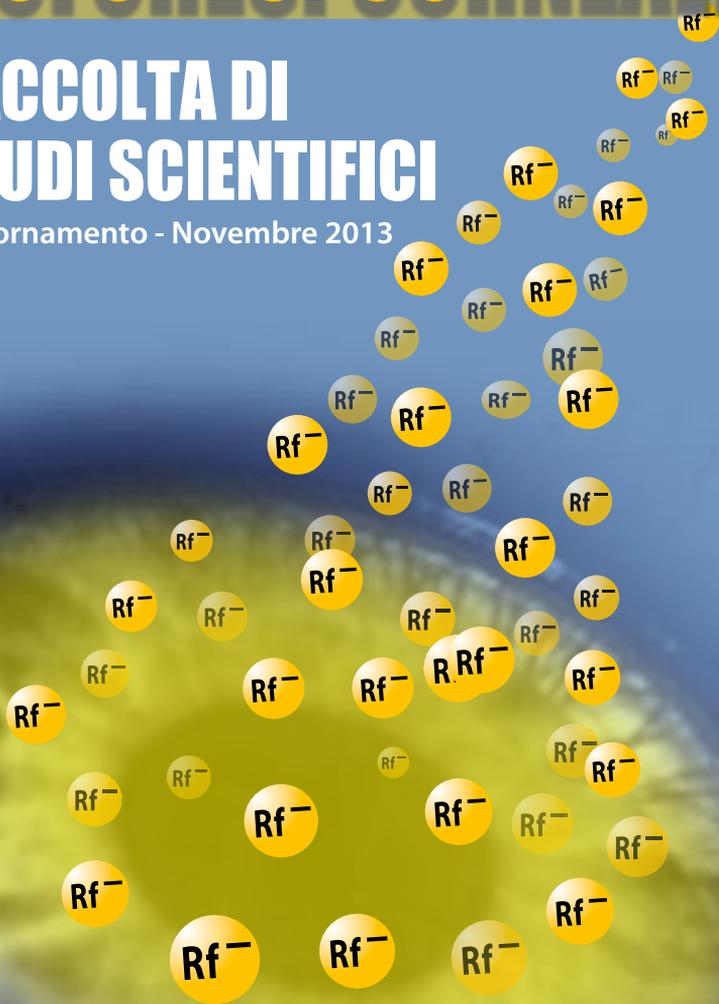


IONTOFORESI CORNEALE E CXL

RACCOLTA DI STUDI SCIENTIFICI

Aggiornamento - Novembre 2013



SOOFT italia

IONTOFORESI CORNEALE E CXL - RACCOLTA DI STUDI SCIENTIFICI -

INDICE

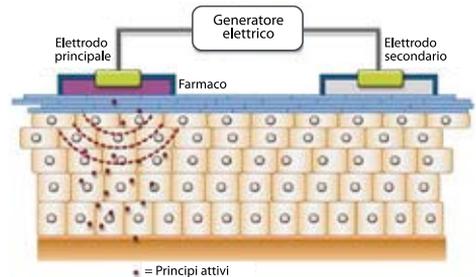
- Principi	pag. 3
- Studi di tollerabilità	pag. 5
- Studi di cinetica e biomeccanica	pag. 6
- Raccolta di studi scientifici	pag. 7
- Joseph Frucht-Pery Somministrazione oculare di sostanze mediante Iontoforesi	pag. 9
- Francois Malecaze Valutazione della distribuzione stromale della riboflavina somministrata mediante Iontoforesi corneale e degli effetti del trattamento Iontoforesi-CXL sulle fibre stromali	pag. 10
- Rita Mencucci Analisi istologica dopo CXL mediante Iontoforesi corneale: valutazione su epitelio, stroma ed endotelio	pag. 12
- Leonardo Mastropasqua Mario Nubile - Manuela Lanzini - Roberta Calienno Modificazioni strutturali e risposta tissutale dopo CXL standard vs CXL-TE con Iontoforesi	pag. 14
- Paolo Vinciguerra - Eberhard Spoerl Determinazioni comparative dello stress-strain su cornee umane dopo CXL transepiteliale (EPI-ON) e standard (EPI-OFF). Valutazione del ruolo dell'impregnazione passiva e mediante Iontoforesi, di differenti soluzioni di riboflavina e intensità di radiazione	pag. 16
- Guzel Bikbova and Mukharram Bikbov Cross-linking transepiteliale del collagene corneale tramite Iontoforesi di riboflavina	pag. 20
- Giovanni Alessio Utilizzo di una nuova soluzione osmotica per il cross-linking corneale: studio comparativo su cornee da banca	pag. 22

