™) rispetto ad una soluzione multiuso (Alcon , OPTIFREE RepleniSH™) (Tabella 3.1), entrambi approvati per l'uso con lenti in silicone idrogel.

Tabella 3.1: caratteristiche principali dei due prodotti Clear Care™ e OPTI-FREE1 RepleniSH™.

Nome Prodotto	Clear Care™	OPTI-FREE1 RepleniSH™
Produttore	CIBA VISION	Alcon
Conservante/disinfettante	3% perossido di idrogeno	0.001% polyquaternium-1 (Polyquad1), 0.005% MAPD (Aldox1)
Agente neutralizzante	Disco di platino	n/a
Tensioattivo/agente bagnante	Pluronic 17R4	TearGlyde™
Altri agenti	Cloruro di sodio 0.79% (stabilizzato con acido fosfonico)	-

Per questo studio sono state utilizzate delle lenti in lotrafilcon B (Air Optix, CIBA VISION) e in senofilcon A (Acuvue OASYS, Johnson & Johnson VisionCare), entrambe di seconda generazione. I risultati dello studio hanno confermato che la combinazione lenti in silicone idrogel-soluzione al perossido di idrogeno causano una colorazione corneale minima. In letteratura erano già stati precedentemente riportati bassi livelli di colorazione corneale con lenti in silicone idrogel con l'utilizzo di soluzioni multiuso contenenti polyquaternium-1 (che è proprio il conservante utilizzato in OPTIFREE RepleniSH™), che sono coerenti con i bassi livelli di colorazione corneale riscontrati in questo studio. Per quanto riguarda il "tempo di utilizzo confortevole", si è riscontrato che questo fosse più lungo con l'uso di Clear Care™ (Fig.3.6 (a)) piuttosto che con OPTIFREE RepleniSH™ (Fig.3.6 (b)), nonostante non ci sia stata nessuna differenza statisticamente significativa tra i sistemi di cura delle lenti per quanto riguarda il tempo di porto totale, le valutazioni di comfort e/o secchezza.



Fig.3.6: Le confezioni del sistema di cura a base di perossido di idrogeno CIBA VISION, Clear Care™^(a) e della soluzione multiuso Alcon, OPTIFREE RepleniSH™^(b).

È difficile ipotizzare perché con Clear Care™ risulta un "tempo di utilizzo confortevole" più lungo rispetto a OPTIFREE RepleniSH™, ma i componenti e/o le proprietà del sistema di cura delle lenti possono giocare un ruolo importante in questo. Dalton et al. hanno studiato le proprietà fisiche delle varie soluzioni per lenti a contatto morbide e hanno attribuito a Clear Care™ una tensione superficiale significativamente più alta, pH più basso e osmolalità inferiore rispetto a OPTIFREE RepleniSH™. Queste differenze fisiche, oltre alla mancanza di conservanti in Clear Care™, possono giocare un ruolo nel mantenere il comfort durante tutto il giorno. Con l'eccezione di un soggetto che ha riportato SICS, sia Clear Care™ che OPTI-FREE RepleniSH™ erano compatibili con gli idrogeli al silicone delle lenti utilizzate in questo studio.

Nel complesso, i risultati implicano che il sistema a base di perossido si comporta bene ed è in grado di fornire "tempo di utilizzo confortevole" più lungo rispetto al sistema di cura multiuso. Al fine di migliorare ulteriormente il comfort per le lenti contatto, è necessario lavoro supplementare per migliorare la comprensione della biocompatibilità dei materiali per lenti a contatto e soluzioni per la manutenzione delle lenti al fine di prevedere e capire meglio i loro effetti sulla superficie oculare.

Nei primi mesi del 2010 è stata studiata una nuova soluzione contenente un copolimero a due blocchi progettato per migliorare la bagnabilità, riducendo l'attrito della lente, per prevenire l'accumulo di lipidi nelle lenti in silicone idrogel. Per studiare le sue capacità è stata condotta un'indagine che ha coinvolto le Acuvue Oasys (seconda generazione) e le PureVision (prima generazione). Nel corso dello studio si è verificata una variazione dello spessore e delle proprietà chimiche della superficie. Si è visto inoltre che si sono verificate delle specifiche interazioni fisico-chimiche tra il copolimero a due blocchi della soluzione e le lenti in silicone idrogel. Queste interazioni hanno portato notevoli miglioramenti nella bagnabilità e nell'idrofilizzazione delle lenti in silicone idrogel. La capacità di diminuire l'idrofobicità della superficie si traduce in una significativa abilità di aumentare la bagnabilità, di ridurre la viscosità della lente e di prevenire la deposizione lipidica.

In conclusione è possibile affermare che, nonostante le soluzioni multiuso abbiano subito enormi progressi nei quasi due decenni successivi alla loro introduzione e oggi offrano

convenienza, comodità e disinfezione efficaci in un solo flacone, tuttavia, come già detto, numerosi studi e ricerche hanno evidenziato che alcune combinazioni lenti-soluzioni multiuso causano ancora discomfort, colorazione e infiammazioni oculari. Per quanto riguarda i sistemi al perossido di idrogeno invece, anche se meno pratici e più costosi, non si sono ancora riscontrati effetti collaterali sostanziali e devono quindi essere preferiti alle soluzioni multiuso, in generale ma senza ombra di dubbio a quelle con conservanti.

4 I PROBLEMI^{[41],[42],[18],[43]}

Secondo stime del 2009, lo scorso anno i portatori di lenti a contatto nel mondo erano tra i 125 e i 140 milioni. Questo spiega il diffuso interesse per le potenziali complicazioni dovute all'uso di lenti a contatto e per le misure volte a ridurre frequenza e gravità.

L'esperienza clinica ha mostrato che le lenti in silicone idrogel (ad alto Dk) hanno risolto molte delle complicanze ipossiche tipiche delle lenti a basso Dk (microcisti, neovascolarizzazione, iperemia limbare (Fig.4.1), ipertrofia limbare epiteliale, ecc.). Queste lenti presentano comunque alcuni problemi: le proprietà della superficie e l'alto modulo sono stati collegati a una serie di complicanze tra cui le sfere di mucina, la lesione epiteliale arcuata superiore, la deposizione lipidica, la congiuntivite papillare e i danni da UVR.

Le complicanze associate all'uso delle lenti in silicone idrogel possono essere classificate in tre grandi categorie: infiammatorie, infettive e meccaniche.

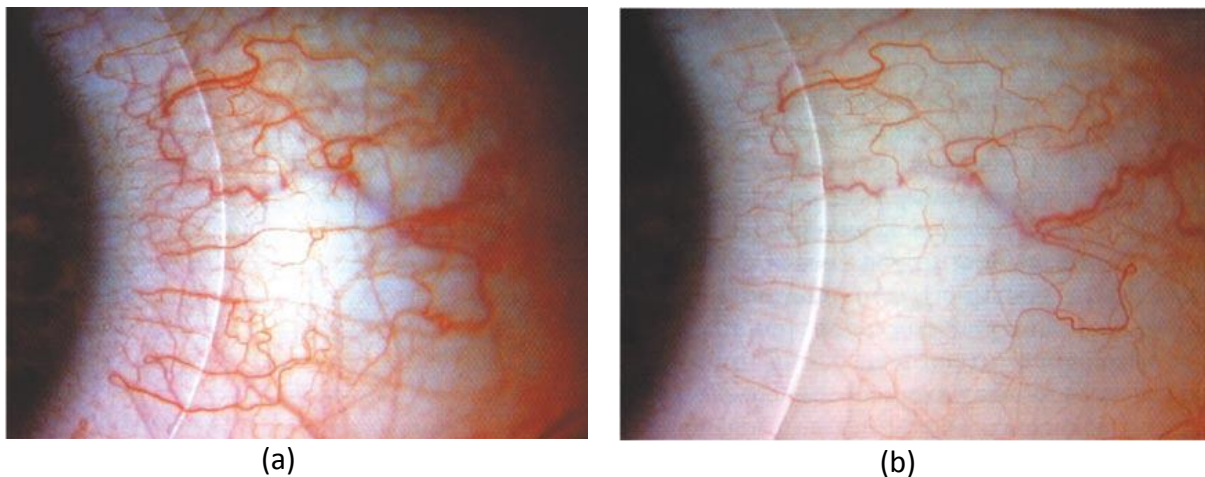


Fig.4.1: (a) Forte iperemia limbare con le lenti in idrogeli convenzionali. (b) Diminuzione dell'iperemia nello stesso portatore dopo l'applicazione di lenti in silicone idrogel.

4.1 L'ipossia corneale e le sue conseguenze^{[19],[44]}

Il meccanismo patogenetico coinvolto nella comparsa degli effetti collaterali più importanti del segmento anteriore dell'occhio è l'ipossia corneale, ovvero la carenza di ossigeno che arriva a questo tessuto. La cornea, per svolgere le sue attività vitali, ha bisogno di ossigeno, come ogni altro tessuto, ma non avendo una vascolarizzazione propria soddisfa il suo

fabbisogno di ossigeno attingendolo da varie sorgenti. Nella condizione di “occhio aperto” la cornea soddisfa il proprio fabbisogno di ossigeno dall’atmosfera tramite il film lacrimale e dall’umore acqueo; nella condizione di “occhio chiuso” sono i vasi della congiuntiva palpebrale che apportano la maggior quantità di ossigeno, mentre una piccola quantità è fornita dai vasi del limbo e dall’umore acqueo.

Quando viene posta una lente a contatto sulla superficie oculare, la quantità di ossigeno che è in grado di passare dall'atmosfera alla cornea si riduce notevolmente; questo causa una serie di disagi, alcuni anche gravi, come per esempio l'edema corneale. Il ridotto apporto di ossigeno comporta un’alterazione del metabolismo dei cheratociti: il tasso del metabolismo aerobico si riduce mentre aumenta quello anaerobico. Come risultato si ha una quantità eccessiva di acido lattico che, accumulandosi nello stroma, induce un elevato richiamo osmotico di acqua che comporta quindi l'edema corneale, ovvero un eccesso d'acqua all'interno della cornea che provoca una visione annebbiata. L'accumulo di acido lattico determina anche acidosi corneale: quando l'anidride carbonica cerca di tornare nell’atmosfera dalla cornea, se sull'occhio è applicata una lente a contatto, essa si accumula dietro a questa. Questo porta ad un abbassamento del pH (quindi più acido) dello stroma e dell’epitelio.

HSU rappresenta l’unità di stress ipossico provocato da una lente a contatto; fu introdotta nel 1997 da Smith e colleghi nella descrizione del legame esistente tra la trasmissibilità di una lente a contatto e la reazione corneale provocata dalla stessa.

In un intervallo di trasmissibilità dallo 0 al 100:

- 100 HSU sono la richiesta di ossigeno dopo l’uso di lac a trasmissibilità zero (p. es., PMMA)
- 0 HSU si hanno in assenza di lac.

La reazione corneale in unità di stress ipossico indotta dalle lac in silicone idrogel è inferiore a 10 HSU (per le lenti in idrogeli convenzionali è circa 30 HSU), e quindi tale da poter essere trascurata (Fig.4.1.1).

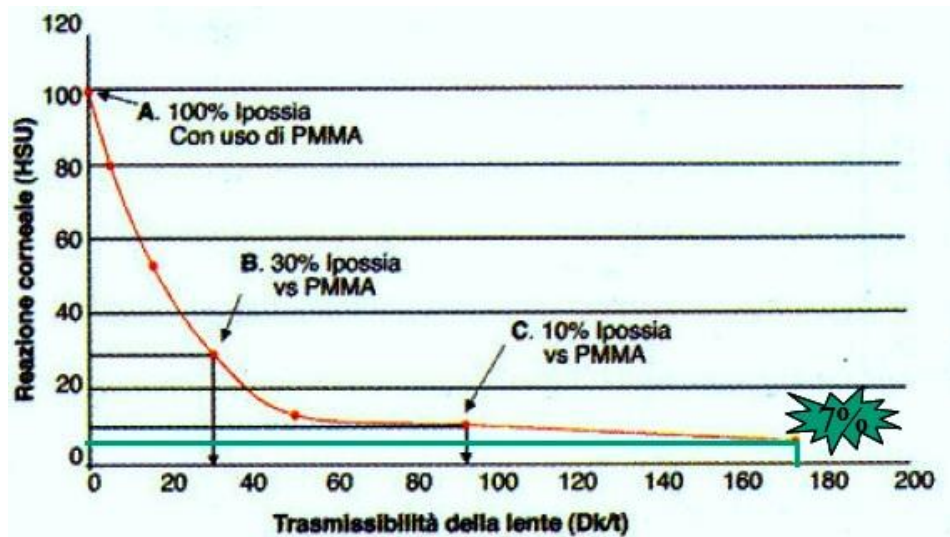


Fig.4.1.1: Relazione tra la trasmissibilità della lente (in idrogel convenzionale e in silicone idrogel) e la presenza di reazioni corneali.

Con queste lenti sono stati sostanzialmente eliminati tutti i segni di ipossia e quindi anche tutti i vari problemi (edema corneale, acidosi corneale, ecc.) che ne conseguono (Fig.4.1.2).

