



UNIVERSITA' degli STUDI di TORINO

Scuola di Scienze della Natura

Corso di Laurea in Ottica ed Optometria

REVISIONE DELLA SICUREZZA CON L'USO DI LENTI A CONTATTO

Angela Di Salvatore

Relatori

Prof. Marina Serio

Prof. Silvia Di Benedetto

Correlatori:

Prof. Mauro Frisani

Revisione della sicurezza con l'uso di Lenti a contatto.

Angela Di Salvatore

Corso Di Laurea in Ottica e Optometria, Università degli Studi di Torino

Abstract—L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di studiare la letteratura degli ultimi anni relativa alla risposta fisiologica all'applicazione di Lenti a contatto (Lac) e al rischio di contrarre una cheratite microbica (MK) associato. L'interruzione e/o l'abbandono dell'uso delle Lac come risultato del discomfort e della secchezza oculare è estremamente comune; studi recenti hanno riportato un'incidenza compresa tra il 12% e il 51%. Il comfort cambia durante la giornata in funzione delle ore di applicazione piuttosto che del materiale ed una sostituzione più frequente di Lac può apportare un miglioramento della sensazione di discomfort e segni clinici di sofferenza del segmento anteriore.

I dati in letteratura, anche se considerati generici poiché non relativi a tutti i fattori di rischio associati, riportano che su 10000 portatori annui, l'uso quotidiano di Lac morbide comporta un rischio di cheratite microbica di 3,6 volte più alto rispetto alle Lac Rgp (95%). Inoltre il rischio relativo di presunta MK per l'uso continuo di lenti a contatto morbide è 21 volte più alto (95%) rispetto all'uso diurno. I principali fattori di rischio di contrarre un'infezione microbica sono: porto notturno, scarsa igiene, scarsa disinfezione delle Lac e del portalenti, fumo, condizione socio economica.

Abstract— The objective of this paper was to study the literature in recent years regarding the physiological response to contact lens (Lac) application and in associated risk of contracting microbial keratitis (KM). Discontinuation and/or cessation of Lac use as a result of discomfort and dry eye is extremely common; recent studies have reported an incidence of 12% to 51%. Comfort changes throughout the day as a function of the hours of application rather than the material, and more frequent replacement of Lac may provide an improvement in the sensation of discomfort and clinical signs of anterior segment distress.

The data in the literature, even if considered generic because they do not cover all the associated risk factors, report that out of 10,000 wearers per year, the daily use of soft Lacs involves a risk of microbial keratitis 3.6 times higher than that of Rgp Lacs (95%). In addition, the relative risk of presumed MK for continuous soft contact lens wear is 21 times higher (95%) than for daytime wear. The main risk factors for acquiring a microbial infection are: overnight wear, poor hygiene, poor Lac and lens holder disinfection, smoking, and socioeconomic status.

Index Terms —contact lenses, safety, physiology, comfort

1. INTRODUZIONE

L'uso delle lenti a contatto (Lac) rappresenta una valida alternativa agli occhiali per correggere un difetto refrattivo. L'interesse e il desiderio di portare le Lac è in netto aumento negli ultimi anni, come si evince dal numero di nuovi portatori in questa categoria di correzione refrattiva. Le Lac sono diventate uno dei dispositivi medici più utilizzati sul mercato ed è stato stimato che ci sono più di 140 milioni di individui in tutto il mondo che le indossano, ben 45 solo negli Stati Uniti [Stapleton et al, 2007; Cope et al, 2018]. Tra le cause che possono giustificare questi numeri costantemente in crescita, abbiamo, oltre all'utilizzo richiesto in eventuali casi clinici (anisometropie, afachie, astigmatismi irregolari, nistagno, strabismo), anche le esigenze del portatore poiché sono molte le attività per cui si preferisce l'uso delle Lac agli occhiali (tempo libero, sport, lavoro, estetica e cosmesi). Oggi quasi tutti i soggetti, anche quelli presbiti, hanno a disposizione Lac per compensare i differenti difetti visivi, data l'espansione negli ultimi anni di disponibilità di poteri, parametri costruttivi e grazie al miglioramento delle caratteristiche dei materiali utilizzati. [Lievens et al, 2017].

Tuttavia è noto che le Lac possano indurre effetti metabolici, meccanici e tossici sulla superficie oculare. Gli effetti metabolici

sono legati alla trasmissibilità all'ossigeno (DK/t) del materiale utilizzato per la produzione; gli effetti meccanici sulla cornea e sulla congiuntiva dipendono invece dal design e da caratteristiche tecniche delle Lac; infine la tossicità della Lac potrebbe derivare dalla capacità di queste nell'assorbire sostanze dannose presenti nelle soluzioni di manutenzione che potrebbero scatenare reazioni avverse una volta a contatto con la superficie oculare. [Sapkota et al, 2018]

Nonostante il netto miglioramento delle caratteristiche dei materiali utilizzati per la progettazione e la produzione delle attuali Lac nel corso degli ultimi decenni, la sfida principale per i portatori, per i professionisti e per i produttori rimane la riduzione del discomfort legato alle Lac (CLD) che è causa principale di "drop out". [Ruiz-Alcoce et al, 2018].

Lo scopo di questo lavoro è quello di esaminare la risposta fisiologica e la sicurezza delle Lac, sulla base delle pubblicazioni scientifiche degli ultimi 10 anni.

1.1 RISPOSTA FISIOLOGICA

Ogni qual volta viene applicata una Lac è inevitabile l'interazione con le strutture principali della superficie oculare quali film lacrimale, cornea, congiuntiva e palpebre. Queste strutture concorrono insieme a proteggere la superficie della cornea, che è la

parte dell'organo della visione più esposta a fattori ambientali quali vento, aria condizionata, fumo, bassa umidità, che possono svolgere un'azione tossica diretta sull'epitelio corneo-congiuntivale o indiretta tramite risposta immunitaria e conseguente cascata infiammatoria. Le diverse strutture che compongono la superficie oculare rispondono a queste condizioni con modifiche correttive che, se non idonee a compensare le alterazioni subite, possono portare ad una condizione di sofferenza con insorgenza di sintomi di discomfort oculare. [Contattologia medica SOI; 2003]

“Il discomfort da lenti a contatto (CLD) è una condizione caratterizzata da sensazioni oculari avverse episodiche o persistenti legate all'uso delle lenti con o senza disturbi visivi, risultanti da ridotta compatibilità tra la lente a contatto e l'ambiente oculare; questo fastidio può portare a una riduzione del tempo di utilizzo fino all'interruzione dell'uso delle Lac.” Questa è la definizione del discomfort legato all'uso di Lac fornita dal TFOS Tear Film & Ocular Surface Society nel 2013.

Nel contesto clinico, il disagio percepito a fine giornata è importante ed è uno dei disturbi più comuni associati all'interruzione dell'uso delle lenti a contatto. La condizione di CLD può verificarsi con qualsiasi tipo di materiale, di design e di modalità di utilizzo; tuttavia, è riportata più spesso in combinazione con Lac morbide (convenzionali e in silicone idrogel), in quanto costituiscono la maggior parte del mercato attuale. La sensazione oculare legata al CLD è l'aumentata percezione della lente a contatto sulla superficie oculare con sintomi di secchezza e irritazione.

Argomento ampiamente approfondito è anche il tempo di utilizzo delle Lac idoneo a limitare il discomfort a fine giornata. Il tempo di utilizzo totale è riferito al tempo che intercorre dal momento in cui la lente a contatto viene indossata a quando viene rimossa. Il tempo totale di applicazione di una Lac non sempre corrisponde al tempo di porto confortevole e questo dato può essere utilizzato clinicamente per prevedere il successo o l'insuccesso dell'uso delle Lac e per valutare la qualità del tempo di porto. (Figura 1)

Il CLD può causare disagio e sensazioni oculari non confortevoli ma anche segni fisici, tra cui, iperemia congiuntivale, alterazioni delle ghiandole di Meibomio e staining corneale o congiuntivale che richiedono l'immediata rimozione delle Lac. [Nichols et al, 2013].