LA IONTOFORESI

PRINCIPI

La iontoforesi consiste nel trasferimento di molecole, fornite di carica ionica, all'interno dei tessuti da trattare, grazie ad un campo elettrico a bassa intensità. Tra queste molecole sono da annoverare diversi farmaci. La rapidità di passaggio delle molecole ioniche può essere aumentata variando l'intensità di corrente applicata o le caratteristiche della soluzione/preparazione.

Sfruttando il principio fisico della migrazione ionica da un polo all'altro, vengono preparati specifici farmaci polarizzati contenenti o ioni positivi, o ioni negativi o entrambi (bipolari). Questi farmaci polarizzati vengono applicati agli elettrodi secondo la loro polarità: ad esempio, se il farmaco è di polarità positiva sarà applicato all'elettrodo positivo, se di polarità negativa all'elettrodo negativo, se bipolare indifferentemente all'uno o all'altro, mentre l'altro polo viene posto su una zona limitrofa al distretto da trattare. Pertanto applicando l'elettrodo con il farmaco sulla zona da trattare e l'altro ad una distanza massima di circa 10/20 cm, la corrente veicolerà il farmaco all'interno dei tessuti, poichè gli ioni del farmaco stesso migreranno verso il polo opposto fino al completo assorbimento del medicinale.



UTILIZZI

La iontoforesi rappresenta oggi la tecnica più utilizzata per introdurre un farmaco nel nostro organismo attraverso l'epidermide.

Tale trattamento permette di curare direttamente le zone interessate dalle affezioni dolorose (algie) derivanti da patologie reumatiche (artrite, sciatica, lombalgia, cervicgia, ecc.) come anche da altre patologie come la cellulite, l'adiposi, ecc., ottenendo un rapido effetto terapeutico.

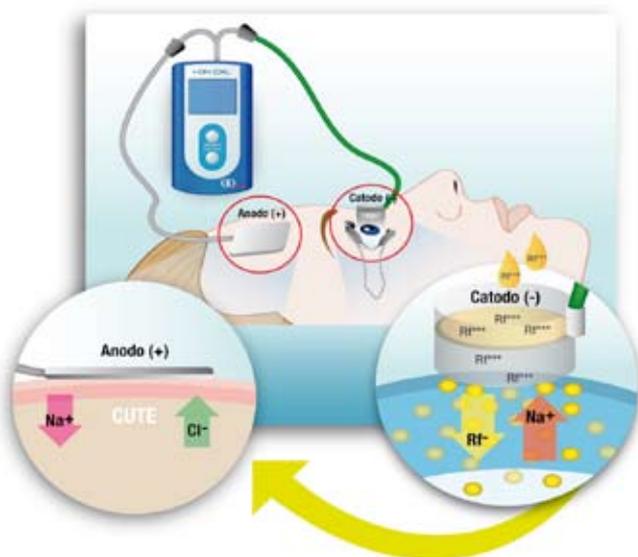
Si evita in questo modo l'assunzione di farmaci per via orale che possono provocare, notoriamente, effetti collaterali sistemici.

LA IONTOFORESI CORNEALE

Nella iontoforesi corneale il trattamento viene effettuato mediante l'applicazione sul paziente di due elettrodi collegati ad un generatore di corrente continua.

L'elettrodo principale (polo -) è contenuto in un anello in policarbonato, specifico per uso medico, che va applicato a suzione sulla cornea da trattare; l'altro elettrodo (polo +) consiste in un "cerottino" (*patch*) da posizionare sulla fronte del paziente.

Il flusso di corrente (a bassa intensità) tra i due elettrodi permette ad una specifica formulazione di riboflavina (RICROLIN®+), appositamente sviluppata per la somministrazione iontoforetica, di penetrare rapidamente nello stroma corneale, attraverso l'epitelio integro (quindi senza disepitelizzazione), garantendo una ottimale imbibizione.



