

# Workshop internazionale TFOS sul discomfort associato alle lenti a contatto: Executive Summary



[www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)

Title sponsor **Alcon**  
a Novartis company

[www.ARVO.org](http://www.ARVO.org) 

# Fastidio associato alle lenti a contatto. Che cos'è, perché si manifesta e come può essere trattato?

Jason J. Nichols,<sup>1</sup> Mark D. P. Willcox,<sup>2</sup> Anthony J. Bron,<sup>3</sup> Carlos Belmonte,<sup>4</sup> Joseph B. Ciolino,<sup>5</sup> Jennifer P. Craig,<sup>6</sup> Murat Dogru,<sup>7</sup> Gary N. Foulks,<sup>8</sup> Lyndon Jones,<sup>9</sup> J. Daniel Nelson,<sup>10</sup> Kelly K. Nichols,<sup>1</sup> Christine Purslow,<sup>11</sup> Debra A. Schaumberg,<sup>12</sup> Fiona Stapleton,<sup>2</sup> David A. Sullivan,<sup>13</sup> e i membri del Workshop internazionale TFOS sul fastidio associato alle lenti a contatto

<sup>1</sup>The Ocular Surface Institute, University of Houston College of Optometry, Houston, Texas <sup>2</sup>School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia <sup>3</sup>University of Oxford Nuffield Lab of Ophthalmology, Oxford, United Kingdom <sup>4</sup>Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernandez-Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Alicante and Fundación de Investigación Oftalmológica, Instituto Fernandez-Vega, Oviedo, Spain <sup>5</sup>Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, Massachusetts <sup>6</sup>University of Auckland, Department of Ophthalmology, Auckland, New Zealand <sup>7</sup>Tokyo Dental College Ichikawa Hospital, Tokyo, Japan <sup>8</sup>University of Louisville, Department of Ophthalmology & Visual Science, Kentucky Lions Eye Center, Louisville, Kentucky <sup>9</sup>Centre for Contact Lens Research, School of Optometry and Vision Science, University of Waterloo, Waterloo, Canada <sup>10</sup>Health Partners Medical Group, Minneapolis, Minnesota <sup>11</sup>Plymouth University, Peninsula Allied Health Centre, Plymouth, United Kingdom <sup>12</sup>Moran Center for Translational Medicine, John A. Moran Eye Center, Department of Ophthalmology & Visual Sciences, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah <sup>13</sup>Schepens Eye Research Institute, Massachusetts Eye and Ear, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

**Corrispondenza:** Jason J. Nichols, The Ocular Surface Institute, University of Houston College of Optometry, 505 J. Davis Armistead Building, 4901 Calhoun Road, Houston, TX 77204; jnichols@optometry.uh.edu.

Per la partecipazione ai membri del Workshop internazionale TFOS sul discomfort associato alle lenti a contatto, vedere le tabelle nell'introduzione.

Ricevuto il 6 settembre 2013 Accettato il 6 settembre 2013

**Citazione:** Nichols JJ, Willcox MDP, Bron AJ, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Executive Summary. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54:TFOS7-TFOS13. DOI:10.1167/iovs.13-13212

**Parole chiave:** lenti a contatto, occhio secco, discomfort, secchezza, abbandono

Il discomfort associato alle lenti a contatto (CLD) è un problema comunemente riferito che, secondo la maggior parte delle stime, interessa con una certa frequenza o intensità fino al 50% dei portatori di lenti a contatto. Si tratta quindi di una condizione che incide sulla vita di milioni di persone in tutto il mondo. Eppure, nella comunità scientifica e clinica, non c'è sufficiente consenso e standardizzazione sulla determinazione delle caratteristiche che lo contraddistinguono, tra cui definizione, classificazione, epidemiologia, patofisiologia, diagnosi, gestione, influenza dei materiali, delle geometrie e della manutenzione delle lenti a contatto e degli studi clinici.

Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) è un'associazione senza fini di lucro che ha già organizzato in passato due workshop internazionali finalizzati alla creazione del consenso; il primo sull'occhio secco (Dry Eye Workshop – DEWS, disponibile all'URL <http://www.tearfilm.org/tearfilm-reports-dews-report.php>), il secondo sulla disfunzione delle ghiandole di Meibomio (Meibomian Gland Dysfunction Workshop – MGD; disponibile all'URL <http://www.tearfilm.org/tearfilm-reports-mgdreport.php>). Nel gennaio 2012, TFOS ha dato il via ai lavori di un workshop simile, durati circa 18 mesi, coinvolgendo

79 esperti in materia. Questi esperti a cui è stato assegnato l'incarico di adottare un approccio alla valutazione del CLD basato su dati concreti, hanno partecipato a uno o più sottocomitati dedicati a specifici temi. Ognuno degli otto sottocomitati ha prodotto un report, in seguito fatto circolare a tutti i membri del workshop per presa visione, revisione e input.

I lavori dell'intero workshop sono stati inizialmente pubblicati su IOVS, in inglese, a cui faranno seguito le traduzioni in molte altre lingue. Tutte queste informazioni saranno disponibili e accessibili online, in forma gratuita. Questo articolo è un Executive Summary dei report degli otto sottocomitati e le informazioni contenute sono state estratte dalle versioni integrali di tali report.