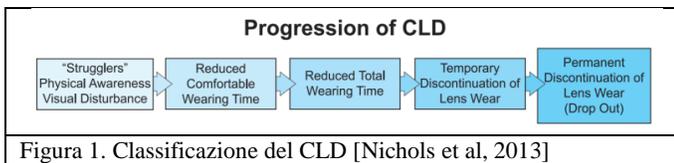


Figura 1. Classificazione del CLD [Nichols et al, 2013]

Una volta inserita sulla superficie oculare, la Lac viene immersa nel film lacrimale e continuamente idratata. È importante quantificare la capacità di una superficie a bagnarsi quando viene a contatto con un liquido; è necessario quindi calcolare l'angolo di contatto e definire così la bagnabilità della superficie stessa. Per una goccia di liquido appoggiata su un substrato solido ci sono tre fasi diverse e tre tensioni superficiali diverse da considerare: solido-liquido, liquido-gas e solido-gas. L'angolo di contatto (θ) è definito dall'angolo tra la base della goccia liquida e la sua superficie di contatto con l'aria (Figura 2) e dipende dalle tensioni di interfaccia solido-liquido, liquido-aria e solido-aria. L'effetto della fase di vapore sull'energia

superficiale del liquido e solido, quando sono esposti all'aria, è trascurabile. Invece il coinvolgimento molecolare della fase solida e liquida è importante in quanto determina la tensione di interfaccia tra di loro. All'equilibrio queste forze possono essere espresse dall'equazione di Young:

$$\gamma_{SV} - \gamma_{SL} = \gamma_{LV} \cos\theta$$

dove i pedici indicano l'interfase considerata e θ l'angolo di contatto.

La bagnabilità è la capacità di una superficie a bagnarsi, ossia la tendenza di un liquido a diffondersi su una superficie, usualmente solida, per raggiungere l'equilibrio aumentando l'area di interfaccia tra liquido e solido che può essere definita tramite l'angolo di contatto. Un angolo di contatto di 0° indica una completa bagnabilità del liquido sulla superficie solida, se minore di 90° indica una bagnabilità parziale, se tra 90° e 180° indica una parziale non bagnabilità e un angolo di 180° indica una completa non bagnabilità.

Idealmente una lente a contatto dovrebbe essere bagnata dalle lacrime. La bagnabilità di superficie di una lente è una proprietà importante, ma è solo uno dei molti fattori che dovrebbero essere considerati quando si analizzano le proprietà della superficie. Si deve inoltre considerare che le lacrime e l'acqua hanno proprietà diverse pertanto usare l'acqua come sonda nell'analisi dell'angolo di contatto fornisce risultati diversi da quelli che si ottengono con il liquido lacrimale in vivo. In ogni modo le misurazioni dell'angolo di contatto su un materiale esposto all'aria sono sufficienti per caratterizzare le proprietà di superficie delle lenti a contatto convenzionali. [Campbell et al, 2013].

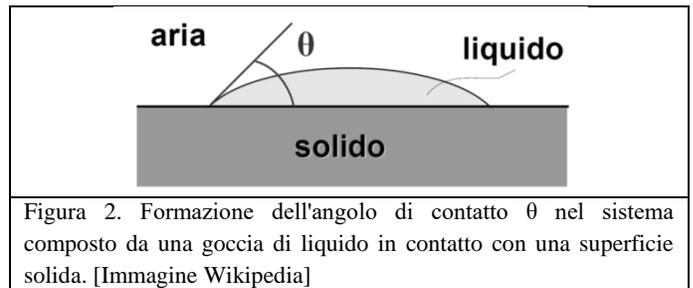


Figura 2. Formazione dell'angolo di contatto θ nel sistema composto da una goccia di liquido in contatto con una superficie solida. [Immagine Wikipedia]

La presenza di una Lac scinde in due porzioni il film lacrimale: un menisco pre-lente che ricopre la superficie anteriore della Lac ed un menisco post-lente a contatto anteriormente con la superficie posteriore della Lac e posteriormente con la cornea. Il menisco pre-lente è poco stabile ed esposto facilmente ad evaporazione perché formato prettamente dallo strato lipidico del film lacrimale. Il menisco post-lente, essendo formato dallo strato acquoso e mucoso delle lacrime è più stabile essendo anche in contatto con il complesso glicocalice-mucine dell'epitelio corneale. Con uno spessore di circa due micron, il film lacrimale pre-lente è più sottile di quello pre-corneale di circa un micron, predisponendo probabilmente il liquido lacrimale a una più rapida destabilizzazione. La Lac quindi può influenzare le caratteristiche biochimiche e biofisiche del film lacrimale e può ridurne la stabilità. Ne consegue che le sensazioni di secchezza oculare e

sintomi di disagio si verificano comunemente nei portatori di lenti a contatto. [Downie et al, 2017].

1.2 SICUREZZA DELLE LAC

L'ammiccamento palpebrale permette il rinnovamento continuo del film lacrimale sulla superficie delle Lac. Un'elevata evaporazione lacrimale potrebbe causare alterazioni delle proprietà meccaniche e/o geometriche della lente (curvatura, deformazione, modulo di Young) con conseguente sfregamento anteriormente tra la Lac e la congiuntiva tarsale e posteriormente tra la Lac e la cornea.

I segni di infiammazione conseguenti all'uso di Lac sono l'iperemia congiuntivale bulbare e l'iperemia limbare. L'iperemia congiuntivale bulbare è la risposta fisiologica della congiuntiva esposta ad agenti esterni come vento, polvere, riverbero, fumo, smog, affaticamento degli occhi, cosmetici e allergeni. La congiuntiva bulbare non è ricoperta dalle Lac ed è così esposta a fattori ambientali esterni ancora maggiori in presenza di una disfunzione lacrimale preesistente o indotta dalla lente stessa. [McMonnies, 2018].

L'iperemia limbare è invece sintomo di ridotto apporto di ossigeno alla cornea ed è stata identificata come uno dei fattori che facilitano lo sviluppo della neovascolarizzazione corneale. L'iperemia è quindi un fenomeno legato ad una risposta fisiologica quando i materiali utilizzati per la realizzazione delle Lac hanno una bassa trasmissibilità dell'ossigeno (Dk/t) oppure quando le condizioni applicative sono errate e creano ipossia. [Papas, 1998]

Altro segno di evidente contatto e sfregamento tra la Lac e la superficie oculare con conseguente lesione cellulare è lo staining corneale e congiuntivale. Le lenti a contatto possono influenzare l'integrità della superficie oculare manifestandosi in termini di danno superficiale fino ad arrivare agli strati più profondi. I tessuti corneali interessati sono meglio visualizzati previa instillazione di fluoresceina sodica. La fluoresceina solubile in soluzione salina viene instillata nell'occhio e, utilizzando un biomicroscopio con filtro di eccitazione blu cobalto ed un filtro di barriera giallo per migliorare il contrasto con il tessuto circostante non danneggiato, è possibile osservare le cellule corneali lese. La manifestazione clinica della colorazione corneale dipende così dal tipo di insulto tissutale; alcuni esempi sono la colorazione superficiale, l'abrasione, l'erosione e l'ulcerazione. [Fonn et al, 2010] Lo staining congiuntivale invece è meglio visualizzato con il verde di lissamina ed è spesso associato ad una eccessiva evaporazione delle lacrime dovuta alla presenza delle Lac con conseguenti sintomi da occhio secco. Entrambi gli staining sono classificati come insulti di tipo meccanico poiché rappresentano eventi avversi dovuti ad uno sfregamento tra due tessuti con conseguente perdita cellulare. Nello staining corneale c'è un rapporto tra superficie posteriore della Lac e la cornea; per lo staining congiuntivale il rapporto invece è tra congiuntiva bulbare e palpebre.

L'uso delle lenti a contatto può agire come veicolo per l'inoculazione microbica, portando a eventi patogeni che vanno da sottili lesioni epiteliali e infiltrazioni superficiali di antigeni e globuli bianchi alla più grave MK [Chao et al, 2017].

La genesi delle infezioni oculari nei portatori di Lac può essere ricondotta ad un duplice se non addirittura un molteplice effetto. Le

lenti possono infatti agire sia come fonte di microorganismi presenti sulla superficie stessa sia come agenti causali di alterazioni fisiopatologiche della superficie oculare e della cornea. È possibile così un'invasione ed una moltiplicazione microbica. La maggiore parte dei germi non sono in grado di superare un epitelio corneale integro ed è necessaria una lesione superficiale elementare perché possa avvenire l'iniziale legame tra tessuto ed agente patogeno.