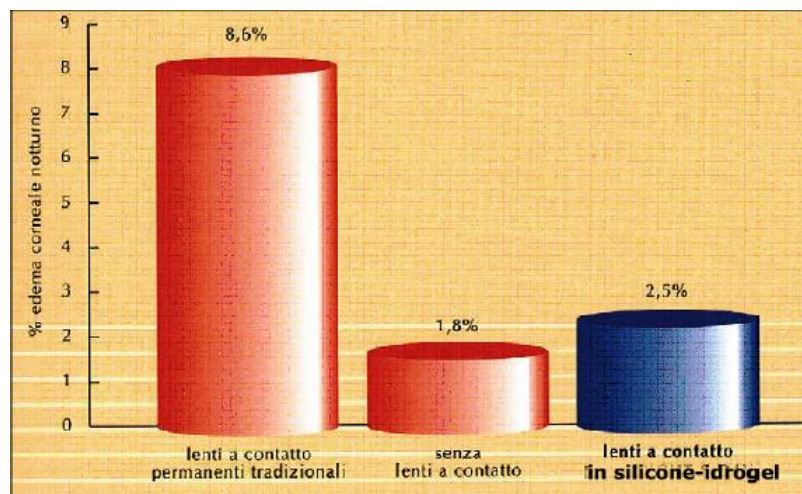


Fig.4.1.2: Le lenti in silicone idrogel riducono notevolmente la percentuale di edema corneale.

4.2 La deposizione di microrganismi: reazioni infiammatorie e infettive conseguenti

[45],[41], [46],[32], [47],[48], [36], [39],[50], [51],[21], [43],[52], [53],[54], [55],[56], [57],[58], [59],[60],[61]

Come già spiegato nel precedente Capitolo, tutte le lenti a contatto sono potenziali sorgenti di infezioni. I batteri patogeni più comuni sono lo *Pseudomonas Aeruginosa*, lo *Saphylococcus Aureus*, lo *Streptococcus* ed il *Serratia marcescens*; essi sono stati spesso rinvenuti sulla superficie delle lenti, nei contenitori porta lenti e nelle soluzioni di manutenzione. I batteri attaccano maggiormente le lenti morbide in quanto esse forniscono un habitat ideale essendo ricoperte da un biofilm di polisaccaride, il quale interagisce con i batteri che aderiscono alla superficie. Le lenti a contatto costituiscono quindi una sorta di "veicolo" sfruttato dai batteri per arrivare alla superficie oculare. La fonte principale delle infezioni è il porta lenti: analizzando le lenti conservate nel loro contenitore, è possibile riscontrare un'elevata incidenza di contaminazione batterica, molto probabilmente dovuta ad una insufficiente pulizia delle stesse. Gli organismi in grado di sopravvivere alle soluzioni oftalmiche possono poi aderire alla superficie della lente e quindi arrivare a diretto contatto con l'occhio. Non è da sottovalutare inoltre che le lenti durante l'utilizzo sono immerse nel film lacrimale, che contiene una grande varietà di proteine, le quali vengono adsorbite dalla lente un attimo dopo l'inserimento, con un potenziale impatto sull'adesione batterica.

Come si può vedere, il comune denominatore nei vari casi di adesione batterica è la presenza di un liquido (film lacrimale, soluzione di disinfezione, ...) che funge da tramite. Sia l'uso prolungato che quello giornaliero possono comportare, a causa di scorretti comportamenti da parte dei portatori, il cosiddetto "overwear", ovvero l'uso delle lenti oltre il termine di scadenza previsto; questo è un potenziale fattore di rischio molto serio per la salute oculare.

4.2.1 La cheratite microbica

La cheratite microbica (MK) è il più grave evento avverso che può verificarsi nei portatori di lenti a contatto in silicone idrogel a uso prolungato (Fig. 4.2.1 e 4.2.2). Fortunatamente però l'incidenza di MK nella popolazione totale è estremamente bassa grazie ai meccanismi naturali di protezione della superficie oculare.

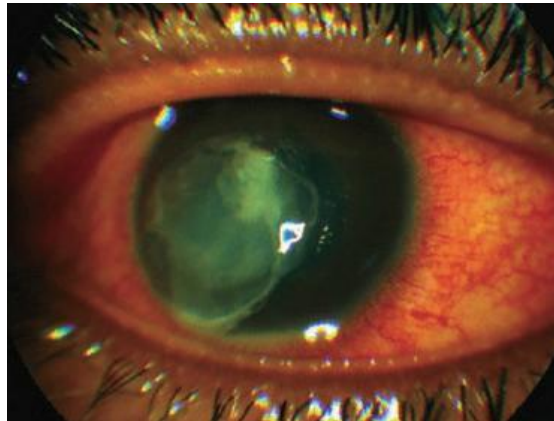


Fig.4.2.1: Grave cheratite microbica in un paziente che indossa lenti in silicone idrogel con uso prolungato.

La maggiore permeabilità all'ossigeno offerta dalle lenti in silicone idrogel comporta un epitelio sano e meno predisposto all'adesione batterica, e quindi più protetto dalle infezioni. Tuttavia i casi di MK si verificano anche nei portatori di lenti in silicone idrogel, come, in effetti, si verificano nelle persone che non usano lenti a contatto.

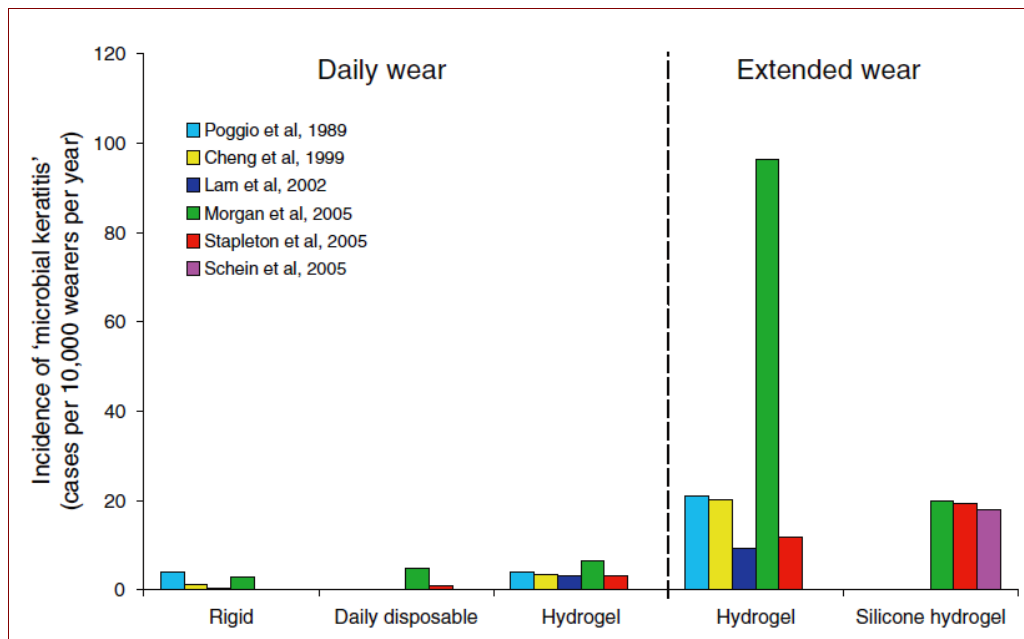


Fig.4.2.2: L'incidenza di cheratite microbica (MK) riportata da vari autori. Alcuni valori di incidenza sono mancanti perché alcuni autori non hanno determinato l'incidenza di MK con tutti e cinque i tipi di lenti. Le lenti in silicone idrogel sono quelle di prima e seconda generazione.

La presenza di leucoma (Fig.4.2.3), per esempio, può agevolare la penetrazione batterica con conseguente infezione. Recenti studi hanno mostrato, nei portatori di lenti in silicone idrogel, delle popolazioni batteriche simili a quelle rinvenute nei portatori di lenti in HEMA (idrogeli convenzionali) e hanno confermato il fatto che le lenti in silicone idrogel possono essere un mezzo di contaminazione nella patogenesi di MK. Sembra che i fattori principali necessari per avere MK siano tre: l'esposizione a microorganismi contagiosi, il legame di questi microorganismi con la cornea e, nel caso della maggior parte degli agenti patogeni oculari, una cornea compromessa con una rottura epiteliale. Questi fattori permettono la rapida invasione e la proliferazione dei microrganismi patogeni all'interno dello stroma corneale, con conseguente necrosi estesa del tessuto, caratteristica della MK. I principali sintomi associati alla MK sono: dolore, colorazione corneale, edema palpebrale, suppurazione (infezione con pus), epifora (lacrimazione eccessiva) (Tabella 4.2.1). La MK è caratterizzata dalla perforazione dell'epitelio, dello strato di Bowman e dello stroma. Le lesioni di solito hanno un aspetto irregolare e sono generalmente associate a un rapido peggioramento. La prognosi finale per la maggior parte dei pazienti è buona soprattutto se la

MK viene individuata nelle prime fasi del processo, ma tutto dipende dalla tipologia dell'organismo che la causa.



Fig.4.2.3: Leucoma corneale: alterazione della trasparenza della cornea causata da un processo di cicatrizzazione che insorge dopo un'abrasione corneale profonda. Appare come una cicatrice molto densa di colorito biancastro.

Se il leucoma si presenta in zona centrale o paracentrale può dar luogo a ipovisione con visione offuscata e diminuzione dell'acutezza visiva in relazione alla estensione e alla localizzazione del leucoma stesso.

Tabella 4.2.1: Confronto tra CLPU e MK.

	CLPU	MK
Eziologia	Infiammazione	Infezione
Dolore	Da lieve a moderato	Crescente, anche grave
Epifora	Lieve	Intensa
Suppurazione	Se presente, lieve	Grave e progressiva
Edema palpebrale	Nessuno	Ordinario
Localizzazione	Periferica/semi-periferica	Centrale/paracentrale
Dimensione	0,1-2 mm	> 1mm
Forma	Circolare	Irregolare

In uno studio prospettico randomizzato della durata di un anno condotto da Nilsson et al su 504 portatori di Pure Vision, prescritte per un uso continuato di 7 o 30 giorni, non è stato riscontrato nessun caso di MK. In letteratura sono comunque riportati alcuni casi di MK collegati all'uso di lenti in silicone idrogel, tutti di origine batterica e tutti con uso prolungato. Morgan et al per esempio, in uno studio prospettico, epidemiologico, a base ospedaliera hanno riportato un tasso di incidenza di MK associata alle lenti in silicone idrogel di 19,8 ogni 10000 portatori; tutti i casi riscontrati erano però portatori a uso prolungato e nessuno a uso quotidiano. In uno studio, Tara K. Beattie et al hanno confrontato l'incidenza di MK associata all'uso prolungato di lenti in silicone idrogel (riprendendo i risultati dello studio di Morgan et al.) con quella di lenti idrogel convenzionali. Per quest'ultime di sono riscontrati 96,4 casi su 10000 pazienti (sempre uso prolungato). Si è quindi riscontrato che con l'uso di lenti in silicone idrogel si riduce il rischio di MK di cinque volte rispetto agli idrogeli convenzionali (probabilmente grazie alla maggiore disponibilità di ossigeno per la cornea offerta dalle lenti ad alto Dk); tuttavia in letteratura è possibile trovare altri studi che non sono riusciti a stabilire una differenza significativa nell'incidenza di MK con lenti in silicone idrogel ad uso prolungato rispetto all'uso prolungato di lenti in idrogeli convenzionali.

Il grado di adesione primaria di *Pseudomonas Aeruginosa* (Fig.4.2.4) e di altri batteri su lenti a contatto in idrogeli convenzionali (HAMA) mai indossate è dimostrato essere direttamente legato all'idrofilicità della lente, mentre non esiste uno stretto legame tra contenuto acquoso e grado di adesione nelle lenti in silicone idrogel. Lo spessore e l'integrità del rivestimento della superficie di quest'ultime, le cui matrici sono idrofobiche, può però essere critico per quanto riguarda il grado di adesione primaria di un batterio. L'adesione primaria è definita come il numero di cellule che rimangono sulla lente in seguito a un energico risciacquo delle lenti che erano state immerse per due ore in colture cellulari (ovvero soluzioni contenenti un miscuglio di cellule, appositamente usate per studi scientifici) in condizioni specifiche. Williams et al hanno trovato poche prove riguardo al fatto che il film lacrimale sia veicolo per lo *Pseudomonas Aeruginosa* e hanno invece riscontrato che alcune proteine del film lacrimale avevano un effetto negativo sulla vitalità dei batteri attaccati alle lenti usate. Lo *Pseudomonas Aeruginosa* è ritenuto più "importante" di altri batteri in

quanto presenta una estrema idrofobicità, che lo fa quindi aderire tenacemente a tutte le superfici, indipendentemente dall'idrofobicità della superficie stessa.

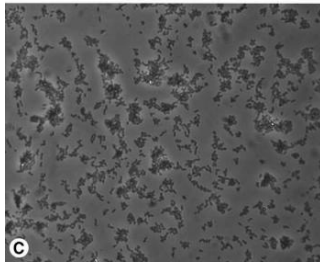
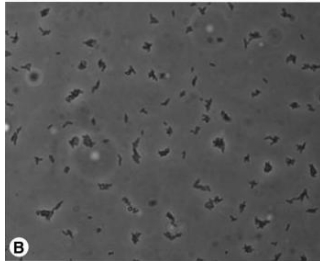
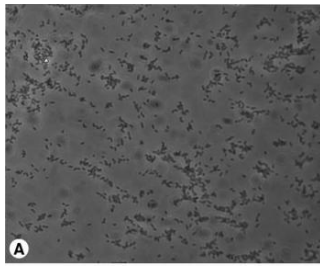


Fig.4.2.4: adesione di *Pseudomonas aeruginosa* nelle lenti ricoperte da biofilm: Focus Night & Day (A), Acuvue Advance (B), and Acuvue (C) lenses

Un altro microrganismo particolarmente dannoso per la salute oculare è *Acanthamoeba*, un ameba. All'interno di una popolazione sana immunocompetente, *Acanthamoeba* può causare una dolorosa cheratite pericolosa per la vista, la quale è frequentemente associata all'uso di lenti a contatto; nel mondo sviluppato il 93% dei casi è legato all'uso di lenti a contatto. L'incidenza annua di infezione con lenti a contatto morbide è stata stimata di 3,5-4,1 casi ogni 10000 portatori.