## Definizione e Classificazione del CLD

Nonostante il CLD sia conosciuto da tutti coloro che si occupano di lenti a contatto sono stati utilizzati una varietà di termini ed espressioni per descrivere questo problema. Di solito i pazienti che ne soffrono accusano i sintomi di un non meglio definito fastidio oculare (per esempio secchezza, irritazione, discomfort, affaticamento ecc.), sintomi che molto spesso tendono

ad aumentare durante il giorno mentre il paziente indossa le lenti a contatto. A parte questo, però, non si è mai giunti a un accordo generale su una definizione standard, unanimemente accettata, che stabilisca con precisione la sostanza del problema. In sé e per sé, la definizione di "CLD" è la seguente:

il discomfort associato alle lenti a contatto è una condizione caratterizzata da sensazioni oculari avverse, episodiche o persistenti, legate all'uso delle lenti, con o senza disturbi visivi, derivante da una ridotta compatibilità tra lente a contatto e ambiente oculare, che può portare a una riduzione del tempo di utilizzo e ad abbandonarne l'uso. I membri del workshop sul CLD hanno caratterizzato ognuno dei termini della definizione, prendendo in considerazione anche molti altri concetti nello sviluppo della forma definitiva di quest'ultima. Il report di questo sottocomitato spiega in modo dettagliato la logica sottesa alla terminologia specifica inclusa nella definizione e a quella correlata. Tuttavia, è importante notare che il Workshop identifica il CLD come una condizione che si verifica mentre si indossa una lente a contatto e che si allevia alla rimozione della stessa (in particolare le sensazioni oculari avverse). Ad ogni modo, il CLD è una condizione che si presenta dopo l'iniziale periodo di

"adattamento" che ogni neofita incontra nell'abituarsi per la prima volta all'uso delle lenti a contatto. Sensazioni oculari avverse possono o meno essere accompagnate da segni. Inoltre, tale condizione deve essere riconosciuta sulla base della definizione data in precedenza, evitando l'utilizzo di termini come "occhio secco da lente a contatto" o "occhio secco associato all'uso di lenti a contatto" quando si parla di discomfort associato alle lenti a contatto. Questi termini infatti dovrebbero essere riservati solamente per chi è affetto da una condizione di occhio secco preesistente, la quale può o meno peggiorare durante l'uso delle lenti a contatto. Per "abbandono delle lenti a contatto o drop out" si intende invece l'interruzione dell'uso delle lenti a contatto per un prolungato periodo di tempo.

La classificazione del CLD ha costituito una vera sfida in quanto, come accade per una patologia, la capacità di inserirla in una categoria si basa sulla conoscenza della sua eziologia. Inoltre, per quanto ne sappiamo, non è mai esistito un precedente schema di classificazione, e la comprensione dei fattori eziologici è stata identificata, nei report degli altri sottocomitati, come notevolmente carente. Il Workshop ha ritenuto di suddividere il CLD in due categorie principali: il CLD associato alle lenti a contatto e il CLD associato all'ambiente (Fig. 1). La categoria associata alle lenti a contatto è stata ulteriormente suddivisa in quattro sottocategorie: materiale, geometria, applicazione e uso, e manutenzione. Anche la categoria associata all'ambiente è stata a sua volta suddivisa in quattro sottocategorie: fattori inerenti il paziente, fattori modificabili legati al paziente, ambiente oculare e ambiente esterno. Maggiori dettagli su ognuna di queste sottocategorie sono disponibili all'interno del Report sulla Definizione e la Classificazione.

Infine, è stato raggiunto un debole accordo a riguardo della progressione temporale del CLD, e come questo sia correlato al drop out (o abbandono permanente dell'uso delle lenti a contatto). La Figura 1 presenta anche le modalità di progressione in quanto tali, descrivendo la progressione temporale del CLD quando i pazienti iniziano a manifestare difficoltà, fase cui fa seguito l'adozione di strategie di gestione (per esempio, riduzione del tempo di utilizzo) e infine l'abbandono delle lenti a contatto.

## Epidemiologia del CLD

La valutazione epidemiologica del CLD ha davanti a sé molte sfide, non ultima quella di capire come determinare con precisione la frequenza della condizione. Sin da quando, nel 1960, una pubblicazione ha messo per la prima volta in relazione la manutenzione delle lenti a contatto e il comfort nell'utilizzo delle stesse, la questione del CLD rimane una delle principali cause di interruzione dell'uso delle lenti a contatto. Attualmente nel mondo i portatori di lenti a contatto stimati sono più di 140 milioni. Molto più difficile è invece la stima del numero di individui che pri-

ma utilizzavano le lenti a contatto e poi le hanno abbandonate a causa del CLD. Gli studi riportano una percentuale di portatori che "abbandona" l'uso delle lenti a contatto, principalmente a causa del CLD, compresa tra il 12% e il 51%.

Nonostante gli enormi passi avanti compiuti negli ultimi cinquant'anni in termini di polimeri, geometrie, modalità di sostituzione e regimi di manutenzione delle lenti, la sfida della prevenzione o gestione del CLD rimane un problema nella pratica clinica. Una delle maggiori carenze in letteratura è la mancanza di informazioni provenienti da lenti a contatto che differiscono per un solo parametro.

La nostra limitata comprensione dell'eziologia e della correlazione tra segni e sintomi rende ancora più difficile diagnosticare e gestire il CLD. Alla luce del continuo mutamento degli strumenti diagnostici utilizzati e delle aspettative dei portatori di lenti a contatto, è arduo trarre le debite conclusioni nel tempo e confrontare i risultati di studi diversi. Gli strumenti validati per la valutazione del comfort nelle popolazioni di portatori di lenti a contatto sono pochi, e questi pochi tendono a produrre dati altamente variabili, in quanto basati, nella maggior parte dei casi, sulla memoria del paziente. Inoltre, a causa della mancanza di studi di sorveglianza post-market che affrontino in modo longitudinale molte delle questioni legate al CLD è impossibile trarre conclusioni significative riguardo all'impatto dei progressi tecnologici su questa condizione. Per arricchire la nostra comprensione del CLD, e dei relativi fattori di rischio, c'è grande bisogno in futuro di lavori epidemiologici volti a chiarire il naturale presentarsi ed evolvere del CLD in contesti di popolazione rurale e urbana, nonché in vari paesi e razze.

Poiché il CLD viene segnalato soprattutto in presenza di una sintomatologia piuttosto che in seguito all'osservazione di segni, e sebbene la sua esatta eziologia sia ancora da stabilire, l'uso dei sintomi come metodo di misura della risposta è appropriato, in quanto direttamente legato all'esperienza dei pazienti con le lenti a contatto e alla motivazione che spinge a cercare e usare un trattamento, a prescindere dalla presenza di segni osservabili. La frequenza e l'intensità con cui questi sintomi vengono riportati può essere valutata attraverso la somministrazione di questionari. Sono necessari ulteriori ricerche e un accordo in merito all'adozione universale di un'unica misura del CLD. Il Contact Lens Dry Eye Questionnaire [Questionario sull'occhio secco da lente a contatto] è stato ben accolto e, probabilmente, è lo strumento più adatto per una valutazione del CLD su larga scala.