I fattori di rischio legati ad eventi avversi associati all'uso delle lenti a contatto comprendono: età, pratiche igieniche, materiale delle lenti, modalità di utilizzo, uso continuo o notturno e durata dell'uso. I portatori di lenti a contatto sono quindi esposti al rischio di infezioni oculari, soprattutto quando non si praticano abitudini adeguate di uso, manutenzione e cura. I cinque segni cardinali dell'infiammazione (lievi e gravi) visibili clinicamente sulla superficie oculare sono: *rubor* (rossore), *calor* (calore), *tumore* (gonfiore), *functio laesa* (perdita di funzione) e *dolor* (dolore) [Efron, 2016].

Nel 2003 Sweeney et al hanno cercato di classificare le complicanze da Lac:

Complicanza clinicamente non significativa e asintomatica:

- Minuscoli infiltrati (0,2-0,4 mm) che non provocano segni e sintomi

Clinicamente significativa e sintomatica:

- Dolore e lacrimazione con rossore nella parte sclerale adiacente la cornea
- Escavazione epiteliale e infiltrazione fino alla parte anteriore dello stroma
- Infiltrati nella media ed estrema periferia corneale con o senza un interessamento epiteliale

Il quadro clinicamente più grave da evitare è la comparsa di diverse forme di Cheratite Microbica (MK). Questa infezione, che colpisce gli strati più profondi della cornea e causa una riduzione permanente dell'acuità visiva da 2/10 per almeno 3 mesi, comporta gravi conseguenze compromettendo la salute e la funzionalità oculare. Gli agenti patogeni che più frequentemente causano cheratiti microbiche sono *Pseudomonas aeruginosa* e *Acanthamoeba*. Lo *Pseudomonas aeruginosa* da origine ad infiltrati stromali rapidamente evolutivi associati ad un'abbondante secrezione mucopurulenta. La cheratite da *Acanthamoeba* si caratterizza per l'intensa sintomatologia soggettiva in cui spiccano la fotofobia, la sensazione di corpo estraneo e soprattutto il dolore ingravescente inizialmente non giustificato dai segni clinici. Poiché le lenti a contatto sono regolate dalla Food and Drug Administration (FDA) come dispositivi medici, le infezioni corneali legate alle lenti a contatto devono essere segnalate alla FDA come "un evento avverso". [Contattologia medica SOI, 2003]

2. METODO E RISULTATI

Lo scopo di questa review è analizzare la letteratura scientifica per la valutazione della risposta fisiologica e la sicurezza delle Lac sia morbide che rigide.

E' stata condotta una ricerca nel database PubMed con un range temporale che copre gli ultimi 10 anni utilizzando le seguenti parole chiave: lenti a contatto, sicurezza, fisiologia, comfort. In seguito la

ricerca è stata ampliata inserendo parole chiave più dettagliate: iperemia, cheratite microbica, neovascolarizzazione corneale, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Acanthamoeba*. Con queste impostazioni di ricerca sono state trovate 76 pubblicazioni. Dopo aver letto titolo e abstract, si è cercato di scegliere e studiare pubblicazioni che potessero fornire dati sperimentali documentati. Il campione di pubblicazioni selezionate è composto da 20 articoli, di cui 14 studi RCT sulle Lac morbide, 2 review sulle Lac morbide, 2 review sulle Lac Rgp (rigide gas permeabili) e Lac per ortocheratologia e 2 Review sulle Lac Sclerali.

3. DISCUSSIONE

3.1 Discomfort

Il discomfort da lenti a contatto (CLD) è una condizione caratterizzata da sensazioni oculari avverse episodiche o persistenti legate all'uso delle lenti con o senza disturbi visivi, risultanti da ridotta compatibilità tra la lente a contatto e l'ambiente oculare che può portare ad una riduzione del tempo di utilizzo fino all'interruzione dell'uso. La più grande sfida degli ultimi anni è stata quella di definire le cause di disagio nell'indossare Lac, particolarmente verso la fine della giornata, fattore che in molti casi ha portato all'interruzione dell'uso delle lenti a contatto da parte di un numero significativo di portatori. Identificare i fattori che influenzano il comfort è essenziale per sviluppo di una maggiore comprensione del successo dell'uso delle Lac.

E' fondamentale indagare su soggetti per cui la sintomatologia all'inizio di una applicazione di Lac e per tutto il tempo di porto sia ben percepita poiché la valutazione soggettiva di Comfort viene spesso indagata proponendo dei test Psicometrici. [Woods et al, 2016]. Per questo lavoro sono state considerate solo pubblicazioni che avessero ben distinto il campione in soggetti sintomatici ed asintomatici così da avere un quadro chiaro della condizione di comfort durante tutto il periodo di applicazione proposto.

In questa Review sono stati considerati cinque fattori legati all'applicazione di Lac in portatori sintomatici. Studiando la letteratura recente ed estrapolando articoli inerenti all'argomento scelto, come descritto nei metodi, ci si è chiesto se questi cinque elementi potessero giocare un ruolo significativo sulla riduzione del comfort a fine giornata. I risultati sono riportati in Tabella 1

Fattori che influenzano il discomfort oculare	
Materiale	Non significativo
Ore continuative di applicazione Lac	Significativo
Orario di inizio applicazione Lac	Non significativo
Frequenza di sostituzione Lac	Significativo
Trattamenti Superficiali	Significativo

Tabella 1: fattori legati all'uso delle Lac

3.1.1 Materiali delle Lac

Nello studio della letteratura si è ricercata l'influenza che possono avere differenti materiali sul comfort delle lenti a contatto a fine giornata. E' d'obbligo fare una distinzione tra i materiali utilizzati per costruire Lac morbide e Lac Rgp. Il materiale più largamente utilizzato nella storia delle Lac è l'Hydrogel con i suoi sottogruppi classificati a seconda della loro carica ionica e del loro contenuto d'acqua. Il Silicone Hydrogel è l'ultimo di una serie di materiali sviluppati per migliorare la permeabilità all'ossigeno e la bagnabilità delle lenti a contatto ed è stato inizialmente utilizzato per ridurre l'ipossia durante l'uso notturno poiché questo materiale ha la caratteristica di essere più permeabile all'ossigeno rispetto all'Hydrogel che dominava il mercato negli anni '90. Il Silicone Hydrogel è stato poi largamente diffuso anche per Lac ad uso diurno. La letteratura negli anni si è sempre confrontata in merito all'effettiva capacità di questo materiale di rendere più confortevole l'applicazione di una Lac durante tutta l'applicazione.

Uno studio controllato randomizzato condotto da Woods (2016) ha valutato i cambiamenti del comfort dopo una giornata di applicazione di due differenti Lac morbide: una Lac in Hydrogel e l'altra in Silicone Hydrogel (SiHy). Dopo aver selezionato 103 soggetti idonei allo studio, attraverso l'utilizzo di test psicometrici (questionario SESOD), il campione è stato diviso in 58 Sintomatici (29 portatori di Lac Hydrogel - 29 portatori di Lac SiHy e 45 Asintomatici (24 portatori di Lac Hydrogel - 21 portatori di Lac SiHy). L'applicazione proposta è stata di 8 ore al giorno per 12 mesi. Il questionario è stato compilato ad inizio applicazione e poi ogni 2h per un totale di 8h. Non è risultata alcuna differenza significativa sul comfort rispetto ai differenti materiali ($p > 0,05$) ma è stato rilevato che il comfort cambiava durante la giornata in funzione dei sintomi iniziali piuttosto che in funzione del materiale. [Woods et al, 2016]. Questo studio dimostra quindi l'importanza della sintomatologia iniziale sulla valutazione del comfort a fine giornata.

Anche Guillon [2013] afferma che il comfort non è legato al materiale Silicone Hydrogel e che non ci sono prove significative di miglioramento del comfort per l'uso quotidiano di lenti con questo materiale rispetto alle lenti in Hydrogel. I suoi risultati suggeriscono che la scelta del materiale è una preferenza del portatore e dell'operatore e la scelta del materiale è solo un elemento tra altri che potrebbe caratterizzare la sensazione di benessere a fine giornata. Tuttavia, per i soggetti a rischio di complicazioni legate all'ipossia, i materiali SiHy sono considerati più idonei e dovrebbero essere preferiti.