L'adesione di *Acanthamoeba* alle lenti a contatto è influenzata da diversi parametri, tra cui il materiale di cui è fatta la lente.

In uno studio intrapreso da Tara K. Beattie et al è stato studiato il livello di adesione di *Acanthamoeba* sulla lente in silicone idrogel di prima generazione Focus Night & Day (Iotrafilcon A) e su quella di seconda generazione Acuvue Advance (galyfilcon A), in particolare valutando l'adesione in presenza di un biofilm di *Pseudomonas* che le ricopriva. I dati rinvenuti con questo studio sono stati inoltre confrontati con quelli ottenuti da uno

precedente, condotto sempre da Tara K. Beattie et al, sull'adesione di *Acanthamoeba* sulle lenti PureVision di prima generazione. Questo precedente studio aveva dimostrato che l'adesione di *Acanthamoeba* sulle lenti PureVision in silicone idrogel di prima generazione (balafilcon A) era significativamente maggiore rispetto a quella sulle lenti di idrogeli convenzionali. Tuttavia si era riscontrato che la presenza di un biofilm batterico su di una lente realizzata con idrogeli convenzionali aumentava significativamente il livello di adesione di *Acanthamoeba* e che la probabilità di adesione dell'*Acanthamoeba* sulle lenti di idrogeli convenzionali aumentava all'aumentare del tempo di porto (probabilmente a causa della contaminazione della superficie con i depositi del film lacrimale), cose che invece non accadevano nelle lenti PureVision.

Nel secondo studio di Tara K. Beattie et al non è stata rilevata nessuna differenza significativa nell'adesione tra le Focus Night & Day e le PureVision, ma tra quest'ultime e le Acuvue Advance la differenza era notevole (Fig.4.2.5).

Per quanto riguarda la relazione tra tempo di porto e quantità di *Acanthamoeba* con le Acuvue Advance si è riscontrato un risultato simile a quello con le lenti in idrogeli convenzionali dello studio precedente; per le Focus Night & Day invece si è visto che il legame non sussisteva, e ciò può essere dovuto al fatto che, essendo già elevata la quantità di *Acanthamoeba* sulla lente prima che questa venga indossata, durante il porto altri batteri non riescono ad attaccarsi a causa della mancanza di siti disponibili.

Gorlin et al, Simmons et al, e Tomlinson et al hanno riscontrato un aumento di *Acanthamoeba* nelle lenti in idrogeli convenzionali ricoperte da un biofilm di *Pseudomonas Aeruginosa*, rispetto a lenti pulite mai indossate. Questo perché *Acanthamoeba* ha siti di legame per i flagelli batterici e quindi il loro legame con il biofilm di *Pseudomonas Aeruginosa* è molto più forte rispetto a quello con la superficie in idrogel "pulita".

Nello studio di Tara K. Beattie et al precedentemente menzionato si è rilevato l'aumento di adesione per le Acuvue Advance ricoperte da biofilm, ma non per le Focus Night & Day; il motivo è probabilmente sempre quello che la quantità di *Acanthamoeba* è già talmente alta prima che le lenti vengano indossate, che la presenza o meno del biofilm è irrilevante (Fig. 4.2.6).

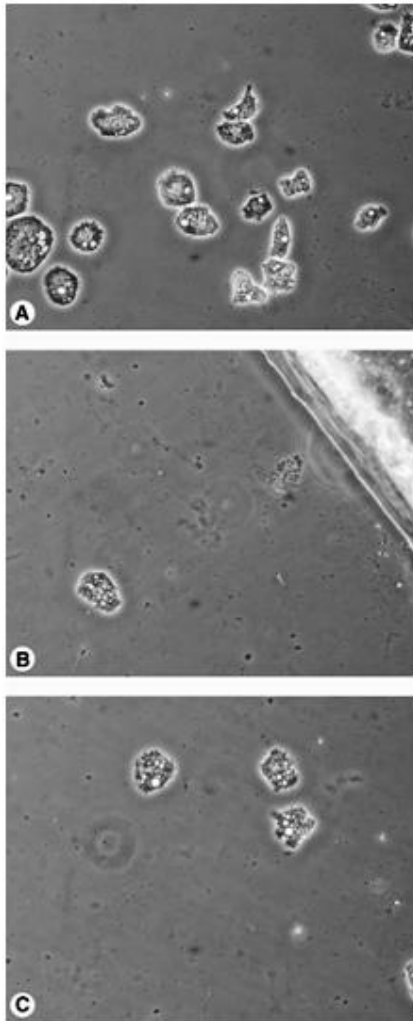


Fig.4.2.5: Tipica sezione di Focus Night & Day (A), Acuvue Advance (B) e Acuvue (C) con adesione di trofozoi di *Acanthamoeba*.

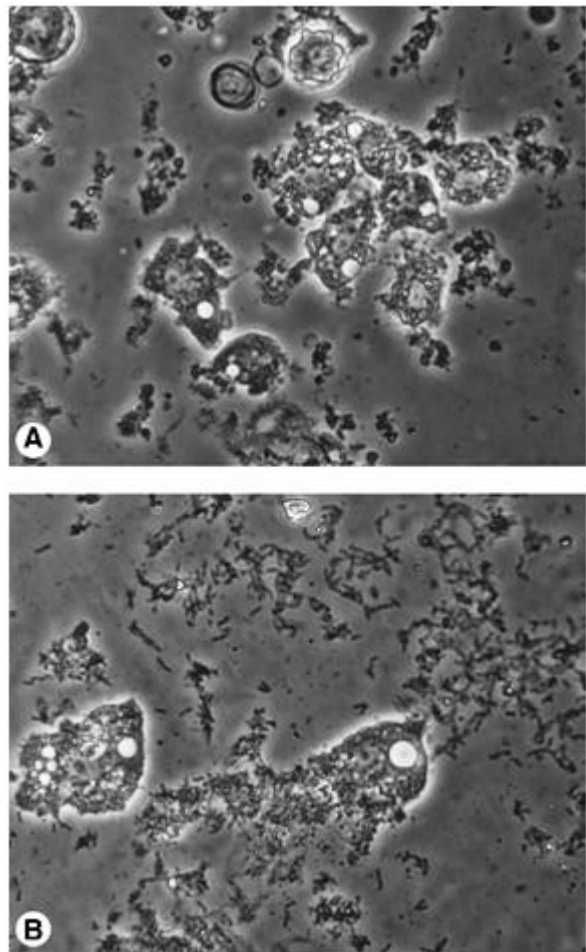


Fig.4.2.6: Tipica sezione di Focus Night & Day (A) e Acuvue Advance (B) ricoperte da biofilm con adesione di trofozoi di *Acanthamoeba*.

In conclusione si può affermare che le Acuvue Advance di seconda generazione sono la scelta migliore in quanto hanno dimostrato una affinità significativamente minore con *Acanthamoeba* rispetto alle altre lenti silicone idrogel di prima generazione coinvolte in questo studio (Fig.4.2.7).

MK causata da *Acanthamoeba* è stata riscontrata anche in situazioni in cui le soluzioni usate non erano sterili.

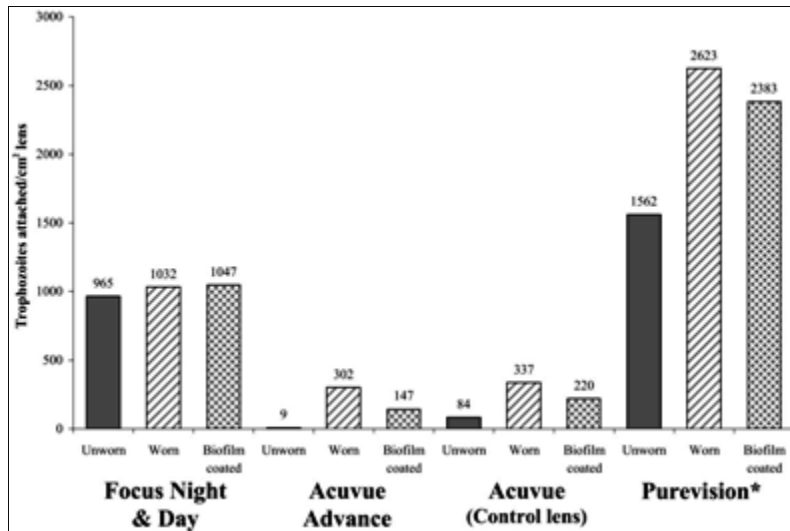


Fig.4.2.7: adesione media di trofozoi (stadio vegetativo di alcuni protozoi) di *Acanthamoeba* (trofozoi per centimetro quadrato della lente) per le lenti in silicone idrogel di prima generazione Focus Night & Day e Pure Vision, e di seconda generazione Acuvue Advance, e idrogeli convenzionali Acuvue, dopo 90 minuti di esposizione a una sospensione contenente 105 trofozoi per millilitro.

4.2.2 Altri problemi legati all'adesione batterica

Oltre alla cheratite microbica esistono altri numerosi problemi derivanti dall'attacco di microrganismi. L'ulcera periferica causata da lenti a contatto (CLPU) (Fig.4.2.8) è una risposta infiammatoria che si verifica in seguito all'esposizione della cornea ad un alto numero di batteri, in particolare lo *Staphylococcus*.



Fig.4.2.8: CLPU in seguito all'uso di lenti in silicone idrogel per 30 giorni di uso continuo.

Questi batteri patogeni colonizzano la superficie della lente e rilasciano tossine, causando dolore, lacrimazione e fotofobia (cioè un'eccessiva sensibilità alla luce). Sebbene possa sembrare in apparenza molto simile alla cheratite microbica, in realtà alcune caratteristiche

sono molto differenti e i sintomi in comune hanno in realtà entità molto diverse (vedi Tabella 4.2.1).

Gli stessi microrganismi responsabili della MK possono causare una risposta infiammatoria detta rossore oculare acuto dovuto all'uso di lenti a contatto (CLARE) (Fig.4.2.9). I batteri, soprattutto lo *Pseudomonas*, colonizzano la lente e rilasciano endossine.

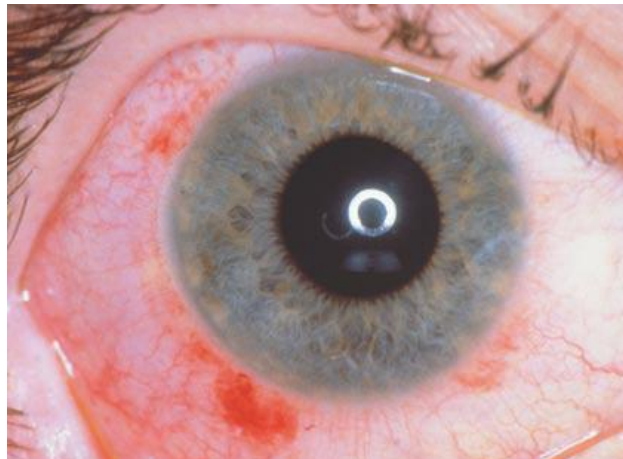


Fig.4.2.9: Esempio di CLARE.

Cheratite infiltrativa è invece il termine usato per descrivere tutti gli eventi infiltrativi che non possono essere categorizzati come MK, CLPU o CLARE. Ci sono numerosi fattori che possono contribuire a questo evento infiammatorio, tra i quali un'invasione batterica, in particolare di *Staphylococcus* e *Streptococcus*. La cheratite infiltrativa può avvenire sia con uso giornaliero che con uso prolungato, ma anche in chi non porta le lenti a contatto. Tuttavia l'incidenza è maggiore nei portatori di lenti a contatto, presumibilmente a causa delle tossine concentrate nei pressi della cornea dalle lenti in idrogel. I sintomi comuni riscontrati con la cheratite infiltrativa includono irritazione, lieve iperemia, lacrimazione, fotofobia e occasionalmente lieve suppurazione.

Con le lenti in silicone idrogel tutti questi problemi sono meno frequenti che con gli idrogeli convenzionali, ma esistono ancora e quando accadono sono sempre e comunque seri.

4.2.3 Come ridurre e/o eliminare le reazioni infiammatorie e infettive della cornea

Il trattamento per MK di solito consiste in alte dosi di antibiotici fortificati o agenti fluorochinoloni (ad esempio ciprofloxacina ciloxan-0.3%) ogni 15-30 min per i primi 2 giorni e poi ogni 4 ore per altri 10-12 giorni.

C'è un gran numero di composti che possono essere letali per i microrganismi se adoperati in concentrazioni più o meno alte. I principali meccanismi con cui questi composti agiscono sono due: la dispersione dei lipidi dalle membrane cellulari e la modificazione per denaturazione delle proteine essenziali alla vita della cellula. Nel corso degli anni si sono alternati diversi sistemi di disinfezione, ma solo nell'ultimo quindicennio si è giunti a formulazioni quasi per nulla tossiche e molto pratiche e versatili. Gli antibatterici al mercurio (Thimerosal, fenilmercurio nitrato) erano molto comuni in passato nelle soluzioni per la disinfezione. Questi composti devono la propria attività alla capacità degli ioni di mercurio di legarsi ai gruppi sulfidrilici di enzimi ed altre proteine.

In passato era stato più volte manifestato timore circa l'assorbimento di mercurio da parte dell'occhio, ma solo nel 1980 ne è stata dimostrata la fondatezza ed anche che il Thimerosal, così come altri composti del mercurio, era la causa di alcune allergie alle soluzioni per lenti a contatto. Molto spesso, in combinazione con il Thimerosal, veniva usata la Chlorexidina, che rispetto a quest'ultimo aveva un maggiore potere antibatterico, pur procurando minori effetti allergici. Tuttavia è risultata tossica per l'endotelio già a basse concentrazioni.