## Materiali, geometria, e manutenzione delle lenti a contatto

Il legame o l'influenza eziologica degli effetti esercitati dai materiali e dalle geometrie delle lenti a contatto, sia rigide che morbide, sul CLD

sono stati al centro di accese controversie. Grande interesse è stato dimostrato anche per il ruolo, in termini di influenza sul CLD, delle soluzioni per la manutenzione, dei regimi di manutenzione adottati e delle diverse modalità di utilizzo.

La grande maggioranza del mercato odierno è costituita dalle lenti a contatto morbide (~90%), mentre le lenti rigide formano la quota restante. Nella maggior parte dei principali mercati internazionali tra le lenti a contatto morbide utilizzate, quelle in silicone idrogel oggi hanno la quota di mercato più grande. Negli anni, si è discusso molto sul ruolo dei materiali e delle geometrie delle lenti relativamente al problema del CLD. La questione è comparsa per la prima volta nella letteratura peer review all'inizio degli anni '70 per i materiali delle lenti rigide e negli anni '80 per i materiali delle lenti morbide. Da allora, contattologi e scienziati hanno fatto ricerche sull'influenza della chimica dei polimeri e su altre numerose caratteristiche misurabili e quantificabili dei materiali. Le caratteristiche prese in considerazione includono il corpo della lente (per esempio contenuto d'acqua, disidratazione, ionicità, trasmissibilità all'ossigeno, modulo e fattori meccanici) e la superficie (per esempio attrito, bagnabilità, modifica della superficie). Fino a oggi, quasi nessuna di queste caratteristiche, con la possibile eccezione dell'attrito sulla base di prove iniziali, sembra essere associato direttamente al CLD. Tuttavia, può essere difficile trarre conclusioni dagli studi che hanno per oggetto la valutazione di questi fattori, per la confusione derivante dalle diverse geometrie delle lenti, dalla carenza di rigore, dalla mancanza di definizioni coerenti (per esempio del discomfort) e dall'impossibilità di mantenere la geometria costante nei test sull'influenza di un materiale o delle sue caratteristiche. Da ultimo, è noto che la struttura chimica del materiale con cui è realizzata una lente a contatto influenza anche la formazione di depositi dei componenti del film lacrimale (in particolare proteine e lipidi), ma il ruolo della formazione di depositi in generale rimane ambiguo, probabilmente anche in questo caso a causa delle difficoltà e delle incoerenze nella misurazione e quantificazione.

Le lenti a contatto hanno geometrie diverse, le quali si ritiene possano influenzare il comfort oculare durante l'utilizzo. Non c'è dubbio che la geometria delle lenti influenzi la capacità di queste ultime di adattarsi al meglio alla superficie oculare e che ciò abbia un ruolo in termini di performance complessiva. Nel caso delle lenti a contatto morbide, per esempio, è noto che un moderato movimento della lente (con ricambio del film lacrimale) e una copertura corneale siano fattori importanti, ma non è del tutto chiaro come possano essere associati al CLD. Analogamente, nell'applicazione delle lenti rigide, l'influenza dell'interazione tra il bordo della lente e la palpebra è ritenuta importante per il comfort del paziente, ma anche in questo caso non è del tutto chiaro il nesso generale di que-

sta relazione con il CLD. Il consenso è però ancora inferiore circa gli effetti sul CLD delle diverse caratteristiche della geometria. Ciò detto, appare che le dimensioni, la forma e il profilo dei bordi siano tra i fattori che più di ogni altro determinano il comfort di una lente a contatto, sia morbida che rigida.

Infine, è certamente interessante capire che ruolo hanno nel CLD le soluzioni per la manutenzione, le procedure di manutenzione e le modalità d'uso delle lenti a contatto. Finora, la letteratura peer review non ha dato un'indicazione chiara su quali siano le formulazioni o i componenti specifici che potrebbero essere associati a un aumento del CLD o a un miglioramento del comfort delle lenti a contatto. Ad ogni modo, la maggior parte dei contattologi concorda sull'importanza, per il successo dell'utilizzo, di una manutenzione regolare delle lenti, che comprenda le fasi di sfregamento, risciacquo e adeguata immersione nel liquido (disinfezione e pulizia). La maggioranza inoltre è d'accordo sul fatto che l'aumento della frequenza di sostituzione delle lenti morbide rappresenta un vantaggio per la salute oculare e possa probabilmente migliorare il comfort, anche se è difficile definire il programma di sostituzione ideale. Per quanto ne sappiamo, non sono ancora stati condotti studi su larga scala ben controllati ed eseguiti con strumenti contemporanei, finalizzati a una comprensione più approfondita di tali questioni.

## Neurobiologia del fastidio e del dolore

Le lenti a contatto interagiscono con alcune delle aree più innervate del corpo, come la cornea, il margine della palpebra e, in misura inferiore, la congiuntiva. Pertanto non c'è forse da sorprendersi che l'occhio sia in grado di percepire la presenza della lente a contatto e a volte di reagire a essa. I nervi sensoriali (o afferenti) (ossia quelli che reagiscono agli stimoli del "dolore"), provenienti dalla regione oftalmica e dalla regione mascellare del ganglio trigemino, danno origine a numerose terminazioni nervose intraepiteliali, alcune delle quali possono estendersi all'interno della superficie oculare anche per alcuni micrometri. I nervi sensoriali corneali consistono in recettori polimodali (in grado di rispondere a stimoli nocivi o quasi nocivi di natura meccanica, termica e chimica e all'azione di una grande varietà di mediatori infiammatori), mecano-nocicettori (che rispondono a forze meccaniche di magnitudine vicina a quella richiesta per danneggiare le cellule dell'epitelio corneale) e termorecettori attivati dal freddo (che reagiscono ai cali di temperatura prodotti dall'evaporazione delle lacrime sulla superficie corneale, o all'applicazione di soluzioni fredde e iperosmolari). L'attivazione di questi nocicettori avviene attraverso specifici canali ionici, ma non sembra esserci una relazione lineare tra l'attivazione dei canali e il fastidio associato alle lenti a contatto.