I materiali utilizzati per la costruzione delle Lac Rgp hanno subito nel tempo un'evoluzione significativa partendo dallo storico PMMA con permeabilità all'ossigeno nulla fino agli attuali polimeri con livelli di permeabilità molto più alti. Queste Lac sono utilizzate per correggere difetti refrattivi semplici oppure per trattare quadri clinici più complicati (astigmatismi irregolari, ectasie, alte refrazioni, post traumi ecc.), rappresentando a volte l'unica soluzione per ottenere un'acuità visiva sufficiente. L'applicazione di Lac Rgp è molto più invasiva rispetto alle lenti morbide poiché la rigidità del materiale causa una sensazione di corpo estraneo ed una lacrimazione riflessa automatica da parte della superficie oculare. Questa applicazione

prevede di conseguenza un periodo di adattamento soggettivo. Attualmente anche i trattamenti per ortokeratologia vengono effettuati con Lac costituite da materiali rigidi gas permeabili ma riducono la sensazione di corpo estraneo poiché l'applicazione è notturna e perché i diametri di costruzione di queste Lac sono maggiori quindi creano meno interazione con la palpebra e la congiuntiva bulbare. Si differenziano inoltre le Lac sclerali che per il loro diametro di gran lunga superiore a quello corneale, hanno contatto diretto solo con la sclera dove l'innervazione e la sensibilità sono nettamente inferiori e restituiscono quindi una sensazione di corpo estraneo ed una lacrimazione riflessa minore rispetto alle Lac Rgp corneali. Lo studio randomizzato controllato condotto nel 2020 [Levit et al , 2020] ha rivelato punteggi di comfort soggettivo significativamente più alti in applicazioni di SL (scleral rigid gas permeable contact lenses) rispetto ad applicazioni fatte con CoL (corneal rigid gas permeable contact lenses).

3.1.2 Tempo totale di applicazione ed orario di inizio applicazione

Un fattore fondamentale che ha un impatto sull'andamento del comfort a fine giornata è la quantità di ore di applicazione di una Lac sulla superficie oculare.

Papas et al nel 2015 hanno condotto uno studio per valutare il discomfort legato all'applicazione di Lac, mettendolo in relazione ai periodi di applicazione anche brevi. Il team ha infatti proposto 5 step differenti di applicazione:

- Step A nessuna lac applicata
- Step B Lac applicata per 12 ore consecutive da T0
- Step C Lac applicata solo per 4 ore da T0
- Step D Lac applicata solo per 4 ore da T0 + 4
- Step E Lac applicata solo per 4 ore da T0 + 8

dove T0 è il tempo di inizio applicazione.

Il controllo è stato effettuato attraverso l'utilizzo di test psicometrici. Nello step A sia il comfort che la sensazione di secchezza oculare non hanno rivelato differenza significativa ($p=0,82$; $p=0,72$).

Nello Step B è stata rilevata tra T0 e T8 una differenza significativa del comfort ($p<0,023$) e della sensazione di secchezza oculare ($p<0,013$).

Negli steps C, D ed E sia il comfort che la sensazione di secchezza oculare non sono variati in maniera significativa ($p>0,05$). Lo studio ha così suggerito che il discomfort legato alle Lac non è correlato all'ora del giorno in cui si applicano le Lac ma alla durata dell'applicazione.

Per avvalorare la sua tesi Papas et al nel 2021 hanno condotto uno studio per cui si applicavano Lac giornaliera per 12 ore consecutive ma iniziando l'applicazione in differenti orari della giornata:

- Step A nessuna Lac applicata
- Step B Lac applicata 7am-7pm
- Step C Lac applicata 9am-9pm
- Step D Lac applicata 11am-11pm

I risultati indicano che il comfort a fine applicazione negli steps B, C, D subiva una variazione significativa ($p<0,02$) ma che questo

cambiamento non dipendeva dall'ora di inizio applicazione ($p>0,05$).

Interessante è stato anche lo studio controllato randomizzato di Stahl et al [2016] nel quale è stato analizzato un campione di 29 portatori a cui sono state applicate Lac per 10 giorni. Nei primi 9 giorni erano previste 12 ore di porto di Lac giornaliera in Silicone Hydrogel intervallate, ogni due ore, da periodi senza porto di 30, 60 e 80 minuti. Il decimo giorno non prevedeva applicazioni di Lac. Riguardo al comfort non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra le 9 valutazioni ad inizio applicazione di ogni giorno ($p>0,05$); invece, come atteso, la differenza a fine giornata di sensazione di comfort e di secchezza oculare tra i giorni di applicazione e il giorno di non applicazione è risultata essere significativa ($p<0,002$). Sulla riduzione del comfort a fine giornata non c'è nessun effetto significativo del periodo di intervallo di applicazione ($p>0,05$) e del tipo di Lac ($p>0,05$). Per quanto riguarda la secchezza oculare si è ottenuto un risultato analogo e non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra le 9 valutazioni ad inizio applicazione di ogni giorno di applicazione ($p>0,05$). Come prima, la differenza a fine giornata tra i giorni di applicazione e il giorno di non applicazione era significativa ($p=0,01$). Anche in questo caso non è stato rilevato nessun effetto significativo dell'intervallo di non applicazione ($p>0,05$) e del tipo di lac ($p>0,05$). È chiaro quindi che variando il tempo cumulativo di applicazione da 8 a 12 ore, una volta che la durata dell'uso delle lenti supera l'usuale tempo di utilizzo confortevole, non vi è alcun beneficio di brevi periodi di recupero.

3.1.3 Frequenza di sostituzione Lac

La durata delle Lac, o meglio la frequenza con la quale devono essere sostituite, dipende essenzialmente da almeno tre fattori: il tipo di materiale utilizzato per costruirle, il tipo di manutenzione, il modo e la frequenza di utilizzo. Le Lac Rgp sono resistenti, hanno una durata di almeno un anno ed una procedura di manutenzione differente da quelle morbide. Le Lac morbide invece richiedono un ricambio più frequente. Una delle domande di ricerca è se la frequenza di sostituzione delle Lac fosse fondamentale nella riduzione dell'intensità e della frequenza dei sintomi di discomfort legati alle Lac a fine applicazione. Lo studio condotto nel 2010 da Fahmy et al considerava come variabili primarie 8 segni più comunemente riportati dai portatori di Lac: la frequenza e la gravità di occhi stanchi, gli occhi irritati, la consapevolezza delle lenti, la visione offuscata, il rossore, il disagio, i depositi e secchezza oculare. È stata proposta l'applicazione di una Lac giornaliera (DAILIES AquaComfort Plus) a 83 portatori abituali di Lac a sostituzione settimanale/mensile. Le visite di follow-up sono state effettuate a 2 e 4 settimane, i dati sono stati raccolti tramite indagini telefoniche ad 1 e 3 settimane. Ottantuno soggetti hanno completato lo studio. Miglioramenti statisticamente significativi nella frequenza e nell'intensità dei sintomi sono stati trovati per occhi stanchi ($p<0,001$), occhi irritati ($p<0,001$), visione offuscata ($p<0,001$), rossore ($p<0,001$), disagio ($p=0,024$), depositi/lenti da pulire ($p<0,001$) e secchezza ($p<0,001$). I segni della biomicroscopia che ha permesso di valutare l'iperemia limbare, l'iperemia bulbare e la colorazione congiuntivale hanno rilevato miglioramenti

statisticamente significativi a 2 settimane ($p < 0,02$, $p < 0,01$ e $p < 0,035$) e molto significativi a 4 settimane ($p < 0,001$, $p < 0,012$ e $p < 0,008$). Quindi sette degli otto sintomi di discomfort oggettivi e soggettivi riportati dai portatori ad inizio studio sono migliorati dopo 4 settimane di applicazione di Lac a sostituzione giornaliera.