Il flusso di cariche è possibile grazie ad un generatore di corrente continua (I-ON CXL®), alimentato a batterie.

L'intensità che viene erogata per la iontoforesi è di 1 mA/min (5 minuti di trattamento, 5 mA totali).

La durata del trattamento viene automaticamente monitorata da un adeguato software del programma del generatore. Quando vengono raggiunti i 5 minuti di trattamento, la iontoforesi si interrompe automaticamente.

LA IONTOFORESI OCULARE

STUDI DI TOLLERABILITA'

In oftalmologia la iontoforesi è da diversi anni oggetto di studio e pubblicazioni. Si può infatti fare riferimento alle ricerche di *Frucht-Pery et al.* sulla somministrazione transcorneale e transcongiuntivale del desametasone o agli studi condotti negli USA dall'azienda Eye-Gate.

Clin Ophthalmol. 2011 5:633-43

Ocular iontophoresis of EGP-437 (dexamethasone phosphate) in dry eye patients: results of a randomized clinical trial

(1660) Views (322) Full article downloads

Original Research

Authors: Patane MA, Cohen A, From S, Torkildsen G, Welch D, Ousler GW 3rd
Published Date May 2011 Volume 2011:5 Pages 633 - 643
DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/OPTH.S19349>

Michael A Patane¹, Amy Cohen¹, Stephen From¹, Gail Torkildsen², Donna Welch³, George W Ousler III³

¹Eyegate Pharmaceuticals, Inc, Waltham, MA, USA; ²Andover Eye Associates, Andover, MA, USA; ³Ora, Inc, Andover, MA, USA

J Ocul Pharmacol Ther. 2003 Apr;19(2):145-51

Tolerance of Ocular Iontophoresis in Healthy Volunteers

THOMAS M. PARKINSON¹, ELIZABETH FERGUSON²,
SALVATORE FEBBRARO², ARASH BAKHTYARI², MARTIN KING²
and MOHAN MUNDASAD³

¹Research and Development, Iomed, Inc., Salt Lake City, Utah 84120
²Simbec Research Ltd., Merthyr Tydfil CF48 4DR, United Kingdom
³Bristol Eye Hospital, Bristol BS1 2LX, United Kingdom

La iontoforesi, alla intensità di corrente di 1 mA, è risultata, nell'uomo, completamente innocua per la cornea e le altre strutture sensibili dell'occhio.

• Da Behar-Cohen F. et al, *Experimental Eye Research* (1997)

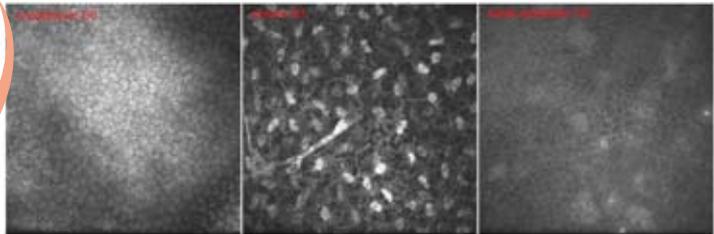


Fig. 3 - Alla microscopia confocale non si osserva nessuna tossicità o danno epiteliale con iontoforesi a 1 mA

LA IONTOFORESI CORNEALE

STUDI DI CINETICA E BIOMECCANICA

Studi sperimentali con applicazione della riboflavina mediante iontoforesi hanno dimostrato la penetrazione di questa molecola nelle cornee animali (*in vivo*) e nelle cornee umane (*ex vivo*). La penetrazione è stata valutata sia direttamente (misurata attraverso la determinazione della concentrazione della riboflavina nello stroma corneale e nell'umor acqueo), che indirettamente (tramite la valutazione biomeccanica dell'incremento della rigidità stromale dopo CXL-TE). Negli studi di biomeccanica tutte le cornee sono state trattate, successivamente alla imbibizione, con raggi ultravioletti (UV-A) alla dose di 3 mW/cm² e di 10 mW/cm².

Gli studi effettuati sono descritti nel capitolo successivo.