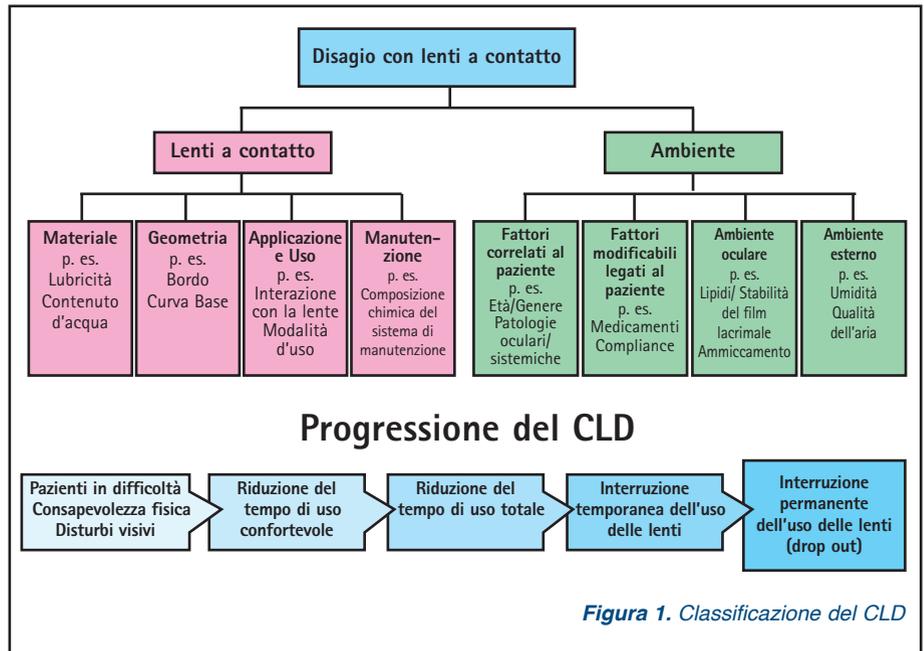


Figura 1. Classificazione del CLD

La propagazione post-recettoriale del segnale nervoso sensoriale parte dalla fonte, attraverso il ganglio trigemino e termina in molteplici aree spazialmente discrete lungo l'asse rostro-caudale del complesso sensitivo trigemino-tronco encefalico (TBSC) del sistema nervoso centrale. In questa regione, i nervi sensoriali terminano soprattutto nell'aspetto ventrale della regione di transizione tra la porzione caudale interpolare del nucleo trigeminale spinale e la porzione caudale della stessa regione (Vi/Vc) oppure in corrispondenza della giunzione spino-midollare (Vc/C1). Le prove indicano che i neuroni sensoriali oculari in Vi/Vc o Vc/C1 hanno funzioni diverse nell'omeostasi e sensibilità oculare. L'essiccazione o la rilevazione del freddo sulla superficie oculare stimolano solamente la regione Vi/Vc. La resezione del tratto trigeminale spinale nella regione Vi/Vc elimina il senso di dolore derivante dalla stimolazione corneale, ma permane comunque una sensazione di contatto sulla cornea. Il blocco farmacologico della sola regione Vi/Vc previene la lacrimazione riflessa prodotta dalla stimolazione chimica della superficie oculare. Le proiezioni ascendenti dai neuroni di secondo ordine del TBSC ai centri cerebrali superiori non sono del tutto note e non esistono di studi di rilevamento sistematici, benché la natura complessa di molte percezioni oculari, come secchezza, sensazione di occhio sabbioso, prurito, irritazione e affaticamento, indichi la presenza di interazioni attraverso canali psicofisici multipli che richiedono un'integrazione nei centri cerebrali superiori.

L'uso di lenti a contatto potrebbe o meno alterare la densità, la tortuosità, la diramazione, lo spessore o la riflettività delle fibre nervose. I grandi cambiamenti nella morfologia del plesso nervoso sub-basale corneale durante l'uso delle lenti per l'ortocheratologia (OK) aumentano la soglia di sensibilità. Cambiamenti della

sensibilità corneale associati all'uso di lenti a contatto sono stati largamente riportati, ma non è noto il meccanismo a essi sottostante; inoltre è possibile che i risultati degli studi dipendano molto dal tipo di strumento utilizzato per testare la sensibilità. Il fatto che lo stimolo pneumatico tattile della cornea dopo l'uso di lenti a contatto morbide sia ridotto, ma che non si verifichi nessun cambiamento associato nei sintomi di fastidio durante l'uso delle lenti, indica che la risposta al contatto della cornea e, di conseguenza, la propagazione dello stimolo attraverso la regione Vc/C1 non è collegata al CLD. Ciò potrebbe quindi implicare che le differenze di osmolarità e raffreddamento vengono rilevate attraverso la regione Vi/Vc. Un'ipotesi alternativa, ma non necessariamente incompatibile con la precedente, è la possibilità di una stimolazione meccanica dei nocicettori nella regione del lid wiper palpebrale. È possibile che durante l'uso della lente si verifichi la stimolazione di un'infiammazione subacuta della superficie oculare e che i nervi siano in grado di rispondere alla produzione di una varietà di mediatori infiammatori, compreso le citochine e i metaboliti dell'acido arachidonico. I neurotrasmettitori chiave coinvolti nella trasmissione delle sensazioni oculari nella cornea e nella congiuntiva umana sono stati identificati come sostanza P e CGRP (peptide correlato al gene della calcitonina). Nessuna variazione dei livelli lacrimali di sostanza P è stato rilevato in un gruppo di portatori di lenti a contatto rispetto ai non portatori, il che potrebbe indicare che la sostanza P non ha nessun ruolo nel CLD. Non sono state riportate variazioni del CGRP. Al contrario, pare che nel CLD si registri un aumento dell'attivazione del fattore di crescita nervosa delle neurotrofine (NGF). Dal momento che l'NGF è coinvolto nella sopravvivenza e nel mantenimento dei neuroni simpatici e sensoria-

li, l'aumento della sua attivazione indica che i nervi subiscono un danno (e quindi necessitano di una dose extra di NGF per la riparazione) o sono alterati in altri modi durante il CLD.