In uno studio Selan L., Palma S. et al, mediante un test di suscettibilità batterica, è stata valutata l'ipotesi che le proprietà di antiaderenza dei vari materiali per le lenti a contatto possano ridurre la suscettibilità delle lenti stesse all'adesione batterica e alla formazione del biofilm. Biofilm batterici mostrano una maggiore resistenza alle terapie farmacologiche e ai disinfettanti, e di conseguenza si associa quindi lo stato di biofilm dei batteri con la loro tolleranza agli antibiotici. Un aumento di sensibilità agli antibiotici da parte delle colture batteriche è stato associato a una ridotta adesione batterica. Sono state confrontate due lenti, una in idrogeli convenzionali (pHEMA) e una in idrogeli al silicone. Molti studi hanno suggerito che le superfici idrofobiche sono più inclini all'adesione patogena rispetto a quelle

idrofiliiche. Le isole di silicone del balafilcon A, per esempio, sono probabilmente responsabili della maggiore suscettibilità all'aderenza microbica delle lenti. Si è dimostrato che nelle lenti in silicone idrogel ricoperte con fosforilcolina sono ridotte l'aderenza e la colonizzazione dello *Staphylococcus epidermidis*.

I risultati dello studio di Selan L.,Palma S. et al permettono di trarre alcune conclusioni sulla suscettibilità alla formazione di biofilm dei diversi materiali utilizzati per la fabbricazione di lenti a contatto. Anche se sia le lenti in idrogel convenzionali ricoperte da fosforilcolina che le lenti in silicone idrogel sono considerate altamente biocompatibili, i risultati dei test in vitro indicano che la sensibilità agli antibiotici delle lenti in idrogel convenzionali ricoperte da fosforilcolina è meno suscettibile alla formazione di biofilm da parte di *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa*. E' ben documentato che la causa più comune di infezione (cheratite microbica) rimane il batterio *Pseudomonas aeruginosa*. I risultati di Selan L.,Palma S. et al indicano che la superficie di fosforilcolina che riveste le lenti in idrogel convenzionali è più resistente all'adesione e alla colonizzazione batterica. Quest'ultimo vantaggio può tradursi in una disinfezione più efficace, con conseguente riduzione del rischio di infezioni oculari correlate alle lenti a contatto.

Anche se in generale vale il fatto che con il passare del tempo il rischio di cheratite microbica aumenta, lo studio di Oliver D. Schein et al ha dimostrato che con l'uso prolungato delle lenti in lotrafilcon A, Focus Night & Day, anche notturno di 3-4 settimane, i tassi di cheratite microbica non sono aumentati rispetto a quelli riscontrati con lenti in idrogeli convenzionali con la stessa modalità d'uso. Quindi ciò implicherebbe che la permeabilità all'ossigeno delle lenti in silicone idrogel può offrire qualche beneficio nel ridurre il rischio di cheratite microbica; tuttavia, è altrettanto chiaro che altri fattori oltre alla permeabilità all'ossigeno devono svolgere un ruolo chiave in merito. Tali potenziali fattori possono includere parametri come i trattamenti di superficie, la rigidità e la bagnabilità del materiale, come pure i fattori riguardanti il paziente (cioè, l'ambiente locale microbiologico oculare, igiene e comportamenti specifici). Il tasso per le lenti in lotrafilcon A indossate 3-4 settimane consecutive è di circa 1 ogni 5.000 portatori all'anno. Anche se questo rischio è più alto

rispetto a quello con l'uso giornaliero di lenti a contatto morbide, non è comunque eccessivamente alto.

Emch e Nichols e Rosenthal et al hanno studiato il ruolo della fase di risciacquo relativamente alla rimozione microbica dalle lenti a contatto. Essi hanno dimostrato che alla rimozione della fase di risciacquo (con la fase di ammollo compresa) dal sistema di pulizia è stato associato un aumento del numero di batteri sopravvissuti alla fine della pulizia. Essi hanno inoltre dimostrato che maggiore è la durata della fase di risciacquo (maggiore volume di soluzione utilizzata), maggiore è il numero di batteri che sono stati rimossi dalla superficie della lente a contatto.

4.3 La deposizione di lipidi e proteine^{[62],[63],[45],[51],[64],[61]}

Dopo l'inserimento, le lenti a contatto assorbono i componenti del film lacrimale rapidamente o progressivamente a seconda del tipo di materiale di cui è composta la lente stessa. La deposizione sulla lente a contatto cambia le caratteristiche fisiche e/o chimiche della superficie del cristallino e contribuisce alla qualità delle prestazioni cliniche della lente (per esempio il discomfort). E' stato ipotizzato che la deposizione alteri negativamente anche la composizione e la fisiologia, e quindi la funzione, del liquido lacrimale, causando irritazioni all'occhio; queste poi portano spesso a reazioni immunologiche avverse come per esempio la congiuntivite papillare, e facilitano l'adesione e la crescita di batteri sulla superficie della lente a contatto (portando eventualmente alla cheratite microbica). Anche se sulle lenti a contatto in silicone idrogel si accumulano molte meno proteine rispetto ai tradizionali idrogeli ed offrono ottime prestazioni cliniche, esse attirano molti lipidi (Fig.4.3.1). Discomfort e congiuntivite papillare gigante sono infatti spesso ancora segnalati con l'uso di queste lenti a contatto.

I depositi sulle lenti usate sono costituiti principalmente da proteine e lipidi del liquido lacrimale, la cui quantità residua dipende sia dal tipo di materiale sia dal tipo di soluzione usata per la cura.

E' ben documentato che il film lacrimale contiene numerose proteine come albumina, lisozima, lattoferrina e lipocalina, ognuna delle quali può essere potenzialmente depositata sulle lenti in silicone idrogel.

E' stato stimato che l'80% di tutti i problemi clinici relativi all'uso delle lenti a contatto può essere attribuito al deposito di sostanze derivanti dal film lacrimale, anche se in realtà alcuni dei depositi possono avere effetti benefici (ci sono prove che suggeriscono che alcune proteine, per esempio la lattoferrina, possono anche essere tossiche per i batteri).

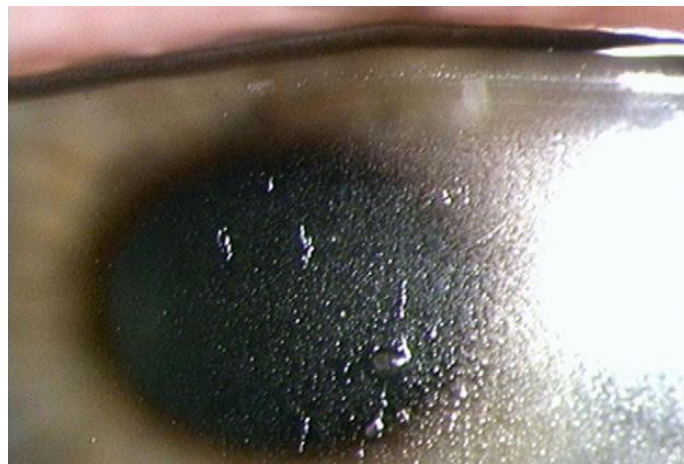


Fig.4.3.1: la scarsa bagnabilità del materiale lotrafilcon A dopo essere stato indossato per due settimane. Il suo aspetto "unto" è indice di deposizione lipidica.

Come già detto nei precedenti paragrafi, si ritiene che i batteri possano aderire alle biomolecole presenti nel film lacrimale che si depositano sulla superficie oculare (il biofilm) causando poi eventi clinici avversi. Il *biofouling* è il termine che individua le conseguenze del biofilm quando interferisce con le lenti a contatto. La riduzione del biofouling sulle lenti a contatto è legata alla conoscenza della composizione e della regolamentazione del film preoculare lacrimale. Inoltre, la riduzione del biofouling è correlata allo studio delle interazioni tra le componenti del film lacrimale e le superfici delle lenti a contatto. A questo proposito, numerosi studi hanno correlato la tipologia dei depositi sulla superficie della lente provenienti dal film lacrimale con le caratteristiche cliniche della lente stessa.

Una varietà di strategie sono state utilizzate per creare superfici a basso-fouling per applicazioni biomediche, ma i rivestimenti a base di PEO (Ossidazione Elettrolitica del

Plasma) hanno ricevuto più larga attenzione in quanto hanno portato notevoli risultati nelle valutazioni in vitro.

In uno studio realizzato da Helmut Thissen et al, è stata alterata la superficie di una lente in silicone idrogel (Focus Night and Day in Iotrafalcon A di prima generazione) con l'obiettivo di ridurre il *biofouling*, questa volta in vivo, mantenendo allo stesso tempo le eccellenti prestazioni cliniche e la biocompatibilità delle lenti in silicone idrogel attualmente disponibili in commercio. Sono state usate le tecniche di analisi superficiale XPS (Spettroscopia Fotoelettronica a Raggi X) e AFM (Microscopia a Forza Atomica). Le analisi AFM hanno rivelato la struttura del rivestimento e hanno dimostrato che il modulo della superficie della lente a contatto è stato ridotto dalla presenza del rivestimento PEO. Le prestazioni cliniche del rivestimento in PEO sono state studiate in uno studio clinico controllato di 6 ore con le lenti sopra citate. I dati clinici hanno dimostrato elevata biocompatibilità dei rivestimenti PEO con tutti i principali parametri clinici che caratterizzano le lenti a contatto in commercio. La successiva analisi XPS condotta sulle lenti rivestite precedentemente indossate, ha rivelato ridotti livelli di *biofouling* in vivo, fatto che è stato attribuito alla presenza del rivestimento ad alta densità PEO. Tuttavia piccole quantità di proteine sono state ancora rilevate su questo rivestimento. Questi risultati suggeriscono che i rivestimenti ad alta densità PEO possono migliorare la biocompatibilità delle lenti a contatto, ma anche che l'eliminazione di *biofouling* in vivo può essere molto più impegnativa rispetto ai modelli di soluzioni in vitro.

Un altro problema legato alla deposizione di proteine sono le sfere di mucina. Si ritiene che esse siano formate da mucina (una sostanza azotata che si trova nelle secrezioni mucose) collassata sulla superficie oculare, di cui le glicoproteine sono una componente importante. Questi sferoidi trasparenti sono probabilmente formati dal movimento relativo tra la lente a contatto e la superficie corneale e causano depressioni epiteliali; si è riscontrato però che queste scompaiono subito dopo la rimozione della lente e quindi non sembrano comunque influenzare in modo eccessivo l'acuità visiva o di comfort del paziente.

A causa della quantità comunque piccola dei depositi sulla maggior parte delle lenti in silicone idrogel, molti studi si sono limitati a studiare la quantità totale delle proteine

depositate, senza andarne a vedere la tipologia; altri invece hanno rilevato l'aderenza di specifiche proteine (o lipidi) su specifiche lenti a contatto.

Uno studio di Zhenjun Zhao riporta i risultati di analisi biochimiche dei depositi estratti da diverse lenti in silicone idrogel quando usate in combinazione con le varie soluzioni per la cura delle lenti. La deposizione (e il relativo assorbimento) di proteine e lipidi sulle lenti a contatto può comportare l'assorbimento e la penetrazione di piccole molecole nella matrice della lente. Il processo di deposizione non è completamente noto, ma è noto che esso dipende da una serie di fattori come il contenuto d'acqua del materiale della lente, l'idrofilicità della superficie, la carica superficiale e le caratteristiche del film lacrimale di un particolare soggetto, così come le interazioni tra i vari depositi sulla superficie della lente.

Tra i tipi di lenti in silicone idrogel esaminati nel sopra citato studio, si è riscontrato che sono le lenti in balafilcon A ad accumulare molte più proteine e depositi di colesterolo rispetto alle altre lenti testate (in lotrafilcon B, galyfilcon A e senofilcon A). Come già precedentemente illustrato nel Capitolo 2, al fine di ottenere una superficie bagnabile, queste lenti sono trattate con la tecnica di ossidazione del plasma, producendo una superficie divisa in aree idrofobe e idrofile. E' possibile che sia questa caratteristica il motivo per cui la deposizione di proteine, anche se minore che negli idrogeli convenzionali, non sia stata eliminata, ma soprattutto si sia riscontrata una maggiore deposizione di lipidi: la carica negativa del polimero (dovuta al gruppo carbossilico acido nell' N-vinil aminoacido) ci si aspetta che attiri le proteine cariche positivamente, come il lisozima; le aree idrofobiche, causate dalla presenza del silicone, attraggono invece i lipidi. La bassa quantità di proteine e colesterolo estratti dalle lenti in lotrafilcon B può invece essere dovuta proprio al rivestimento in plasma della superficie. Le tecniche di lavorazione della superficie si sono quindi rivelate un fattore molto incisivo sulla quantità di depositi presenti nelle lenti in silicone idrogel.

Subbaraman et al si sono invece chiesti se l'uso prolungato di lenti in silicone idrogel peggiorasse le prestazioni in termini di deposizione proteica e lipidica. Essi hanno riscontrato che anche dopo tre mesi di porto, la quantità di proteine e lo stato conformazionale dei lisozimi depositati sui materiali di queste nuove lenti sono risultati molto simili a quello trovato su lenti simili dopo due/quattro settimane di porto. Questi risultati indicano quindi

che l'uso prolungato non è nocivo in termini di quantità e qualità delle proteine depositate sulla lente (o che comunque non lo è di più di quello giornaliero).

Alcuni studi, come ad esempio quello condotto da Pucker e Nichols, hanno riscontrato che un regime di cura che includesse una fase di strofinamento della lente nel corso della pulizia era più efficace nel rimuovere depositi, rispetto allo stesso sistema di cura ma senza lo strofinamento. In uno studio collegato al precedente, Emch e Nichols hanno dimostrato che il materiale lotrafilcon B (CIBA Vision) ha rilasciato più proteine durante la fase di ammollo rispetto al galyfilcon A (Vistakon). I dati dell'indagine di Pucker e Nichols mostrano che una fase di risciacquo (in seguito alla rimozione della lente, ma prima della fase di ammollo) riduce significativamente la quantità di proteine libere o chimicamente legate del film lacrimale depositate su una lente in silicone idrogel indossata per il normale uso quotidiano. Da questi dati si evince quindi che un corretto e completo sistema di pulizia sia essenziale per un uso più efficace e sicuro delle lenti a contatto in silicone idrogel.