Recentemente [Sapkota et al, 2018] si sono confrontate una Lac giornaliera ed una Lac mensile (costituite dal medesimo materiale in Silicone Hydrogel) per valutare quale fosse migliore nell'interazione con la superficie oculare. L'applicazione di entrambe le Lac è stata seguita per due mesi ed è stata condotta l'osservazione con lampada a fessura digitale per valutare i segni oggettivi al momento della visita iniziale, ad un mese dall'applicazione e dopo 2 mesi. Al campione veniva proposto quotidianamente un sondaggio a inizio e fine giornata per valutare il comfort. Ne è risultato che il comfort si riduceva significativamente a fine giornata ($p < 0,001$) a partire dal secondo mese di applicazione. Quindi si evince che una sostituzione più frequente di Lac può apportare un miglioramento della sensazione di discomfort e segni clinici di sofferenza del segmento anteriore.

3.1.4 Trattamenti superficiali

L'interruzione e/o l'abbandono dell'uso delle lenti a contatto come risultato del discomfort e della secchezza oculare è estremamente comune; studi recenti hanno riportato un'incidenza compresa tra il 12% e il 51% [Jonas et al, 2013]. Si ipotizza che la modifica della superficie delle Lac con trattamenti superficiali, che prevedono la deposizione di uno strato di un agente umettante, migliori le interazioni interfacciali della lente a contatto con la superficie oculare. Infatti i trattamenti superficiali aumentano la bagnabilità della Lac e quindi contribuiscono a limitare l'evaporazione eccessiva del film lacrimale.

Vidal-Rohr et al [2017] hanno studiato gli effetti delle caratteristiche della superficie delle Lac sul comfort, sulla stabilità del film lacrimale e sulla fisiologia della superficie corneale. Lo studio è stato condotto utilizzando Lac mensili morbide con e senza trattamento superficiale e l'applicazione proposta era di almeno 7 ore quotidiane per un mese. Al campione veniva sottoposto il questionario CLDEQ-8 (Contact Lens Dry Eye Questionnaire) per valutare la secchezza oculare e venivano programmate visite di controllo all'inserimento delle Lac, a metà applicazione e a fine applicazione. Durante le visite di controllo veniva chiesto anche di valutare soggettivamente il comfort oculare utilizzando una scala visuo-analogica (Visual Analog Scale). Il comfort e la sensazione di secchezza oculare sono migliorati indossando Lac con trattamento superficiale rispetto alle Lac senza trattamento superficiale ($p = 0,57$ e $p = 0,465$ rispettivamente). Il rivestimento superficiale ha aumentato la stabilità del film lacrimale pre-lente ($p < 0,03$), ma il rossore bulbare ($p < 0,57$) e limbare ($p < 0,74$) sono risultati simili per i portatori di entrambe le tipologie di lenti a contatto. Si evince così che il miglioramento delle proprietà della superficie fisica di una lente a contatto migliora il comfort del portatore valutato.

In figura 3 sono riportati i risultati della stima di comfort (%) per Lac con e senza trattamento superficiale nei tre momenti di verifica (applicazione, metà e fine giornata) dopo una settimana e dopo un mese.

E' visibile come le Lac trattate superficialmente siano risultate più confortevoli rispetto a quelle non trattate sia considerando il periodo di una settimana che dopo un mese.

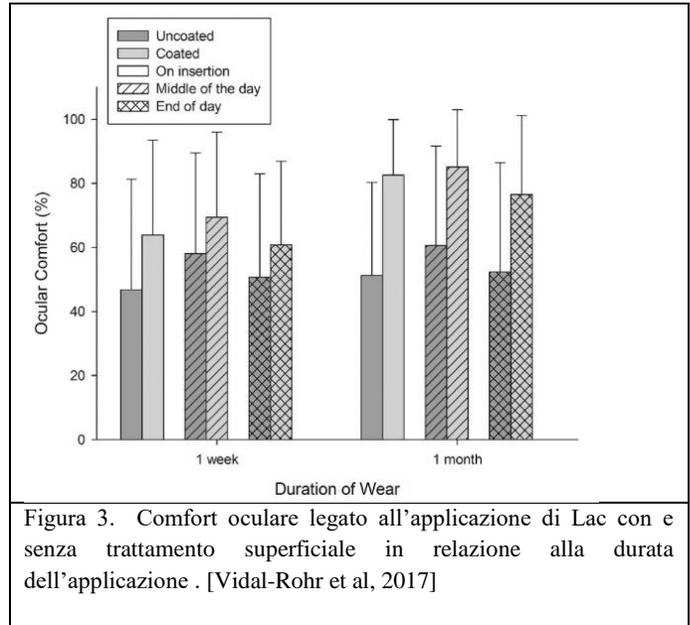


Figura 3. Comfort oculare legato all'applicazione di Lac con e senza trattamento superficiale in relazione alla durata dell'applicazione. [Vidal-Rohr et al, 2017]

3.2 Flogosi

L'iperemia congiuntivale e l'iperemia limbare sono entrambi segni di sofferenza dei tessuti che costituiscono la superficie oculare.

Monnies [2018] ha pubblicato una review sul legame tra l'iperemia congiuntivale e la sensazione di secchezza e il porto di Lac. L'autore riporta alcuni lavori secondo i quali il discomfort è stato associato a un movimento eccessivo della lente causato da vari fattori tra i quali:

- una scarsa regolarità del bordo della Lac
- un'eccessiva disidratazione della superficie
- numerosi depositi proteici e lipidici
- un aumento del modulo di elasticità con conseguente rigidità del materiale
- un aumento dell'osmolarità e della tossicità della soluzione di manutenzione.

Tutti questi fattori possono modificare la normale interazione tra Lac e superficie oculare. Sono stati rilevati tassi significativamente più alti di evaporazione del film lacrimale pre-lente in portatori di Lac rispetto ad un campione di soggetti non portatori. Anche per un gruppo di portatori asintomatici è stato riscontrato che il tempo di rottura medio del film lacrimale (NITBUT) si riduce del 36% (da 21,3 +/- 5,7 secondi a 13,7 +/- 4,3 secondi) durante un periodo di sole sei ore di utilizzo. L'autore riporta anche uno studio di Chen del 2017 che rileva come, dopo 6 ore di utilizzo di Lac morbide con un'applicazione inadeguata alla superficie oculare sottostante, il flusso sanguigno congiuntivale bulbare temporale aumenti del 27,1% rispetto ad inizio applicazione. Si evince che l'iperemia congiuntivale è sintomo di sofferenza bulbare solo nella misura in cui, durante la progettazione e la scelta della Lac, non sia stata garantita la corneo-conformità da parte dell'applicatore.

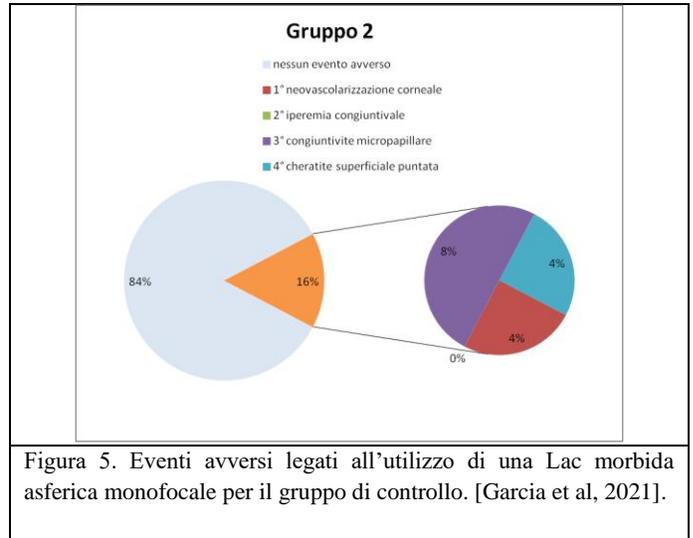
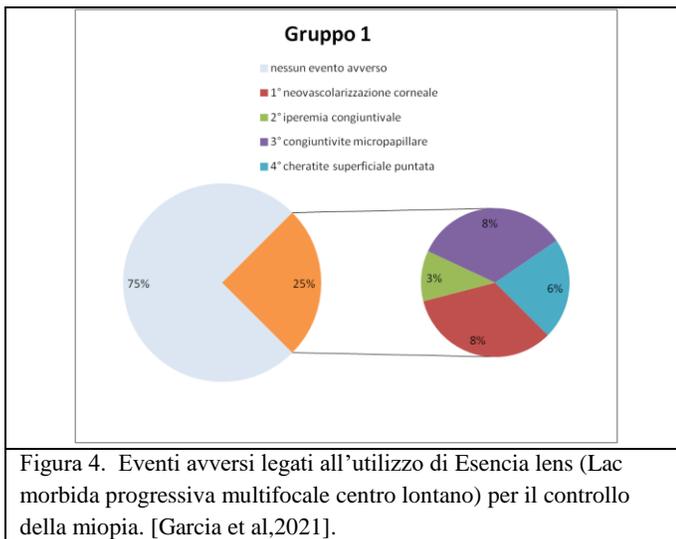
L'iperemia limbare è anch'essa segno di errata geometria delle Lac con conseguente ipossia del limbus corneale infatti l'aumento della

portata e del flusso sanguigno a livello dei vasi è una risposta fisiologica alla mancanza di ossigeno. Esiste infatti la “Sindrome da lente stretta” che si caratterizza con uno scarso se non nullo movimento all’ammiccamento ed una elevata resistenza al test di spinta.