È necessario condurre molte più ricerche per arrivare a un profilo generale della neurobiologia del CLD. Con una migliore integrazione della ricerca nell'ambito del sistema nervoso periferico e centrale, con osservazioni dei cambiamenti strutturali/morfologici dei nervi, la biochimica del sistema potrebbe risultare utile nella comprensione del CLD. Un importante primo passo potrebbe essere quello di progettare esperimenti volti a stabilire quale tessuto (per esempio, il margine corneale o palpebrale) è l'area sensitiva primaria del CLD.

## Interazioni della lente a contatto con la superficie oculare e annessi

Sembrirebbe evidente che le interazioni di una lente a contatto con la superficie oculare e il film lacrimale siano critici per un'esperienza di successo nell'uso delle lenti e nello sviluppo del CLD. Questo sottocomitato ha investigato l'impatto delle lenti a contatto sulla superficie oculare, tentando di collegare queste interazioni con lo sviluppo del CLD. Attraverso un approfondito riesame della letteratura sono state identificate alcune decine di alterazioni del tessuto della superficie oculare che possono verificarsi in seguito all'uso delle lenti a contatto. Benché molte di queste portino ad avvertire un dolore conclamato (per esempio la cheratite microbica), è stato stabilito che le complicanze patologiche così evidenti non rientravano nelle competenze di questo esercizio e che il sottocomitato avrebbe considerato solamente le potenziali alterazioni tissutali associate al CLD (come definito in precedenza) e non a un dolore che persistesse anche dopo la rimozione della lente. La cornea è la principale superficie di appoggio della lente e potrebbe essere un fattore significativo nel CLD, soprattutto per quanto attiene alla sua neurobiologia. Tuttavia, né i cambiamenti morfologici e apoptotici all'interno dell'epitelio corneale, né gli eventuali cambiamenti nella funzione di barriera di quest'ultimo, sono stati messi in relazione con il CLD. Nonostante le molte pubblicazioni che esaminano lo staining corneale associato all'uso di LAC, in generale, sembra che questo abbia, nella migliore delle ipotesi, solo un debole legame con il CLD, e che quindi non rappresenti un fattore rilevante per la maggior parte dei portatori di lenti a contatto. Non è stata dimostrata l'associazione tra il CLD e nessuno dei cambiamenti stromali (densità dei cheratociti, opacità stromali, infiltrati stromali e neovascolarizzazione stromale), endoteliali o limbali (rossore o carenza di cellule staminali) indotti dall'uso delle lenti. Sebbene l'ipossia possa essere una complicanza associata a molti tipi o geometrie di

lenti a contatto, nessuna specifica associazione con eventuali cambiamenti ipossici o marker dell'ipossia può essere messa in relazione diretta con il CLD.

La congiuntiva è risultata essere uno dei tessuti più strettamente connessi allo sviluppo del CLD. Alcuni studi hanno trovato una relazione tra il CLD e lo staining della congiuntiva bulbare, generalmente osservato utilizzando il verde di lissamina, in particolare lo staining associato al bordo della lente morbida che potrebbe essere in relazione con la geometria del bordo della lente. Mentre è possibile che esista un legame tra la geometria del bordo e il modulo con lo sviluppo di flap epiteliali congiuntivali, non sembra invece esserci alcuna relazione tra questo cambiamento tissutale e il CLD. L'iperemia bulbare non è stata collegata al CLD. In alcuni portatori con CLD sono stati osservati cambiamenti citologici a livello della congiuntiva bulbare, ma i molti mesi necessari per far regredire questi cambiamenti depongono chiaramente contro una stretta associazione con il CLD, il quale invece si allevia rapidamente una volta tolta la lente dall'occhio.

La congiuntiva palpebrale ha un ruolo importante nel controllo dell'interazione con la superficie oculare e la lente. Due situazioni specifiche potenzialmente associate al CLD riguardano le alterazioni delle ghiandole di Meibomio e lo sfregamento della parte anteriore della congiuntiva palpebrale sulla superficie della lente (la cosiddetta zona "lid wiper"). Sembra che l'uso delle lenti a contatto abbia davvero un impatto sulla funzionalità delle ghiandole di Meibomio e la funzionalità ridotta delle ghiandole di Meibomio è stata associata all'uso delle lenti a contatto, ma sono necessari ulteriori studi che lo confermino. Le alterazioni al lid wiper sono più comuni nei portatori di lenti a contatto sintomatici e alcuni studi hanno messo in relazione questi cambiamenti tissutali con il CLD. Tuttavia, sono necessarie ulteriori indagini per capire se l'epiteliopatia del lid wiper (LWE) è causata o meno da specifiche proprietà del materiale della lente, se l'LWE superiore è più o meno rilevante di quella inferiore, se eventuali modifiche alle proprietà delle lenti a contatto, delle gocce umettanti o delle soluzioni possono influenzare positivamente il grado di LWE e in che misura la modifica dell'LWE allevierà il CLD. Infine, il margine della palpebra è più frequentemente colonizzato da microbi rispetto alla congiuntiva, ma la frequenza di isolamento varia da portatore a portatore. Il ruolo del microbiota della palpebra è stato studiato solo superficialmente durante il CLD e anche questa è un'area che merita di essere oggetto di studi futuri, dato che le tossine microbiche possono incidere sul comfort oculare.

In conclusione, alcune evidenze suggeriscono un legame tra i cambiamenti congiuntivali e della palpebra con il CLD, tra cui le più solide sono quelle associate alle alterazioni delle

ghiandole di Meibomio e dell'LWE. Nessuna prova convincente di un legame con il CLD è stata raccolta rispetto a una qualunque delle altre forme di cambiamenti tissutali associati alle lenti a contatto. Gli studi futuri beneficerebbero di progettazioni longitudinali che tentino di capire quali cambiamenti patofisiologici hanno luogo nel tempo nei nuovi portatori e se eventuali modifiche a materiali, geometria, applicazione o altri elementi della lente possano avere effetti su tali cambiamenti tissutali. Gli studi dovrebbero esaminare anche se l'entità e la tempistica di tali cambiamenti possano o meno essere messe in relazione con la portata e la tempistica del CLD.