4.4 Lo staining ^{[32],[65],[66]}

Lo *staining* (o colorazione) corneale è probabilmente la più familiare complicanza indotta da lenti a contatto, poiché facilmente osservabile. Come già discusso nel Capitolo 3, in molti casi essa è indotta da particolari soluzioni per la disinfezione e pulizia. I livelli di SICS (Solution Induced Corneal Staining) non sempre sono considerati clinicamente significativi, e quindi sul significato esatto della colorazione non esiste un unico pensiero. In una analisi retrospettiva basata sulle cartelle dei pazienti portatori di lenti a contatto, Carnt et al hanno mostrato che portatori con colorazione epiteliale di basso livello e puntiforme erano tre volte più predisposti ad avere un evento corneale infiltrante e di provare un basso comfort soggettivo. Inoltre non sembra esserci alcuna relazione tra SICS e il rischio di cheratite microbica, in quanto ci sono molti fattori coinvolti nell'infezione oltre alla colorazione; questo argomento ha sempre ricevuto comunque molta attenzione da parte degli esperti, tant'è che sono state ritirate dal mercato alcune soluzioni multiuso proprio per questo motivo.

Esiste anche un altro tipo di colorazione detta colorazione del margine palpebrale superiore (ULMS-Upper Lid Margin Staining). La superficie posteriore della palpebra superiore, in condizioni di occhio chiuso, è in apposizione e a contatto con la superficie oculare anteriore e strofina sulla superficie congiuntivale durante il normale processo di ammiccamento. Questo sfregamento della superficie della cornea e della congiuntiva con la palpebra può essere visto come quello di un "tergicristallo", con conseguente ULMS in molti pazienti.

Jalaiah Varikooty et al hanno analizzato una atipica manifestazione di ULMS che si era riscontrata in alcuni portatori di lenti in silicone idrogel che lamentavano problemi di secchezza della superficie oculare. Per questo studio sono stati utilizzati due indicatori: la fluoresceina sodica (FL) e il verde di lissamina (LG) (Fig.4.4.1. e 4.4.2).

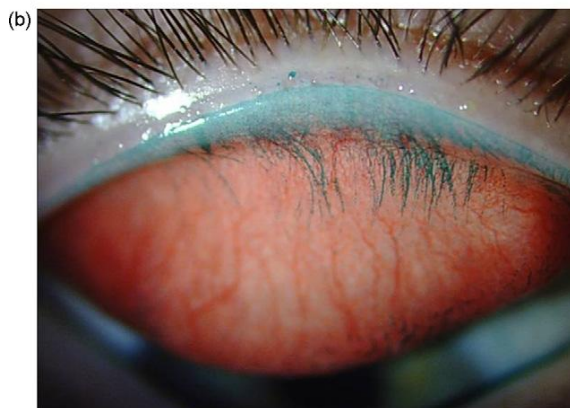
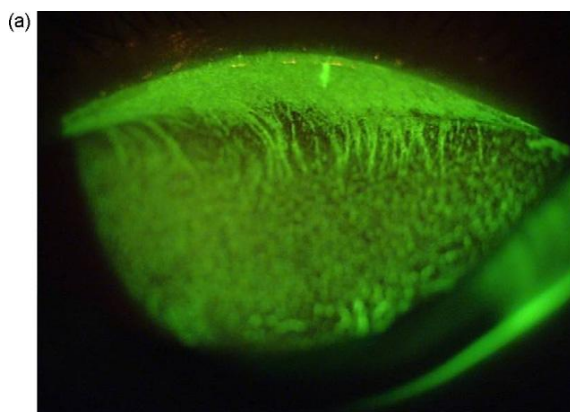


Fig.4.4.1: Colorazione estesa al piatto tarsale rilevata grazie a FL (a) e LG (b).

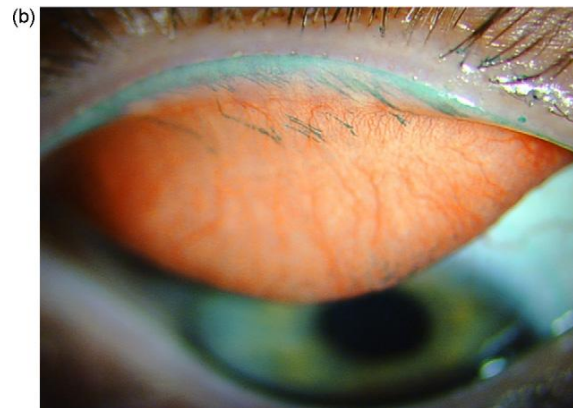
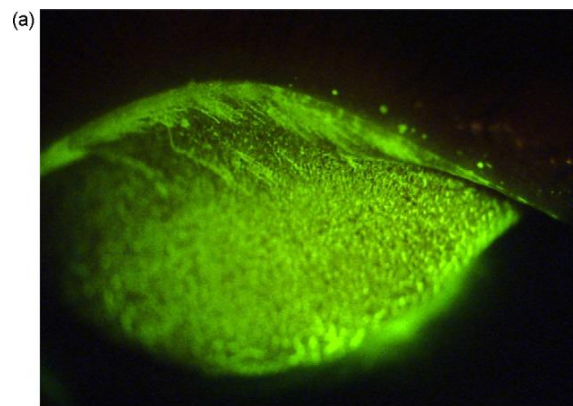


Fig.4.4.2. Colorazione in un soggetto con sintomi di secchezza oculare. La zona di ULMS è ampia e le estensioni sono più acute di quelle di Fig.4.4.1.

Con FL e LG sono stati individuati atipici quadri clinici di ULMS in soggetti che portano lenti in silicone idrogel, che sono diversi da quelli precedentemente riportati in altri studi. Il pattern di colorazione indicato sul margine palpebrale superiore e sul piatto tarsale (strato fibroso che dà la forma e la forza alla palpebra e fornisce anche un posto per i muscoli) suggeriscono che, oltre alle bande orizzontali di colorazione, ULMS può presentare anche varianti più complesse. Il presunto danno tissutale rivelato attraverso la colorazione, indica un meccanismo non solo limitato al margine palpebrale superiore.

Il fatto che accada nei portatori di lenti in silicone idrogel richiede ulteriori indagini per stabilire se la colorazione è per esempio legata alle diverse proprietà di superficie di questi materiali (modulo di elasticità maggiore) rispetto alle lenti a base di HEMA.

4.5 I problemi meccanici^{[41],[45],[67],[70]}

La prima generazione di lenti in silicone idrogel era stata concepita appositamente per ridurre le complicanze legate all'ipossia; i materiali di queste lenti, a causa soprattutto del loro alto modulo di elasticità, non avevano però risolto le complicanze di tipo meccanico, quali la lesione arcuata epiteliale superiore (SEAL), la congiuntivite papillare associata all'uso di lenti a contatto (CLPC) o i cambiamenti topografici della cornea.

La SEAL (Fig.4.5.1) può accadere per una serie di motivi, ma nel caso di portatori di lenti in silicone idrogel molto probabilmente si verifica a causa della natura rigida di questi materiali e/o della loro inflessibilità conforme al limbo (il "confine" tra cornea e sclera), causando un aumento della pressione meccanica. Si pensa che possa esserci anche una correlazione tra la scarsa bagnabilità della lente e la SEAL con le lenti in silicone idrogel, ma questo legame non è stato ancora confermato da nessun studio clinico. I pazienti che presentano SEAL spesso non hanno alcun sintomo associato, ma solo una lieve sensazione di corpo estraneo, e spesso vi è una leggera irritazione dopo la rimozione della lente. Una sottile lesione arcuata di colore bianco è osservata nella cornea superiore. In genere questa lesione si trova circa a 1 mm dal limbo (la lesione viene detta limbale), ma in alcuni portatori di lenti in silicone idrogel la lesione può essere più spostata (la lesione è quindi paralimbale).

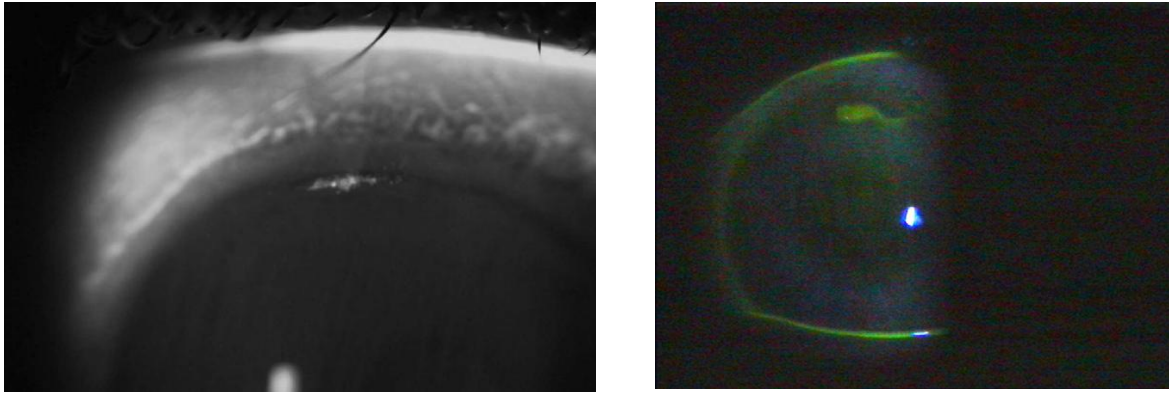


Fig.4.5.1: Due esempi di SEAL in pazienti portatori di lenti in silicone idrogel.

La congiuntivite papillare è stata identificata come una grave complicazione tipica però del passato visto che l'avvento delle lenti a ricambio frequente ne ha ridotto l'incidenza. L'introduzione delle lenti in silicone idrogel ha portato ad un apparente aumento di CLPC rispetto a quello registrato con le lenti idrogel, nonostante il fatto che le lenti in silicone idrogel, soprattutto di terza generazione, siano utilizzate con ricambio frequente. La CLPC può essere anche multi-fattoriale in natura: può essere sia meccanicamente che immunologicamente mediata. Nei portatori di lenti in silicone idrogel l'eziologia sembra essere però principalmente meccanica (con lo sfregamento relativo tra la lente e la congiuntiva palpebrale superiore) e può essere correlata a variazioni della bagnabilità della superficie e/o del bordo di questi materiali più rigidi. In concomitanza con la CLPC, il rovesciamento della palpebra di solito rivela iperemia e si riscontrano escrescenze papillari e, eventualmente, una suppurazione mucosa sulla congiuntiva tarsale superiore.

In uno studio di L.Sorbara et al è stato dimostrato che il modulo maggiore del materiale lotrafilcon A ha contribuito allo sviluppo di una forma meccanica di CLPC (Fig.4.5.2).

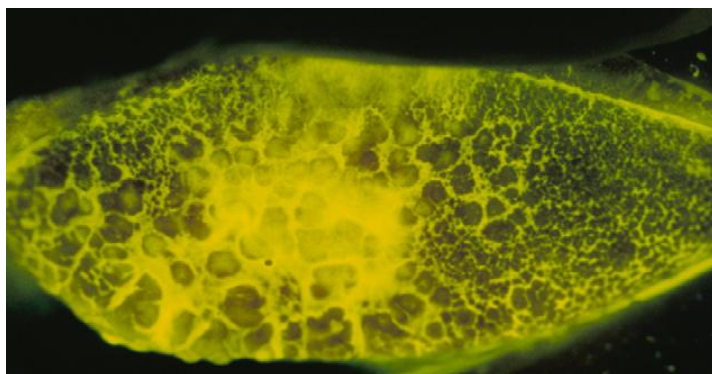


Fig.4.5.2: CLPC riscontrata in un paziente dopo due anni di uso di lenti in silicone idrogel (Iotafilcon A).

Una superficie che presenta scarsa bagnabilità può anche contribuire nel tempo ad una CLPC di tipo meccanico, a causa dell'irritazione cronica causata dalla superficie di sfregamento sopra una lente poco bagnata.

La risoluzione di CLPC in pazienti portatori di lenti in silicone idrogel (Fig.4.5.3) può richiedere un approccio multi-strategico che comporta cambiamenti nel materiale delle lenti, nel regime di cura, nella frequenza di sostituzione delle lenti e visite frequenti e con tempestivo follow-up (il periodo di durata di uno studio, stabilito all'inizio dello studio stesso).

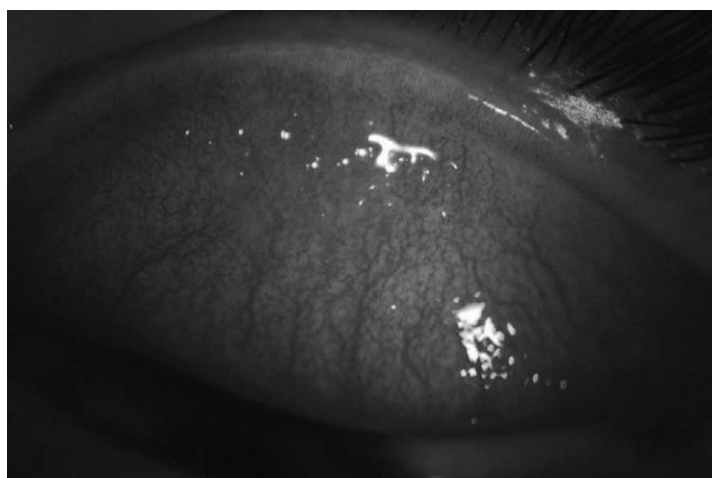


Fig.4.5.3: CLPC in un portatore di lenti in silicone idrogel.