L’iperemia del limbus è anche il preludio della neovascolarizzazione corneale che provoca la formazione di nuovi vasi a livello dei capillari e delle venule nel plesso pericorneale. Questi vasi possono infiltrarsi nello stroma e compromettere la trasparenza corneale e la qualità ottica della cornea. Il 10-30% di soggetti con evidente neovascolarizzazione sono accomunati dall’uso abituale di Lac e tra questi si ha una incidenza maggiore nei portatori di quelle morbide perché costruite con diametri maggiori, circa 13-15mm, che coprono l’intera cornea ed il limbus corneale. I soggetti che utilizzano lenti Rgp hanno un tasso di incidenza inferiore grazie al diametro ridotto di 9-10 mm [Alipour, 2017].

Tutte le complicanze infiammatorie sopracitate cessano di svilupparsi al momento della rimozione della lente e sono definiti eventi avversi “leggeri”. [Contattologia medica SOI, 2003]

In uno studio molto recente di Garcia et al (2021) sono state utilizzate due tipologie di Lac per valutarne la sicurezza nel trattamento delle Lac morbide per la riduzione della progressione miopica: Esencia lens (Lac morbida progressiva multifocale centro lontano) per il gruppo 1 (31 soggetti con età media 12.20 ± 2.22 anni) e una Lac morbida asferica monofocale per il gruppo di controllo 2 (26 soggetti di età media 11.90 ± 2.13 anni). Il campione scelto era formato da 56 nuovi portatori di Lac. Lo studio ha avuto una durata di 12 mesi. I controlli erano effettuati con lampada a fessura digitale a T0 (tempo di inizio applicazione), 1 settimana, 2 settimane, 6 mesi, 12 mesi. Dai risultati riportati il 25% del gruppo 1 (figura 4) e il 15,4% del gruppo 2 (figura 5) hanno avuto eventi avversi. Tutti gli eventi avversi sono stati correlati all’uso delle Lac ma classificati come non gravi. Pertanto la conclusione degli autori è che non ci sono stati eventi avversi gravi e/o inaspettati rilevati in questo lavoro.



3.3 Sollecitazioni meccaniche

Le applicazioni di Lac rigide strette o piatte molto lontane dalla corneo-conformità possono determinare lesioni corneali evidenziabili con colorazioni vitali come la fluoresceina sodica. In caso di buona applicazione non sono presenti alterazioni significative, anche se possono essere occasionalmente rilevate alcune piccole striature disposte a caso o qualche puntino di colorazione di disepitelizzazione corneale. Abrasioni semilunari in periferia corneale perlopiù nel settore superiore sono dovute ad un eccessivo traumatismo del bordo della lente a contatto rigida accompagnato spesso da un'elevata tensione palpebrale (figura 6). La presenza di sofferenza corneale in sede centrale è invece tipica di una Lac Rgp erroneamente applicata in modo piatto tanto che l'esame fluoresceinico evidenzia un contatto solamente in sede centrale associato ad iperfluorescenza periferica. L'eccesso della pressione esercitata dalla Lac in questa sede produce un'erosione epiteliale centrale che, se persiste nel tempo, può causare cicatrici stromali e conseguente opacità (figura 7). Va ricordato che modeste abrasioni lineari sono compatibili con piccoli traumi accidentali legati spesso a piccoli corpi estranei trattenuti tra lente e cornea; sono frequenti nel periodo dell'adattamento e non richiedono particolari provvedimenti. Anche le Lac morbide danneggiate e con depositi di varia natura ed origine possono determinare abrasioni corneali causando sfregamenti meccanici sulla superficie oculare. Un epitelio corneale discontinuo può fungere così da sito di entrata per gli agenti patogeni che causano cheratiti microbiche. Il quadro clinico per lo più usuale prodotto dalle lenti a contatto male applicate è la deformazione del profilo corneale definito “warping” o distorsione corneale che, se interessa gli strati superficiali della cornea, può essere reversibile e in caso contrario può alterare cronicamente la forma della superficie corneale.

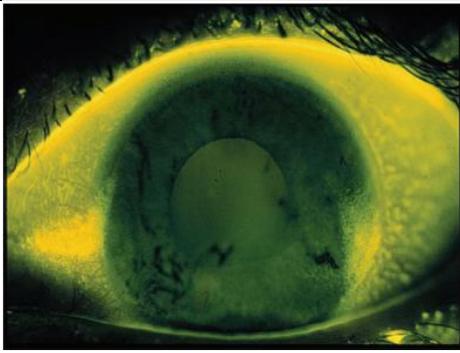


Figura 6. Staining coneo/congiuntivale nasale e temporale causato da una Lac Rgp su astigmatismo corneale secondo regola [Fonn, 2010].

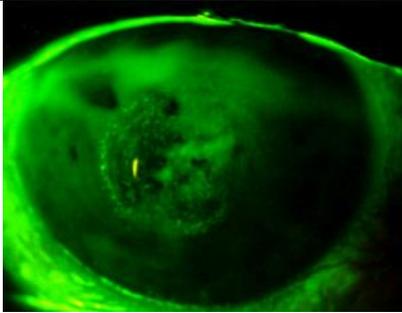


Figura 7. Staining corneale causato da applicazione piatta su apice corneale. (<https://www.visserkontaktlinsen.de/medizinischelosungen/sklerallinsen/>)

3.4 Cheratite microbica (MK microbial keratitis)

Le infezioni oculari nei portatori di Lac rappresentano ancor oggi un importante quadro clinico da considerare; accanto a situazioni patologiche di lieve o media entità quali le congiuntiviti e gli infiltrati corneali, sono possibili eventi severi caratterizzati da un'infezione corneale, la Cheratite microbica, che possono causare, anche se raramente (6 su 100.000 portatori di Lac all'anno) la perdita permanente di due o più linee di acuità visiva. [Lim 2018]. La patogenesi della cheratite microbica associata alle Lac è complessa e multifattoriale. Nella figura 8 sono riportati in ordine decrescente i fattori di rischio legati all'uso di Lac nel contrarre una cheratite microbica.

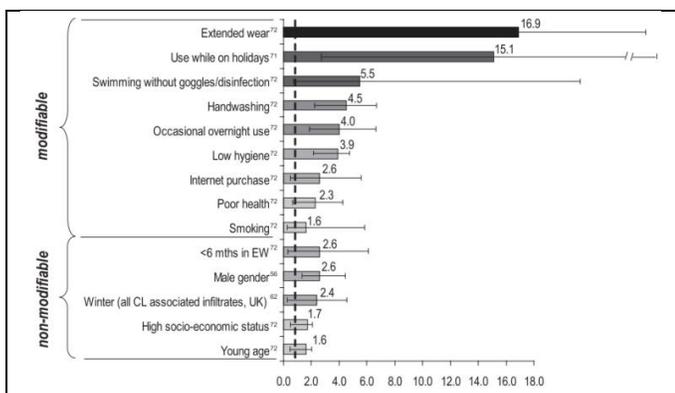


Figura 8. Fattori di rischio per Cheratite Microbica [Stapleton 2007]

Fra tutti il microrganismo che più frequentemente causa cheratite microbica è il batterio *Pseudomonas aeruginosa*. (23%-78%). La contaminazione da funghi rappresenta, quasi in tutte le statistiche, una bassa percentuale di casi (5%). L'*Acanthamoeba* è un parassita presente nell'aria, nel suolo e soprattutto nell'acqua. Anche se molto rare, le infezioni da questo agente patogeno sono legate soprattutto ad una manutenzione sbagliata delle Lac che prevede il risciacquo con acqua di rubinetto. [Contattologia medica SOI 2003]

In Tabella 2 sono riportate le incidenze di cheratite microbica per ogni classe di agente patogeno.