## Interazioni della lente a contatto con il film lacrimale

Nel valutare le interazioni delle lenti a contatto con il film lacrimale e il modo in cui queste interazioni potrebbero portare alla sensazione di discomfort, il workshop ha considerato gli effetti biofisici e biochimici dell'uso delle lenti a contatto sul film lacrimale e la loro influenza sulla sensazione di fastidio.

La presenza fisica di una lente a contatto in situ divide il film lacrimale in un film lacrimale pre- e post-lente, creando nuove interfacce con l'ambiente oculare. I cambiamenti del film lacrimale si verificano all'applicazione della lente e durante il successivo uso. Inoltre, è probabile che esistano differenze biochimiche tra gli strati del film lacrimale pre-lente e post-lente. La rottura del film lacrimale dovuta all'applicazione e all'uso della lente a contatto causa una serie di cambiamenti della composizione che portano a una riduzione della stabilità del film lacrimale sulla superficie anteriore della lente e a cambiamenti meno definiti in quello post-lente. Ne consegue che il film lacrimale pre-lente risultante ha uno spessore dello strato lipidico ridotto, un volume lacrimale ridotto e un tasso di evaporazione più alto rispetto a quello del film lacrimale normale. Sebbene l'impatto diretto di queste proprietà del film lacrimale sulla sensazione di fastidio non sia stato del tutto spiegato, i dati finora raccolti indicano specificamente che al CLD sono associati una ridotta stabilità del film lacrimale, un aumento dell'evaporazione, un ridotto ricambio del film lacrimale e la felcizzazione lacrimale. Ulteriori prove sono necessarie per supportare le associazioni tra volume lacrimale, tensione superficiale, osmolarità, pH e temperatura della superficie oculare e CLD.

Per quanto riguarda i cambiamenti biochimici nella composizione del film lacrimale associati all'uso di lenti a contatto, sembra non esserci alcuna relazione tra CLD e proteina totale, lattoferrina e lisozima. I dati attualmente disponibili indicano un possibile aumento dei livelli di lipocalina-I lacrimale, dei livelli e dell'attività

della sPLA2 e dei livelli dei lipidi degradati, e una possibile diminuzione dei fosfolipidi, in presenza di CLD, il che potrebbe essere coerente con i cambiamenti biochimici e funzionali nello strato lipidico lacrimale. Alcuni lipidi polari, nello specifico gli acidi grassi (O-acetil)-omega-idrossi e i loro esteri, sono stati associati con i sintomi riportati e potrebbero essere importanti nel CLD. Ulteriori prove sono necessarie per stabilire i legami esistenti tra MUC5AC e altri cambiamenti nel proteome lacrimale con il CLD. Date le potenziali evidenze di frizione durante l'uso e dell'epiteliopatia del lid wiper nella patofisiologia del CLD, ci si potrebbe aspettare un aumento delle proteasi tissutali e lacrimali, nonché dei mediatori infiammatori, nel film lacrimale; tuttavia, tali cambiamenti non sono ancora stati dimostrati in maniera consistente.

La nostra comprensione della misura in cui i cambiamenti che si verificano nel film lacrimale durante l'uso delle lenti a contatto sono responsabili del CLD presenta importanti lacune. Esistono notevoli prove delle associazioni esistenti tra i cambiamenti dei lipidi probabilmente del film lacrimale pre-lente e il CLD, anche se non è chiaro se tali cambiamenti sono casuali, oppure già presenti prima dell'uso delle lenti a contatto. Per capire meglio queste relazioni, è importante usare nelle ricerche future la definizione del CLD fornita nel presente documento e studiare gruppi di soggetti rilevanti utilizzando un adeguato progetto di studio. La mancanza di prove relative al film lacrimale post-lente nel CLD è probabilmente legata alle attuali difficoltà nella valutazione di questo strato, oltre al fatto che si tratta di uno strato che ha poco ricambio, essendo in gran parte intrappolato e stagnante dietro la lente a contatto.

Le prove indicano inoltre che i parametri del film lacrimale pre-lente sono interrelati e, pertanto, è difficile identificare un singolo componente come responsabile del CLD. La stabilità del film lacrimale (mediante evaporazione), apparentemente conseguente a molteplici caratteristiche del film lacrimale e alle loro interazioni, è nondimeno considerata essere un fattore chiave nel CLD. Data la rilevanza della stabilità del film lacrimale pre-lente nel CLD, le ricerche future dovranno focalizzarsi sullo sviluppo di nuovi materiali o trattamenti delle superfici che contrastino l'evaporazione lacrimale durante l'uso delle lenti e sullo sviluppo di prodotti per la manutenzione arricchiti di agenti umettanti che favoriscano la bagnabilità a lungo termine delle lenti a contatto.

## Progettazione e risultati degli studi clinici

La progettazione degli studi clinici volti a determinare le possibili cause del CLD non è stata, nella maggior parte dei casi, ottimale; inoltre il numero dei partecipanti ai trial è stato in genere ridotto. Sorprendentemente, dato lo

stretto legame tra CLD e interruzione dell'uso delle lenti a contatto, la progettazione degli studi clinici ha avuto la tendenza a focalizzarsi sulla performance di determinate lenti a contatto o soluzioni per la manutenzione, piuttosto che sulla specifica natura ed eziologia del fastidio associato alle lenti a contatto. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che la maggioranza degli studi clinici è sponsorizzata dall'industria.

La maggior parte degli studi clinici ha valutato il ruolo del tipo di lente (differenze di materiale), dell'uso dei sistemi di manutenzione e dell'effetto dell'applicazione delle lenti, presentando però dei limiti nella capacità di isolare un unico fattore dagli altri. Una limitazione importante è stata fino a oggi la mancanza di una definizione unanime di CLD. Tra gli altri limiti si annoverano la mancanza di controllo delle variabili in grado di confondere o l'utilizzo di controlli inadeguati. Un esempio di questo è il problema emerso spesso al momento della pubblicazione dei report sui risultati del passaggio dei portatori dalla loro lente abituale a una lente nuova (a volte sperimentale). Senza mascheramento e controlli adeguati (per esempio, non solo il passaggio a un nuovo tipo di lente, ma anche, una volta eseguito il mascheramento, una nuova applicazione delle lenti abituali su una parte dei soggetti oppure il crossover dei soggetti nel gruppo con lenti abituali), i risultati tendono a contenere un errore sistematico intrinseco.