L'origine delle erosioni corneali è sempre di natura meccanica e nei portatori di lenti in silicone idrogel può essere dovuta a traumi, alla presenza di un corpo estraneo o, eventualmente, all'errata adesione della lente. I pazienti con erosioni corneali in genere si lamentano di dolore moderato e arrossamento e ci possono essere anche lieve lacrimazione

e fotofobia. La rottura dell'epitelio si può osservare sia con un aspetto lineare che irregolare. In alcuni casi si ha anche un'infiltrazione batterica associata, diffusa o localizzata.

L'eziologia dei cambiamenti morfologici della cornea può essere attribuita, nel caso generale per tutte le lenti a contatto, all'ipossia e/o alla pressione diretta esercitata da un elevato modulo di elasticità del materiale. Dal punto di vista teorico, per i materiali idrogeli al silicone può essere scartata la componente ipossica e pertanto tutti i cambiamenti di forma della cornea possono essere attribuiti al loro elevato modulo di elasticità.

González-Méijome et al. hanno rinvenuto cambiamenti morfologici della cornea, come l'appiattimento corneale (Fig.4.5.4) e l'assottigliamento centrale (Fig.4.5.5), più marcati con la prima generazione di idrogeli al silicone, i quali si verificavano dopo tre mesi di uso continuo.

Donshik et al. hanno osservato che il più alto tasso di complicazioni (non solo meccaniche ma anche infiammatorie) avviene nei primi tre mesi dell'uso continuato. Da questo studio, sembra che gli eventi avversi meccanici si sviluppino precocemente dopo l'applicazione iniziale delle lenti in silicone idrogel, almeno nell'uso continuo.

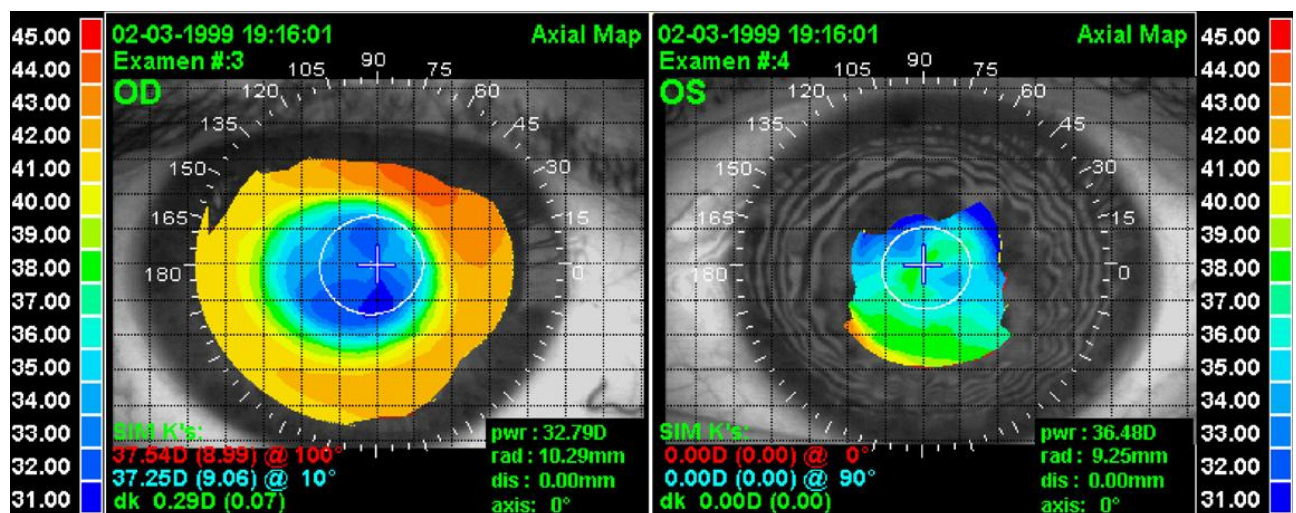


Fig.4.5.4: La topografia assiale rivela un più alto livello di appiattimento al centro della cornea rispetto alla periferia.

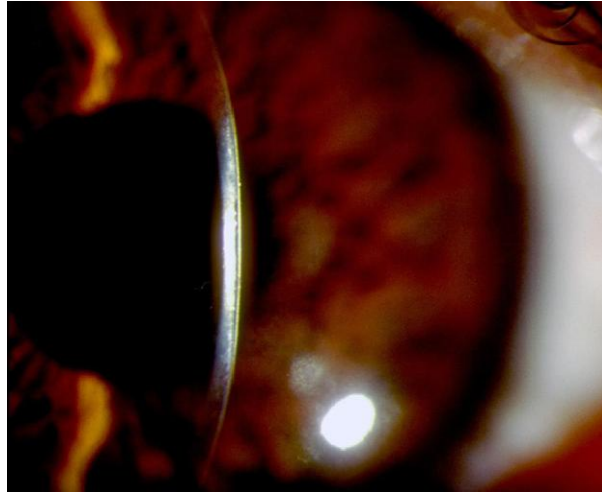


Fig.4.5.5: assottigliamento della cornea (*corneal thinning*) nella parte centrale.

Per caratterizzare ulteriormente i cambiamenti morfologici corneali indotti da lenti in silicone idrogel, uno studio di F. Alba-Bueno et al ha messo a confronto le variazioni degli indici topografici causati da una lente in silicone idrogel di prima generazione (Focus Night & Day) e una lente di seconda generazione (Acuvue Oasys) dopo tre mesi di uso giornaliero in un campione di soggetti sani.

Sia nel gruppo dei portatori di Focus Night & Day che in quelli di Acuvue Oasys si sono riscontrati cambiamenti della superficie corneale nel primo mese e mezzo di utilizzo, ma non nel periodo successivo. Pertanto si può dire che il più alto Dk/t degli idrogeli al silicone frena i piccoli cambiamenti nella forma della cornea con l'uso giornaliero in tempi brevi. Nessuna delle due lenti ha indotto cambiamenti significativi nei parametri studiati, ma tutti i pazienti che hanno indossato la seconda generazione hanno dichiarato la loro preferenza per queste lenti (che può essere attribuita non solo alla rigidità ridotta, ma anche a contenuto di acqua e bagnabilità maggiori).

4.6 I danni da raggi UV^{[71],[72],[22],[73]}

Il termine inglese *ophthalmoheliosis* si riferisce collettivamente alle malattie causate dalla radiazione ultravioletta (UVR). I danni causati dagli UVR ai tessuti oculari sono stati associati ad alterazioni fisiopatologiche in diverse condizioni degenerative già presenti negli occhi (tra cui fotocheratite, cheratopatia climatica a gocce, pinguecola e pterigio, e cataratta corticale). Per questo moltissimi produttori incorporano nelle lenti a contatto l'"UV blocking", uno speciale filtro che protegge dalle radiazioni UV.

Le lenti a contatto, al contrario degli occhiali, si estendono completamente sopra il limbo e sulla congiuntiva offrendo quindi una protezione più completa.

L'American National Standards Institute (ANSI) definisce gli standard per la trasmittanza degli UV per le lenti da sole, le quali sono state suddivise in due categorie. La classe I degli assorbitori deve assorbire un minimo di 99% di UVB e 90% di UVA, mentre una lente di occhiali da sole in classe II deve assorbire almeno il 95% di UVB e il 70% di UVA. I Centri per i Dispositivi e la Salute Radiologica (Center for Devices and Radiological Health, CDRH) della Food and Drug Administration (FDA) che regolamentano le lenti a contatto, hanno applicato le norme ANSI come linea guida per le lenti a contatto che proteggono dagli UVR.

K.S. DeLoss et al hanno condotto uno studio dove hanno dimostrato che le lenti in silicone idrogel con il filtro per gli UV hanno di fatto ridotto a livelli di sicurezza il passaggio di UVR, sempre rispetto alle lenti in idrogeli convenzionali. Infatti, per esempio, un lente in enfilcon A (idrogel convenzionale), è classificata di classe II, mentre le più recenti lenti in galyfilcon A e senofilcon A (lenti in silicone idrogel rispettivamente di seconda e terza generazione) sono di classe I. L'ultima generazione di lenti a contatto in silicone idrogel sviluppata (la terza) riduce la trasmittanza anche degli UVC dimostrando un ulteriore miglioramento nella tecnologia e nella capacità di bloccare gli UVR.

Lira et al. hanno valutato l'influenza dell'uso delle lenti a contatto in silicone idrogel sullo spettro di trasmittanza (ultravioletto e visibile), studiando lenti a contatto diverse, prima e dopo l'uso.

Lo studio ha indicato che le lenti che non dispongono di filtri "UV blocking" incorporati nel polimero trasmettono la maggior parte della radiazione UV sia prima che dopo il porto. Si è

comunque riscontrato che la trasmittanza viene modificata dopo l'uso delle lenti a contatto, probabilmente a causa della formazione di biofilm sulla superficie della lente stessa, essendo più evidente nella regione UV dello spettro (200-400 nm). Le lenti a contatto realizzate con idrogeli al silicone e con quelli tradizionali che forniscono protezione UVR mantengono questa proprietà anche dopo essere state indossate. I cambiamenti osservati nello spettro visibile non sembrano avere implicazioni in termini di prestazioni visive con le lenti a contatto in silicone idrogel.

Uno studio condotto da Linda Moore e Jannie T. Ferreira all'indomani dell'uscita sul mercato della seconda generazione di lenti in silicone idrogel ha misurato la trasmittanza delle più importanti lenti in silicone idrogel presenti sul mercato in quel momento. I risultati hanno mostrato risultati notevolmente migliori per le lenti di seconda generazione (ACUVUE ADVANCE™ e ACUVUE OASYS™) rispetto a quelle di prima generazione (Fig.4.5.6).

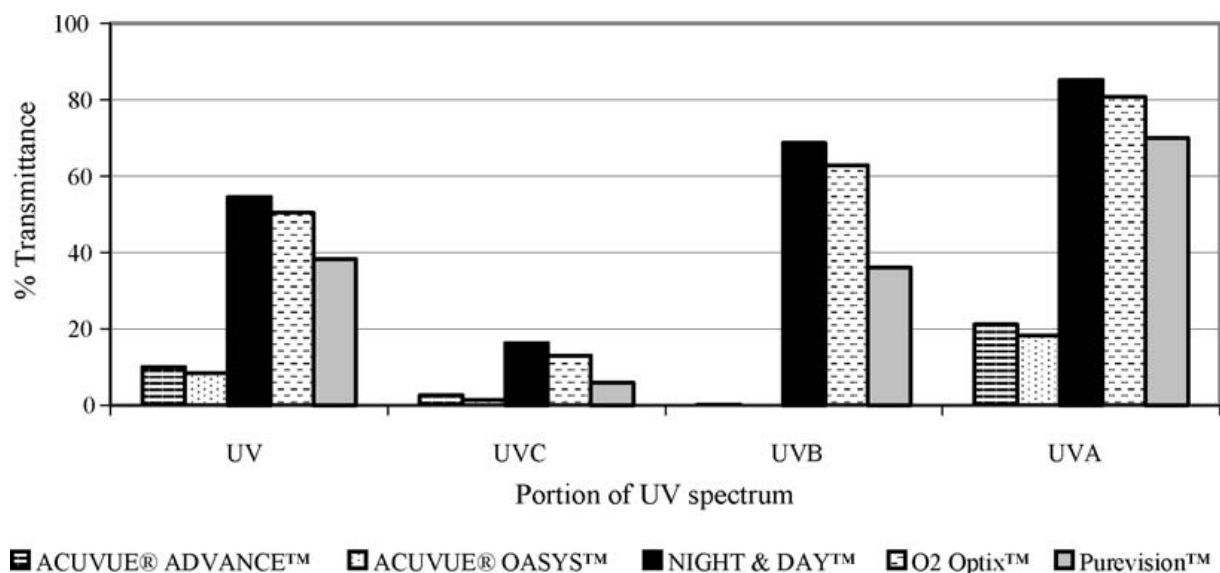


Fig.4.5.6: Totale trasmittanza di raggi ultravioletti (UVA UVB e UVC) di alcune lenti in silicone idrogel.

Le lenti a contatto morbide servono però unicamente a proteggere la superficie corneale e il limbo. Questo significa che le altre strutture anteriori oculari come la congiuntiva e le palpebre rimangono esposti ai danni potenziali causati dai raggi UV; per questo l'uso di occhiali da sole è comunque raccomandato in ambienti ricchi di raggi UV.

Le lenti a contatto morbide con il filtro UV devono pertanto essere raccomandate a tutti i portatori.

5 STATISTICHE D'USO E PREVISIONI FUTURE^{[33],[72],[28],[74],[75],[76],[77]}

Lo spostamento in 9 anni nel mercato mondiale delle lenti a contatto morbide, da una supremazia assoluta delle lenti idrogel alla fine del 20° secolo, alla situazione nel 2008 quando una percentuale significativa delle lenti morbide erano fabbricate con materiali in silicone idrogel, è notevole. L'entità di questo cambiamento è probabilmente simile al passaggio dalla prescrizione di lenti rigide in PMMA a quella di lenti morbide in idrogel negli anni '70: una vera rivoluzione.

Un'introduzione di successo nel mercato di qualsiasi prodotto nuovo o migliorato dipenderà da una serie di fattori quali la disponibilità e il costo, e la fiducia che i professionisti hanno nei vantaggi del nuovo prodotto rispetto alle lenti già esistenti. Quest'ultimo fattore si riferisce a sua volta alla misura in cui i leader del settore delle lenti a contatto e gli "opinion leader" di questo campo sono in grado di convincere gli operatori dei benefici complessivi di questo nuovo tipo di lente.