	Cheratite batterica	Cheratite micotica	Cheratite da <i>Acanthamoeba</i>
Incidenza annua delle cheratiti microbiche	4/10,000	~1/50,000	1-33/million

Tabella 2. Incidenza complessiva delle cheratiti batteriche, fungine e da protozoi [Zimmerman et al, 2016]

La superficie oculare, nonostante sia naturalmente dotata di un sistema immunitario, è suscettibile a meccanismi di virulenza da parte di più agenti patogeni.

Il rischio di cheratiti gravi è presente con qualsiasi tipologia di Lac perché non esiste, secondo l'evidenza scientifica finora pubblicata, una categoria di Lac che non abbia mai causato questa infezione.

L'incidenza della cheratite microbica legata all'uso di lenti a contatto è rimasta stabile nel tempo. I tassi variano a seconda della modalità di utilizzo, con il rischio di patologia grave più basso nelle lenti a contatto rigide gas permeabili e nelle lenti a contatto giornaliere monouso in Hydrogel ad uso diurno rispetto ad un rischio più elevato nell'uso quotidiano di Lac in silicone Hydrogel ad uso diurno e per le Lac morbide ad uso notturno. I dati sono sintetizzati nella figura 9.

Considerando il confronto con le lenti rigide, l'uso quotidiano di lenti morbide comporta un rischio relativo 3,6 volte più alto rispetto alle Lac rigide (95%). Inoltre il rischio relativo di presunta cheratite microbica per l'uso notturno di lenti a contatto morbide è 21 volte più alto (95%), dati considerati generici poiché non relativi a tutti i fattori di rischio associati [Stapleton 2003]. Bullimore e Johnson [2020] hanno sintetizzato l'incidenza della MK legata all'utilizzo dalle tipologie di Lac più commercializzate attualmente: per le Rgp (porto diurno) 1,2 casi ogni 10000; per le Hydrogel convenzionali 19,5 casi ogni 10000 e 25,4 casi ogni 1000 per le SIHydrogel (entrambi per porto notturno).

Nello stesso studio si afferma che il rischio di infezione con Lac per ortocheratologia è maggiore rispetto alle Rgp (porto diurno) ma uguale per le lac morbide a porto notturno.

Recenti studi retrospettivi riportano 7,7 casi di MK su 10000 applicazioni e il rischio legato all'ortocheratologia simile alle altre tipologie di applicazioni. Anche nella review sistematica di Kam et al (2017) sulle cheratiti infettive legate all'uso di Lac per ortocheratologia, sono state riportate colture microbiologiche positive nel 69,4% dei casi, con *Pseudomonas aeruginosa* e *Acanthamoeba* come agenti eziologici più comuni. Nonostante l'intervento precoce e il trattamento, la maggior parte delle infezioni

ha portato alla formazione di cicatrici corneali e quasi il 10% degli occhi ha avuto bisogno di un trattamento chirurgico. Questo risultato evidenzia che la consapevolezza e il trattamento tempestivo della cheratite è fondamentale ai fini di una risoluzione positiva del quadro clinico.

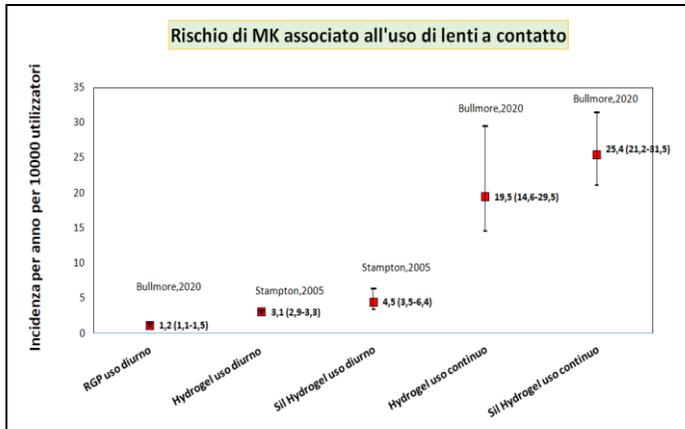


Figura 9: incidenza annuale di cheratiti microbiche in diverse tipologie di Lac

Il rischio reale associato all'uso delle lenti a contatto per ortocheratologia non è ad oggi ancora definibile poiché i lavori che sono presenti in letteratura non sono del tutto efficaci. Ad esempio Bullimore nel lavoro suddetto, citando altri colleghi che nei precedenti anni avevano raccolto dati sull'argomento, ritiene incerta la generalizzazione dei dati.

Anche riguardo le infezioni e complicanze collegate alle Lac sclerali non si hanno dati esaustivi. L'incidenza di cheratite microbica legata a questa tipologia di Lac è complessivamente bassa ma è comunque un dato da riportare al numero di portatori molto minore rispetto ai portatori di altre tipologie di Lac. [Walker et al, 2016]

4. CONCLUSIONI

Le Lac possono indurre effetti metabolici, meccanici e tossici sulla superficie oculare. Gli effetti metabolici sono legati alla trasmissibilità all'ossigeno (DK/t) del materiale utilizzato per la produzione; gli effetti meccanici sulla cornea e sulla congiuntiva dipendono invece dal design e da caratteristiche tecniche delle Lac. La tossicità della Lac potrebbe invece derivare dalla capacità di queste nell'assorbire sostanze dannose presenti nelle soluzioni di manutenzione che potrebbero scatenare reazioni avverse una volta a contatto con la superficie oculare. Tutto questo si traduce in una sensazione di discomfort e secchezza oculare che può causare l'abbandono delle Lac con proporzioni tra il 12% e il 51% dei casi.

Dal lavoro svolto si può affermare che i differenti materiali di costruzione delle Lac non hanno un'incidenza significativa sulla sensazione di comfort a fine giornata. I risultati suggeriscono che la scelta del materiale è una preferenza del portatore e dell'operatore ed è solo un elemento tra altri che potrebbe caratterizzare la sensazione di benessere a fine giornata.

Un fattore fondamentale, che ha un impatto negativo sull'andamento del comfort a fine giornata, è la quantità di ore di applicazione di

una Lac sulla superficie oculare. L'applicazione che garantisce una stabilità del comfort, non causando modifiche significative sul comfort e sulla fisiologia oculare, ha durata di 8 ore.

Inoltre il discomfort non è correlato all'ora del giorno in cui si applicano le Lac ma alla durata dell'applicazione.

Anche una sostituzione più frequente di Lac può apportare un miglioramento della sensazione di discomfort e minori segni clinici di sofferenza del segmento anteriore. Si evince che i cambiamenti della superficie oculare e la riduzione del comfort non dipendono dalla modalità di sostituzione ma dalle caratteristiche delle Lac.

I trattamenti superficiali aumentano la bagnabilità della Lac e quindi contribuiscono a limitare l'evaporazione eccessiva del film lacrimale. Lac trattate superficialmente sono risultate più confortevoli rispetto a quelle non trattate.

I fattori di rischio legati ad eventi avversi associati all'uso delle lenti a contatto comprendono: età, pratiche igieniche, materiale delle lenti, modalità di utilizzo, uso continuo o notturno e durata dell'uso. L'incidenza di eventi avversi gravi quali cheratiti microbiche rimangono rari e le Lac Rgp ad uso diurno rimangono tuttora le Lac più sicure garantendo un rischio relativo minore di 3.6 volte rispetto alle Lac morbide ad uso diurno. Attualmente, la letteratura relativa al rischio di infezione microbica legata all'uso dell'ortocheratologia non risulta completamente esaustiva.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio i professori Marina Serio, Silvia Di Benedetto e Mauro Frisani che mi hanno accompagnato, con molta pazienza, nella realizzazione di questo lavoro. Ringrazio la mia famiglia che mi ha insegnato la dedizione e la passione per lo studio. Un ringraziamento speciale va a mio marito Edy che mi ha sempre stimolato a dare di più. Grazie anche al mio caro amico Francesco che mi ha rassicurato durante tutto il percorso universitario.