Il report di questo sottocomitato descrive in dettaglio molti tipi di errori sistematici di cui si dovrebbe tener conto nei futuri lavori in quest'area. Inoltre, sono ottimali eventuali disegni di studi clinici con randomizzazione dei soggetti e doppio mascheramento. È importante considerare periodi di run-in e wash-out per evitare errori sistematici dovuti alla memoria o eventuali cambiamenti alla fisiologia durante l'uso delle lenti. Sono fondamentali le determinazioni a priori di appropriati criteri di entrata e adeguate dimensioni dei campioni.

Infine, è stata stabilita l'associazione, almeno potenziale, di certi fattori dei trial clinici con il CLD. Tra questi, l'epiteliopatia del lid wiper, la stabilità/il volume del film lacrimale e le pieghe congiuntivali parallele della palpebra. È stato raccomandato di volgere ulteriori studi clinici adeguatamente progettati volti a valutare questi (e altri) fattori. Anche se nessun singolo parametro di outcome delle lenti a contatto è stato giudicato completamente convalidato, si è giunti alla conclusione che il Contact Lens Dry Eye Questionnaire era al momento l'outcome soggettivo più adatto per il CLD. Per i futuri lavori in quest'ambito è necessario un parametro di outcome ancora più affidabile e sensibile.

## Gestione e terapia del CLD

La condizione del CLD rappresenta una sfida considerevole, in termini di gestione e terapia, per la prassi clinica. Mentre infatti le cause del-

la sensazione di fastidio a breve termine derivante da una difficoltà nell'inserimento della lente sono in generale chiare e facili da eliminare, i sintomi di fastidio e secchezza che persistono e anzi aumentano a fine giornata costituiscono un problema più difficile da trattare. In questi casi, il trattamento dei portatori di lenti richiede una valutazione attenta e personalizzata al fine di eliminare le condizioni concomitanti che potrebbero confondere il quadro clinico, seguita dalla determinazione della causa o delle cause più probabili e dall'identificazione delle relative strategie di trattamento (Fig. 2). Lo scopo è quello di garantire che la lente a contatto sia un ambiente oculare accettabile dal punto di vista clinico, senza svantaggi apparenti di natura fisica o comportamentale associati alla lente. Un'attenta anamnesi del problema che si manifesta e dello stato generale del paziente è un primo passo fondamentale nel processo di gestione del CLD. Gli elementi chiave della valutazione includono l'età e il sesso del portatore, la tempistica e l'insorgenza dei sintomi, il tipo di lente e il materiale con cui è realizzata, i sistemi di manutenzione, la frequenza di sostituzione delle lenti, l'uso di agenti umettanti addizionali, i tempi e la modalità di utilizzo, l'osservanza e il rispetto delle istruzioni, l'ambiente lavorativo, le patologie coesistenti e le cure mediche in corso.

È importante riconoscere che il sintomo "fastidio" è relativamente poco specifico, in quanto potrebbe dipendere da molte cause diverse dalla lente a contatto. Prima di concentrarsi sulla lente a contatto come fonte del fastidio, è quindi fondamentale identificare e trattare le eventuali patologie coesistenti che potrebbero essere responsabili dei sintomi del paziente, per esempio farmaci oculari, patologie sistemiche (malattie autoimmuni e malattie atopiche), patologie della palpebra (blefariti e anomalie anatomiche), anomalie del film lacrimale e patologie congiuntivali e corneali.

Una volta identificate e trattate le cause del CLD non associate alla lente a contatto, il centro dell'attenzione può spostarsi sulla lente e sul sistema di manutenzione. Tra le tipiche cause di problemi associati alla lente ci sono difetti quali irregolarità e lacerazioni del bordo, depositi e superfici non umettate. Vanno poi prese in considerazione questioni legate alle caratteristiche della geometria (per esempio disegno del bordo), alle proprietà del materiale e all'applicazione in situ. Anche le soluzioni per la manutenzione e i loro componenti, oppure regimi di manutenzione non corretti, possono a volte contribuire al CLD ed è possibile che i vantaggi delle lenti giornaliere monouso siano, in parte, dovuti proprio all'eliminazione di questi fattori. Tuttavia, la soluzione contenuta nel blister delle lenti monouso può costituire un'ulteriore fonte di CLD, in particolare al momento dell'applicazione delle lenti.

La sostituzione delle lenti a contatto frequente e conforme alle specifiche può ridurre o eliminare