Il successo della conversione di massa dell'uso di idrogel convenzionali a idrogel al silicone può proprio essere attribuita alla capacità dell'industria di lenti a contatto e degli opinion leader del settore di convincere gli operatori, in base a prove cliniche e di ricerca, a livello mondiale degli indubbi benefici per la salute di questi materiali. Il fatto che tutti i principali produttori di lenti a contatto abbiano iniziato la produzione di lenti in silicone idrogel, e ampliato la loro gamma di parametri, i tipi di prodotti progettati durante questo periodo, ha contribuito alla rapida diffusione di questa categoria di lenti.

Negli ultimi dieci anni circa i dati riguardanti l'uso delle lenti a contatto sono stati pubblicati da "The International Contact Lens Prescribing Survey Consortium", un gruppo di ricerca guidato dal Dr. Philip Morgan, Direttore dell' Eurolens Research (Manchester, Regno Unito).

In un recente studio Morgan et al hanno preso in esame le tendenze nella prescrizione di lenti a contatto in silicone idrogel in sette paesi (Australia, Canada, Giappone, Paesi Bassi, Norvegia, Regno Unito e Stati Uniti) tra il 2000 e il 2008. I risultati (Fig.5.1) hanno rivelato che si è verificato un aumento sostanziale nell'impiego di lenti a contatto in silicone idrogel nei paesi esaminati, in proporzione a tutte le lenti morbide prescritte, nel periodo d'indagine. In questo lasso di tempo (che inizia l'anno dopo la loro introduzione sul mercato)

le prescrizioni di lenti in silicone idrogel sono aumentate di media dal 4% al 36% rispetto a tutte le prescrizioni di lenti a contatto morbide.

Tra i paesi esaminati, l'Australia riporta costantemente i massimi livelli di inserimento di lenti in silicone con un picco del 65% nel 2007, mentre in Giappone l'introduzione delle lenti in silicone idrogel nel mercato è stata leggermente ritardata, e con il tasso di impiego più basso rispetto agli altri paesi. Il motivo per cui l'Australia ha il più alto tasso globale di diffusione delle lenti in silicone idrogel è da attribuire probabilmente a due fattori. In primo luogo al fatto che gran parte delle ricerche cliniche inizialmente intraprese nello sviluppo delle lenti in silicone idrogel è stato condotto in Australia, e quindi pubblicazioni e seminari successivi hanno creato un notevole interesse verso questo nuovo prodotto tra i professionisti del settore. L'altro fattore è rappresentato dal fatto che la prima ondata di lenti in silicone idrogel introdotta nel mercato nel 1999 è stata promossa per l'uso prolungato, e i professionisti australiani potrebbero essere stati più ricettivi a questa modalità che le loro controparti internazionali. Rigorosi vincoli normativi e conseguenti ritardi nelle approvazioni sono stati invece i motivi principali per l'introduzione tardiva delle lenti in silicone idrogel sul mercato giapponese. La riluttanza dei professionisti delle lenti a contatto in Giappone nel prescrivere lenti mensili ha probabilmente contribuito al lento tasso iniziale di acquisizione delle lenti in silicone idrogel. L'introduzione sul mercato giapponese di lenti in silicone idrogel con sostituzione quindicinale nel 2007 ha coinciso con un forte aumento nella prescrizione di lenti in silicone idrogel tra il 2007 (5% di tutte le lenti morbide prescritte) e 2008 (20%). La grande quantità invece delle lenti in silicone idrogel a sostituzione mensile negli altri mercati indagati (per esempio negli Stati Uniti nel 2007 le prescrizioni di lenti a contatto in silicone idrogel erano salite al 46%) riflette essenzialmente la quota maggioritaria di mercato dei produttori che raccomandavano le lenti a sostituzione mensile.

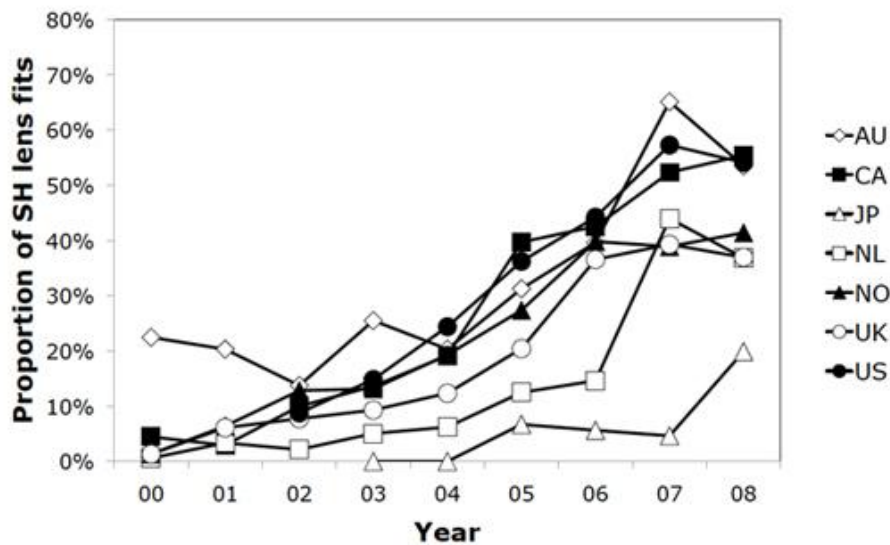


Fig. 5.1: Aumento delle prescrizioni di lenti a contatto in silicone idrogel tra il 2000 e il 2008 nei sette paesi coinvolti nello studio.

Per quanto riguarda le tipologie di portatori non si sono riscontrate sostanziali differenze tra idrogel convenzionali e idrogel al silicone (l'età e il sesso degli utenti erano all'incirca gli stessi).

Guardando anche i risultati di un altro sondaggio pubblicato dall'equipe di Morgan all'inizio del 2010, è evidente che esiste una grande disparità tra i paesi partecipanti per quanto riguarda l'utilizzo di lenti a contatto in idrogel in generale e in particolare in idrogel al silicone. Dei 28 paesi coinvolti in questa indagine di Morgan ne compaiono sei dove le lenti rigide rappresentano ancora oltre il 10%, arrivando persino al 23% in Paesi Bassi e Italia (Fig.5.2).

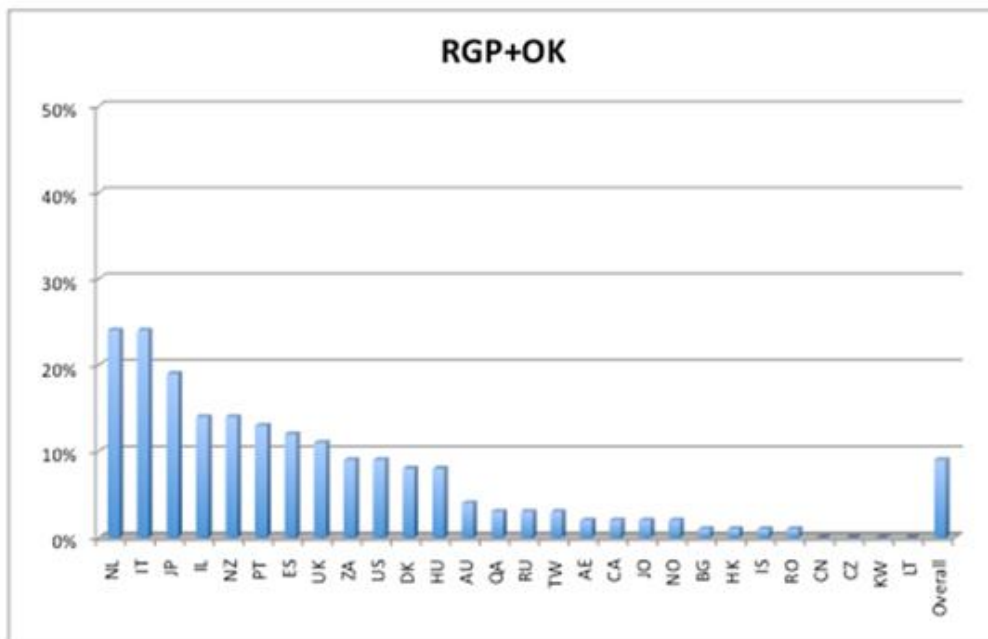


Fig.5.2: Percentuale di prescrizioni di lenti rigide rispetto al totale di prescrizioni di lenti a contatto nel 2009 nei 28 paesi coinvolti nello studio.

Nella maggioranza dei paesi le lenti a contatto morbide predominano; questo non sorprende molto in quanto la varietà di tipologie di lenti a contatto morbide è molto ampia: lenti per uso prolungato, lenti usa e getta, lenti per uso giornaliero sia in idrogel convenzionali sia in silicone idrogel (Fig.5.3). Solo cinque paesi di quelli coinvolti nello studio (Belgio, Canada, Repubblica Ceca, Nuova Zelanda e Stati Uniti) prescrivono la maggior parte delle loro lenti a contatto morbide (oltre il 50%) in silicone idrogel. Il numero di paesi con un elevato utilizzo di lenti in silicone idrogel sarebbe probabilmente superiore (arriverebbe a 14) se si aumentasse la reperibilità delle lenti giornaliere usa e getta in silicone idrogel in alcuni paesi; in Taiwan, Qatar, Danimarca, Hong Kong, Kuwait le lenti a contatto morbide usa e getta giornaliere prescritte sono oltre il 40%. Inoltre, quando le percentuali di prescrizione sono viste dal punto di vista delle categorie di materiale (idrogel ad alto, medio, basso contenuto d'acqua e idrogel al silicone) per la prima volta si è riscontrato che gli idrogel al silicone sono i materiali più indicati nelle nuove prescrizioni (Fig.5.4).

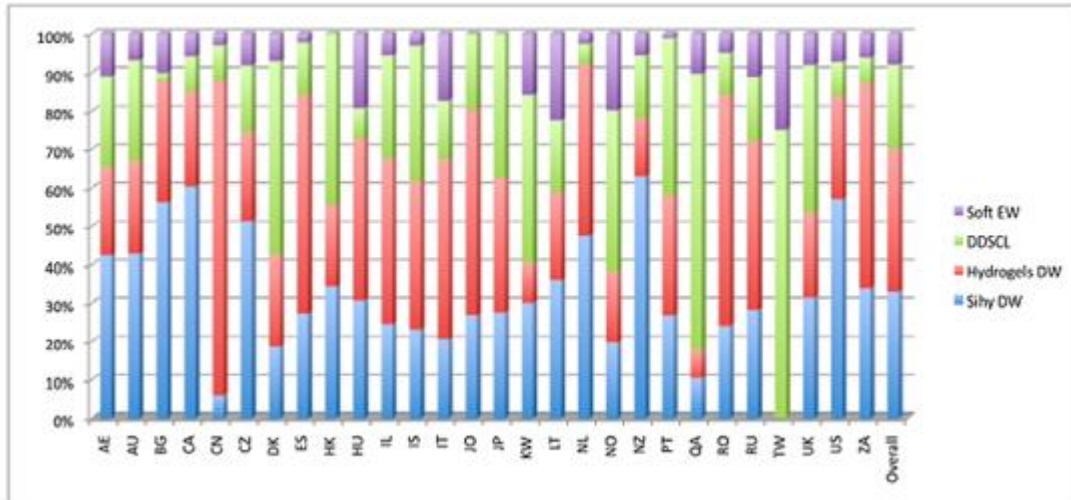


Fig.5.3: Percentuale di prescrizioni per le lenti morbide (Soft EW: ad uso prolungato; DDSCL: usa e getta; Hydrogels DW: per uso giornaliero in idrogel convenzionali; SiHy DW: per uso giornaliero in silicone idrogel).

Originariamente, le lenti in silicone idrogel erano state fabbricate e commercializzate unicamente per l'uso prolungato, il quale è stato però molto rapidamente affiancato dall'uso quotidiano. La tendenza ad allontanarsi dall'uso prolungato continua ancora oggi e nel 2009 esso rappresentava solo l'8% (in media) di tutte le prescrizioni per i paesi presi in esame, da un minimo di zero fino a raggiungere il 29% in Lituania e il 24% in Norvegia. Delle lenti prescritte per l'uso prolungato, quelle in idrogel al silicone rappresentano l'84%; l'Italia (26%) e il Giappone (19%) rappresentano i paesi con le percentuali minori.

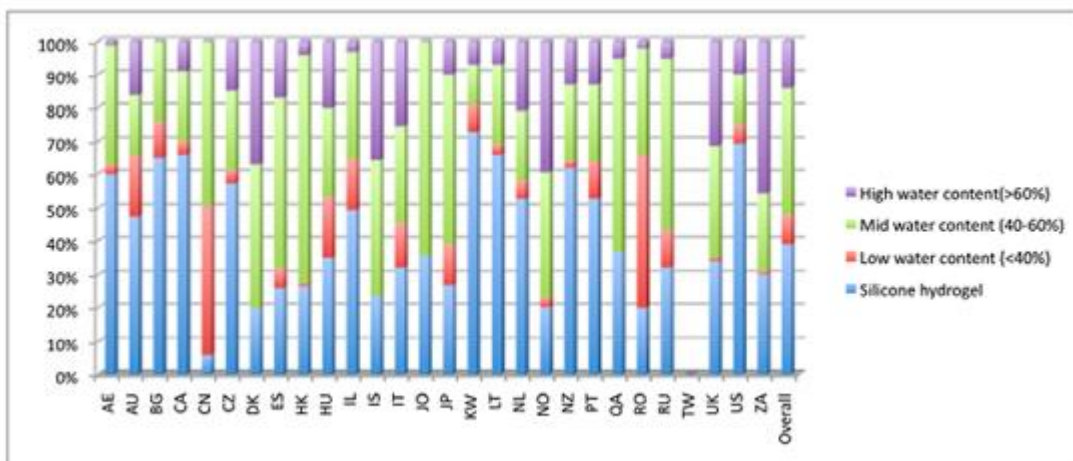


Fig.5.4: percentuale di prescrizioni per lenti morbide, suddivise per tipi di materiale.