BIBLIOGRAFIA

- Bullimore MA, Johnson L.A, *Overnight orthokeratology*, Cont Lens Anterior Eye 2020 Aug;43(4):322-332. doi: 10.1016/j.clae.2020.03.018
- Campbell D, Carnell MS, Eden JR, *Applicability of contact angle techniques used in the analysis of contact lenses, part 1: comparative methodologies*, Eye Contact Lens 2013 May;39(3):254-62"
- Chao C, Richdale K, Jalbert I, Doung K, Gokhale M, *Non-invasive objective and contemporary methods for measuring ocular surface inflammation in soft contact lens wearers - A review*, Cont Lens Anterior Eye 2017 Oct;40(5):273-282
- Chen W, Xu Z, Jiang H, Zhou J, Wang L, Wang J. *Altered bulbar conjunctival microcirculation in response to contact lens wear*. Eye Cont Lens. 2017;43:95-99. doi:10.1097/ICL.0000000000000241.
- Contattologia medica – SOI (Società Oftalmologica Italiana) 2003
- Cope JR, Muriel Konne N, Jacobs D.S, Dhaliwal D.K, Rhee

- M.K, Yin J, Steinemann T.L ,*Corneal Infections Associated with Sleeping in Contact Lenses - Six Cases, United States, 2016-2018*, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018 Aug 17;67(32):877-881
- Downie LE , Craig J.P ,*Tear film evaluation and management in soft contact lens wear: a systematic approach*, Clin Exp Optom 2017 Sep;100(5):438-458
 - Efron N, *Contact lens wear is intrinsically inflammatory*, Clin Exp Optom 2017 Jan;100(1):3-19
 - Fahmy M, Long B., Timothy G., *Comfort-Enhanced Daily Disposable Contact Lens Reduces Symptoms Among Weekly/Monthly Wear Patients*, Eye Contact Lens 2010 Jul;36(4):215-9
 - Fonn D, Peterson R., Peterson R, *Corneal Staining as a Response to Contact Lens Wear Eye*, Contact Lens 2010 Sep;36(5):318-21
 - Garcia-Del Valle AM , Blázquez V, Gros-Otero J, Infante M, Culebras A, Verdejo A, Sebastián J, García M., Bueno S., Piñero D.P, *Efficacy and safety of a soft contact lens to control myopia progression*, Clin Exp Optom 2021 Jan;104(1):14-21
 - Guillon M, *Are silicone hydrogel contact lenses more comfortable than hydrogel contact lenses?*, Eye Contact lens 2013 Jan;39(1):86-92
 - Jones L, Brennan AN., González-Méijome J, Lally J, Maldonado-Codina C, Schmidt T.A, Subbaraman L, Young G, Nichols J members of the TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the contact lens materials, design, and care subcommittee, Invest Ophthalmol Vis Sci 2013 Oct 18;54(11):TFOS37-70
 - Kam KW, Yung W, Ka Hin Li , Jia Chen ,*Young Infectious keratitis and orthokeratology lens use: a systematic review*, Infection 2017 Dec; 45(6):727-735
 - Levit A , Benwell M, Evans B.J, *Randomised controlled trial of corneal vs. scleral rigid gas permeable contact lenses for keratoconus and other ectatic corneal disorders*, Cont Lens Anterior Eye 2020 Dec;43(6):543-552
 - Lievens CW, Cilimberg K.C, Moore A., *Contact lens care tips for patients: an optometrist's perspective*, Clin Optom (Auckl) 2017 Aug 11;9:113-121.
 - Lim L, Lim EW, *Current perspectives in the management of keratoconus with contact lenses*, Eye (Lond) 2020 Dec;34(12):2175-2196.
 - Liu YM , Xie P, *The Safety of Orthokeratology-A Systematic Review*, Eye Contact Lens 2016 Jan;42(1):35-42
 - Monnies CW, *An Amplifying Cascade of Contact Lens-Related End-of-Day Hyperaemia and Dryness Symptoms*, Curr Eye Res 2018 Jul;43(7):839-847
 - Navascues-Cornago M , Morgan PB, Maldonado-Codina C, *Lid Margin Sensitivity and Staining in Contact Lens Wear Versus No Lens Wear*, Cornea 2015 Jul;34(7):808-16
 - Nichols KK , Redfern RL, Jacob JT, Nelson JD, Fonn D, S Lance Forstot, Huang JF, Holden BA, Nichols JJ, members of the TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort *The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the definition and classification subcommittee*, Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013 Oct 18;54(11):TFOS14-9
 - Papas E, Chiem A, Zhang G , MobeenBR , Lee L, *Temporal considerations in contact lens discomfort*, Cont Lens Anterior Eye 2021 Feb;44(1):14-17.
 - Papas E, Tilia D, McNally J, De la Jara PL, *Ocular discomfort responses after short periods of contact lens wear*, Optom Vis Sci 2015 Jun;92(6):665-70.
 - Papas E, *On the relationship between soft contact lens oxygen transmissibility and induced limbal hyperaemia*, Exp Eye Res 1998 Aug;67(2):125-31
 - Ruiz-Alcocer J, D. Monsálvez-Romín , S. García-Lázaro , C. Albarrán-Diego , J. Luis Hernández-Verdejo , D. Madrid-Costa, *Impact of contact lens material and design on the ocular surface* Clin Exp Optom 2018 Mar;101(2):188-192
 - Sapkota K, Franco S, Lira M, *Daily versus monthly disposable contact lens: Which is better for ocular surface physiology and comfort?* Cont Lens Anterior Eye 2018 Jun;41(3):252-257.
 - Stahl U, Keir NJ, Landers A, Jones LW, *Effect of Short Recovery Periods on Ocular Comfort During Daily Lens Wear* Optom Vis Sci 2016 Aug;93(8):861-71
 - Stapleton F , J. Tan *Impact of Contact Lens Material, Design, and Fitting on Discomfort* Eye Contact Lens 2017 Jan;43(1):32-39
 - Stapleton F , Keay L, Jalbert I, Cole N, *The epidemiology of contact lens related infiltrates* Optom Vis Sci 2007 Apr;84(4):257-72
 - Stapleton F, *Contact Lens-Related Microbial Keratitis: What Can Epidemiologic Studies Tell Us?* Eye Contact Lens 2003 Jan;29(1 Suppl):S85-9; discussion S115-8, S192-4.
 - Sweeney DF, Jalbert I, Covey M, Sankaridurg PR, Vajdic C, Holden BA, Sharma S, Ramachandran L, Willcox MDP, Rao GN, *Clinical characterization of corneal infiltrative events observed with soft contact lens wear* Cornea 2003 Jul;22(5):435-42
 - Vidal-Rohr M , Wolffsohn J.S, Davies L.N, Cerviño A, *Effect of contact lens surface properties on comfort, tear stability and ocular physiology* Cont Lens Anterior Eye 2018 Feb;41(1):117-121
 - Walker MK , Bergmanson J.P, Miller W.L, Marsack J.D, Johnson L.A, *Complications and fitting challenges associated with scleral contact lenses: A review* Cont Lens Anterior Eye 2016 Apr;39(2):88-96.
 - Wolffsohn J , Hall L, Mroczkowska S, Hunt O.A, Bilkhu P , Drew T, Sheppard A, *The influence of end of day silicone hydrogel daily disposable contact lens fit on ocular comfort, physiology and lens wettability*, Cont Lens Anterior Eye 2015 Oct;38(5):339-44.
 - Woods C.A, Bentley S.A, Fonn D, *Temporal changes in contact lens comfort over a day of wear* , Ophthalmic Physiol Opt 2016 Nov;36(6):643-648
 - Zimmerman A, Nixon A.D, Rueff E.M, *Contact lens associated microbial keratitis: practical considerations for*

the optometrist Clin Optom (Auckl) 2016 Jan 29;8:1-12.