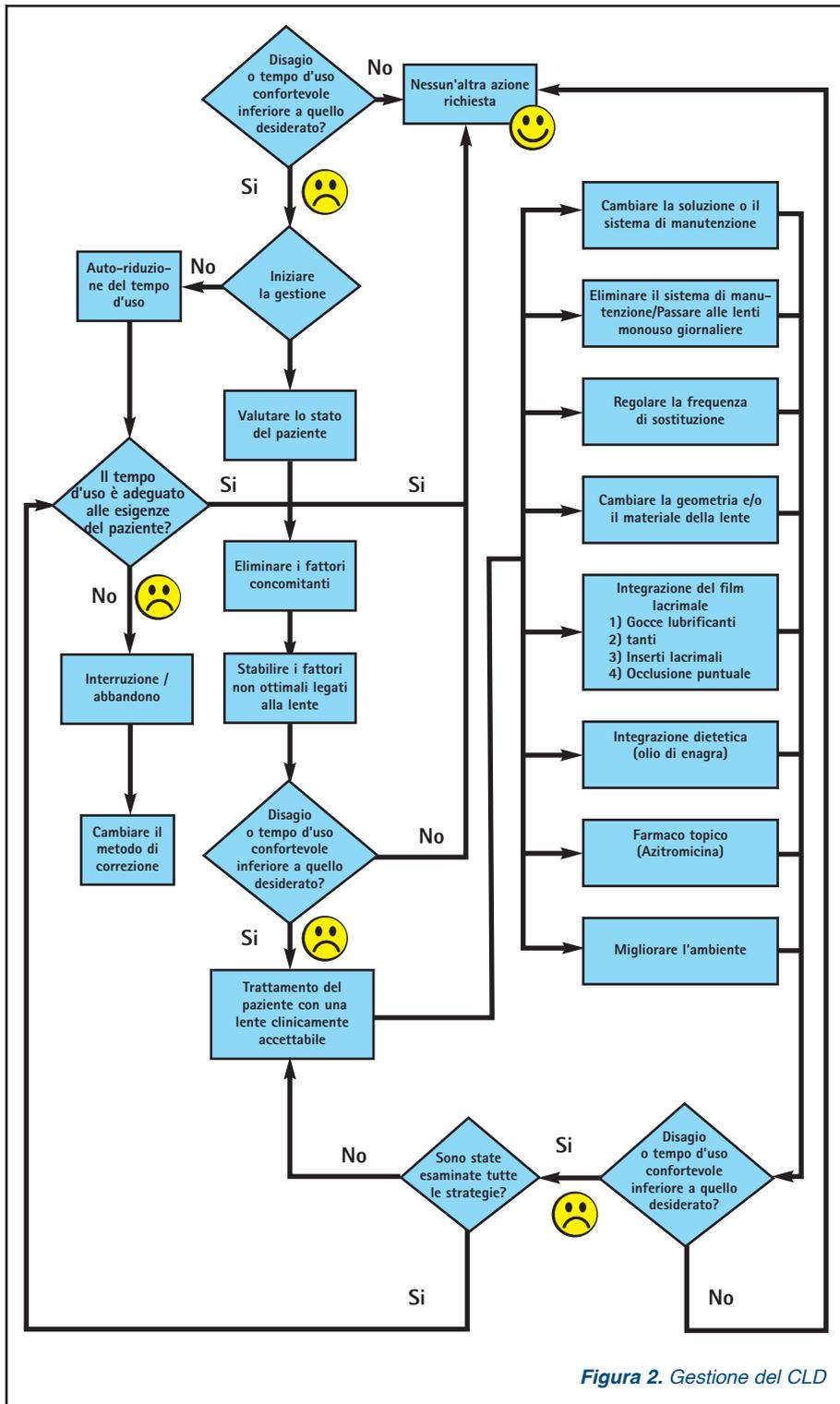


Figura 2. Gestione del CLD

la formazione di depositi. Anche il passaggio a un sistema di manutenzione diverso può incidere sulla formazione di depositi. Benché un cambio di materiale possa essere utile, è difficile separare il materiale della lente dalla geometria e dagli effetti di superficie come fonti di CLD. Applicare lenti con curve base strette, utilizzare lenti con diametri grandi, cambiare la superficie posteriore della lente e utilizzare lenti con uno

spessore centrale minore sono tutti elementi che possono migliorare il CLD. Tuttavia, è difficile cambiare i parametri della lente in modo indipendente l'uno dall'altro, in quanto la modifica di un parametro può influire sugli altri. L'uso di lacrime artificiali e agenti umettanti topici, l'assunzione di acidi grassi essenziali per via orale (FA), l'occlusione della vi a di drenaggio e l'applicazione di farmaci topici (per

esempio azitromicina, ciclosporina A), oltre alla raccomandazione di evitare ambienti sfavorevoli (per esempio, le cabine degli aerei) e alla modifica del comportamento di ammiccamento, sono tutti metodi utilizzati nel trattamento dei pazienti affetti da occhio secco che potrebbero contribuire alla riduzione del CLD, anche se in futuro dovranno essere svolte prove più sostanziali relativamente al loro uso (o al mancato uso).

È possibile che tutte queste tattiche abbiano un effetto limitato sul CLD e ciò che ci si può ragionevolmente aspettare da un singolo intervento è soltanto un miglioramento incrementale nel CLD. Per fornire il massimo sollievo possibile, potrebbe essere quindi necessaria un'aggiunta graduale di trattamenti. Sfortunatamente, dato l'attuale stato di conoscenza del CLD, alcuni pazienti manterranno livelli residui di CLD sufficientemente fastidiosi da indurli a interrompere l'uso delle lenti a contatto.

## Conclusioni

Il Workshop internazionale TFOS sul CLD ha affrontato molte aree d'interesse all'interno della comunità delle lenti a contatto, in quanto caratterizzanti il problema del CLD, costantemente persistente. Come osservato, questo gruppo internazionale di esperti ha fornito un sistema di riferimento per gli studi e le attività cliniche che saranno condotti in futuro in quest'ambito. È di fondamentale importanza che nei trial e negli studi in materia, compresi i risultati convalidati, venga impiegata la definizione di CLD (indicata in precedenza), in modo che ci sia coerenza in tutte le attività di ricerca. Allo stesso modo, per stabilire meglio l'incidenza e i fattori di rischio di questa condizione, ivi compresi gli eventuali fattori in qualche modo legati al paziente o alle lenti a contatto (per esempio caratteristiche del materiale, geometrie, caratteristiche del sistema di manutenzione, regimi di cura igienica) saranno utili eventuali studi di storia naturale, finora non eseguiti. Sono necessari modelli migliori per le considerazioni di natura eziologica, tra cui le interazioni con la superficie oculare e il film lacrimale, che permettano una maggiore comprensione pre-clinica e, alla fine, la traduzione dalla sperimentazione all'utilizzo clinico nello sviluppo di nuovi prodotti. Da ultimo, i clinici devono lavorare assiduamente con i pazienti affetti da CLD. È importante che il processo di prevenzione e gestione del CLD inizi presto, forse anche prima dell'insorgenza dei sintomi, per migliorare la prognosi a lungo termine di un uso delle lenti a contatto di successo, sicuro e confortevole.

## Crediti

**Informativa:** le informazioni su ciascuno dei partecipanti al workshop sono disponibili nell'Appendice all'Introduzione.



[www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)

Title sponsor



[www.ARVO.org](http://www.ARVO.org)