In conclusione è quindi possibile dire che le lenti in silicone idrogel hanno rapidamente guadagnato quote di mercato negli ultimi dieci anni. Forse un fattore chiave che ha limitato il tasso di incremento di utilizzo di lenti in silicone idrogel è la continua popolarità delle lenti giornaliere riutilizzabili che fino al 2007 erano disponibili solo in idrogel convenzionali. Ma il fatto che sempre più produttori stiano introducendo nel mercato lenti in silicone idrogel usa e getta, e che si stia componendo una vasta gamma di tipi di lenti in silicone idrogel (comprese quelle realizzate su misura), è probabile che il loro tasso di utilizzo accelererà ancora di più. Dato che ad oggi rappresentano circa il 70% delle lenti morbide usa e getta prescritte, è possibile che in tempi molto brevi le lenti in silicone idrogel costituirà finalmente la maggioranza di tutte le lenti a contatto prescritte nel mondo.

BIBLIOGRAFIA

[1]www.appiotti.it

[2]www.centroculus.it

[3]www.vedo.net

[4]www.ofthalmologiuniversitari.it

[5]www.my-personaltrainer.it

[6]www.studiooculisticoemanuelli.com

[7]www.lentiacontattoonline.it

[8]www.ovilens.com

[9]www.lentiacontatto.info

[10]www.iapb.it

[11]www.otticoweb.it

[12]www.lenteacontatto.it

[13]Chiellini E, Università di Pisa. Dispense delle lezioni 2010, BiomatBiochip3.

[14]Guillon M, Maissa C. Use of silicone hydrogel material for daily wear. Contact Lens & Anterior Eye 2007; 30:5–10

[15]Lakkis C, Vincent S. Clinical Investigation of Asmofilcon A Silicone Hydrogel Lenses. Optometry and Vision Science 2009; 86,4

[16]www.siliconehydrogels.org

[17]Snyder C. Silicone Hydrogel Lenses: Q&A with Bausch & Lomb and CIBA Vision. Elsevier Science 2000;27

[18]Martin R, De Juan V, Rodriguez G, Martin S, Fonseca S. Initial comfort of lotrafilcon A silicone hydrogel contact lenses versus etafilcon A contact lenses for extended wear. *Contact Lens & Anterior Eye* 2007; 30:23–28

[19]www.eyesweb.com

[20] Steffen RB, Schnider CM. A next-generation silicone hydrogel lens for daily wear: Material properties. *Optician*, 2004; 227, 5954:23-25

[21]French K. Le performance cliniche di galyfilcon A. *Professional Optometry* 2010

[22]www.soeo.it

[23]Young G, Riley CM, Chalmers RL, Hunt C. Hydrogel lens comfort in challenging environments and the effect of refitting with SiH lenses. *Optometry & Vision Science*, 2007; 84(4): 302-8

[24]www.uweb.engr.washington.edu

[25]Carnt N. 3rd Generation Silicone Hydrogel Lenses. *Silicone Hydrogels* 2008

[26]Brennan NA, Coles MLC, Connor HRM, McIlroy RG. A 12-month prospective clinical trial of comfilcon A silicone-hydrogel contact lenses worn on a 30-day continuous wear basis. *Contact Lens & Anterior Eye* 2007; 30:108–118

[27]Jones L. Comfilcon A: A New Silicone Hydrogel Material. *Contact Lens Spectrum* 2007

[28]Griffiths H. La nuova lente giornaliera in silicone hydrogel. *Professional Optometry* 2010

[29]Jones L, Woods C. Un occhio sulle prime LaC in silicone hydrogel monouso giornaliere del mondo. *Professional Optometry* 2009

[30]www.assottica.it

[31]Stauffer P, Davis J, Shows A, Ketelson H, Senchyna M. Characterization of a Multi-Purpose Lens Solution Designed for Silicone Hydrogel Materials. *Optometry* 2010; 81, 6:274

[32]Griffiths H. Clinical performance of a preservative-free multipurpose solution with two SiH lenses. Contact Lens Monthly Optician 2007; 14-18

[33] Keir N, Woods C, Dumbleton K, Jones L. Clinical performance of different care systems with silicone hydrogel contact lenses. Contact Lens & Anterior Eye 2010; 33:189–195

[34]Amos C. A clinical comparison of two soft lens care systems used with silicone hydrogel contact lenses. Optician 2004; 227:16–20

[35]Jones L. Understanding the Link Between Wettability And Lens Comfort Learn why a wettable surface is a comfortable surface and how the latest generation of silicone hydrogels measures up. Contact Lens Spectrum 2007

[36]www.contattologia.it

[37]Marian B, Sally M. Multipurpose Solution Use with Silicone Hydrogel Contact Lenses. Contact Lens Spectrum 2007

[38]Morgan P, Dobson C. Proteine del film lacrimale, lenti a contatto morbide e soluzioni. Professional Optometry 2010

[39]Santodomingo-Rubido J, Barrado-Navascués E, Rubido-Crespo MJ, Sugimoto K, Sawano T. Compatibility of two new silicone hydrogel contact lenses with three soft contact lens multipurpose solutions. Ophthalmic and Physiological Optics 2008; 28,4:373-81

[40]www.staininggrid.com

[41]Dumbleton K. Adverse events with silicone hydrogel continuous wear. Contact Lens & Anterior Eye 2002; 25,137–146

[42]Jones L, Woods C. Compromises' End? The introduction of a silicone hydrogel daily disposable lens. Silicone Hydrogels 2008

[43]Sala F. Lenti Silicone Idrogel: Nuove opportunità applicative. Professional Optometry 2008; 22-33

[44] www.visus.altervista.org

- [45] Sorbara L, Jones L, Williams-Lyn D. Contact lens induced papillary conjunctivitis with silicone hydrogel lenses. *Contact Lens & Anterior Eye* 2009; 32:93–96
- [46] Beattie T, Tomlinson A, McFadyen A. Attachment of *Acanthamoeba* to First- and Second-Generation Silicone Hydrogel Contact Lenses. *American Academy of Ophthalmology*, 2006; 113:117–125
- [47] Willcox MD, Carnt N, Diec J, Naduvilath T, Evans V, Stapleton F, Iskandar S, Harmis N, De La Jara PL, Holden BA. Contact Lens Case Contamination During Daily Wear of Silicone Hydrogels. *Optometry & Vision Science* 2010; 87, 7:456-64
- [48] Bruinsma GM, Rustema-Abbing M, De Vries J, Stegenga B, Van Der Mei HC, Van Der Linden ML, Hooymans JMM, Busscher HJ. Influence of Wear and Overwear on Surface Properties of Etafilcon A Contact Lenses and Adhesion of *Pseudomonas Aeruginosa*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2002; 43, 12:3646-3653
- [49] Katsoulos C, Karageorgiadis L, Vasileiou N, Mousafeiropoulos T, Asimellis G. Customized hydrogel contact lenses for keratoconus incorporating correction for vertical coma aberration. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2009; 29:321–329
- [50] Beattie T, Tomlinson A, McFadyen AK, Seal DV, Grimason AM. Enhanced Attachment of *Acanthamoeba* to Extended-wear Silicone Hydrogel Contact Lenses A. *Ophthalmology* 2003; 110, 4:765-771
- [51] Pucker AD, Nichols JJ. Impact of a rinse step on protein removal from silicone hydrogel contact lenses. *Optometry & Vision Science* 2009; 86, 8:943–947
- [52] Selan L, Palma S, Scoarughi G, Papa R, Veeh R, Di Clemente D, Artini M. Phosphorylcholine Impairs Susceptibility to Biofilm Formation of Hydrogel Contact Lenses. *Elsevier Science* 2009; 147, 1:134-139
- [53] Borazjani RN, Levy B, Ahearn DG. Relative primary adhesion of *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* and *Staphylococcus aureus* to HEMA-type contact lenses and an extended wear silicone hydrogel contact lens of high oxygen permeability. *Contact Lens & Anterior Eye* 2004; 27:3–8
- [54] Efron N, Morgan PB. Rethinking contact lens associated keratitis. *Clinical and Experimental Optometry* 2006; 89, 5:280–298

- [55]Schein OD, McNally JJ, Katz J, Chalmers RL, Tielsch JM, Alfonso E, Bullimore M, O'Day D, Shovlin J. The Incidence of Microbial Keratitis among Wearers of a 30-Day Silicone Hydrogel Extended-Wear Contact Lens. *American Academy of Ophthalmology* 2005; 112:2172–2179
- [56]Nilsson SE. Seven-day extended wear and 30-day continuous wear of high oxygen transmissibility soft silicone hydrogel contact lenses: a randomized 1-year study of 504 patients. *CLAO J* 2001; 27:125–36
- [57]Morgan PB, Efron N, Hill EA. Incidence of keratitis of varying severity among contact lens wearers. *British Journal of Ophthalmology* 2005; 89:430–6
- [58]Holden BA, Sweeney DF, Sankaridurg PR, Carnt N, Edwards K, Stretton S, Stapleton F. Microbial keratitis and vision loss with contact lenses. *Eye Contact Lens* 2003; 29:131–4
- [59]Michaud L, Giasson CJ. Overwear of contact lenses: increased severity of clinical signs as a function of protein adsorption. *Optometry & Vision Science* 2002; 79:184–192
- [60]McArthur SL, McLean KM, St. John HAW, Griesser HJ. XPS and surface-MALDI-MS characterization of worn HEMA-based contact lenses. *Biomaterials* 2001; 22:3295–3304
- [61] Emch AJ, Nichols JJ. Proteins Identified From Care Solution Extractions of Silicone Hydrogels. *Optometry & Vision Science* 2009; 86, 2:123-31
- [62]Zhao Z, Carnt NA, Aliwarga Y, Wei X, Naduvilath T, Garrett Q, Korth J, Willcox MDP. Care Regimen and Lens Material Influence on Silicone Hydrogel Contact Lens Deposition. *Optometry and Vision Science* 2009; 86, 3
- [63] Zhao Z, Carnt NA, Aliwarga Y, Wei X, Garrett Q, Korth J, Willcox MDP. Proteomic analysis of protein deposits on worn daily wear silicone hydrogel contact lenses. *Molecular Vision* 2008; 14:2016-2024
- [64] Subbaraman LN, Woods J, Teichroeb JH, Jones L. Protein Deposition on a Lathe-Cut Silicone Hydrogel Contact Lens Material. *Optometry and Vision Science* 2009. 86, 3: 244–250

[65] Atypical manifestation of upper lid margin staining in silicone hydrogel lens wearers with symptoms of dry eye. Varikooty J, Srinivasan S, Jones L. *Contact Lens & Anterior Eye* 2008; 31:44–46

[66] Carnt N, Jalbert I, Stretton S, Naduvilath T, Papas E. Solution toxicity in soft contact lens daily wear is associated with corneal inflammation. *Optometry & Vision Science* 2007; 84, 4:309-15

[67] Corneal shape changes induced by first and second generation silicone hydrogel contact lenses in daily wear di Alba-Bueno F, Beltran-Masgoret A, Sanjuan C, Biarnés M, Marín J. *Contact Lens & Anterior Eye* 2009; 32:88–92

[68] Cardona G, Saona-Santos CL. Corneal thinning associated with recurrent microbial keratitis resulting from 7-day extended wear of low Dk hydrogel contact lenses: A case report. *Contact Lens & Anterior Eye* 2010; 33:30–32

[69] González-Méijome JM, González-Pérez J, Cervinõ A, Yebra-Pimentel E, Parafita MA. Changes in corneal structure with continuous wear of high-Dk soft contact lenses: a pilot study. *Optometry & Vision Science* 2003; 80:440–6

[70] Donshik P, Long B, Dillehay SM, Bergenske P, Barr JT, Secor G. Inflammatory and mechanical complications associated with 3 years of up to 30 nights of continuous wear of lotrafilcon A silicone hydrogel lenses. *Eye Contact Lens* 2007; 33:191–5

[71] Changes in UV-Visible Transmittance of Silicone-Hydrogel Contact Lenses Induced by Wear. Lira M, dos Santos Castanheira EM, Santos L, Azeredo G, Yebra-Pimentel E, Real Oliveira E. *Optometry and Vision Science* 2009; 86,4:332-339

[72] DeLoss KS, Walsh JE, Bergmanson JPC. Current silicone hydrogel UVR blocking lenses and their associated protection factors. *Contact Lens & Anterior Eye* 2010; 33:136–140

[73] Moore L, Ferreira JT. Ultraviolet (UV) transmittance characteristics of daily disposable and silicone hydrogel contact lenses. *Contact Lens & Anterior Eye* 2006; 29:115–122

[74] Efron N, Morgan PB. Trends in the use of silicone hydrogel contact lenses for daily wear. *Contact Lens & Anterior Eye* 2008; 31:242–243

[75]Woods C, Morgan P. Market Utilization of silicone Hycrogel Lenses up to 2010. Silicone Hydrogels 2010

[76]Morgan PB, Woods CA, Tranoudis Y, Helland M, Efron N, Knajian R, Grupcheva CN, Jones D, Tan KO, Pesinova A, Ravn O, Santodomingo J, Vodnyanszky E, Erdinest N, Hreinsson HI, Montani G, Itoi M, Bendoriene J, van der Worp E, Hsiao JC, Phillips G, Gonzalez-Meijome JM, Radu S, Belousov V, and Nichols J. International Contact Lens Prescribing in 2009. Contact Lens Spectrum 2010; 24(2): 30-36.

[77]Morgan PB, Efron N, Helland M, Itoi M, Jones D, Nichols JJ, van der Worp E, Woods C. Twenty first century trends in silicone hydrogel contact lens fitting: An international perspective. Contact Lens & Anterior Eye 2010; 33:196–198