IONTOFORESI CORNEALE E CXL - RACCOLTA DI STUDI SCIENTIFICI -





Joseph Frucht-Pery Somministrazione oculare di sostanze mediante iontoforesi

*Dipartimento di Oftalmologia, Ospedale Universitario Hadassah, Gerusalemme, Israele
Facoltà di Medicina, Università Ebraica di Gerusalemme, Gerusalemme, Israele*

ABSTRACT

La iontoforesi è una tecnica non invasiva che consiste nel trasferimento di molecole ionizzate (tra cui anche farmaci) nei tessuti bersaglio, utilizzando una corrente elettrica a bassa intensità. La sostanza da veicolare viene applicata sull'elettrodo avente la stessa carica, mentre il secondo elettrodo, di carica opposta, è posizionato sul corpo in un'area vicina a quella da trattare (in genere la distanza tra i due elettrodi non è mai superiore a 20 cm). La forza elettrorepulsiva tra elettrodo e sostanza da somministrare consente un passaggio più rapido e massivo della stessa nel tessuto bersaglio.

La facilità di applicazione, la minimizzazione di effetti collaterali sistemici, l'incremento e l'ottimizzazione della penetrazione di farmaci direttamente nel tessuto da trattare, ha consentito negli anni un sempre maggiore ricorso alla iontoforesi nella pratica medica, soprattutto in campo dermatologico.

La iontoforesi è stata ampiamente studiata anche per la somministrazione di farmaci oftalmici (tra cui coloranti, antibatterici, antivirali, antifungini, steroidi, antimetaboliti). La iontoforesi oculare può rappresentare la soluzione adeguata alla ridotta biodisponibilità di alcuni farmaci dopo somministrazione topica ed alla potenziali gravi complicanze delle iniezioni intravitreali per il trattamento di patologie retiniche.

Sicurezza della iontoforesi corneale

Il raggio interno dell'applicatore usato nella iontoforesi corneale (Iontofor-CXL[®]) è 0.4 cm, l'intensità della corrente (CI) impiegata è 1 mA, pertanto l'area di superficie misura 0.5 cm².

Da questi dati risulta che la densità di corrente (CD) è 2 mA/cm².

La soglia di tollerabilità della cornea, come da documentazione in letteratura, risulta compresa tra 5 e 20 mA/cm², pertanto il sistema Iontofor-CXL[®] risulta ampiamente nei limiti di sicurezza della metodica.

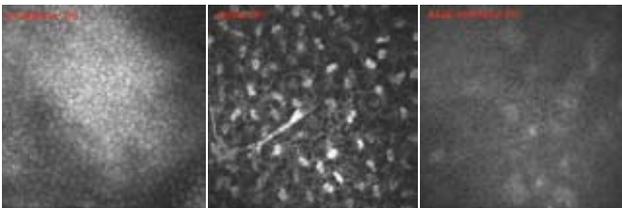


Fig. 1 - La microscopia confocale mostra l'assenza di lesioni epiteliali e di fenomeni infiammatori con l'utilizzo della iontoforesi ad 1 mA.



Fig. 2 - Applicatore corneale per iontoforesi.



Francois Malecaze

Valutazione della distribuzione stromale della riboflavina somministrata mediante iontoforesi corneale e degli effetti del trattamento iontoforesi-CXL sulle fibre stromali

Dipartimento di Oftalmologia, Ospedale Purpan, Tolosa, Francia

ABSTRACT

Obiettivo

Valutazione della distribuzione corneale di una nuova soluzione di riboflavina somministrata mediante iontoforesi corneale e degli effetti del trattamento iontoforesi-CXL sulle fibre stromali. La concentrazione della riboflavina è stata determinata mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC), la diffusione della riboflavina ed il diametro delle fibre stromali sono stati valutati mediante microscopia a due fotoni (*Second Harmonic Generation*).

Disegno dello studio

Studio sperimentale comparativo, su modello animale, per la valutazione della distribuzione della riboflavina e delle modificazioni stromali dopo CXL. Sono stati valutati 4 gruppi di conigli, di cui 2 trattati con iontoforesi-CXL a diverse intensità di irraggiamento (3 e 10 mW/cm²), uno con CXL standard (imbibizione passiva dopo disepitelizzazione corneale e irradiazione UV-A a 3 mW/cm²) e l'ultimo gruppo era rappresentato dal controllo non trattato.

Metodi

Una nuova formulazione di riboflavina (RICROLIN®+) è stata somministrata nella cornea mediante iontoforesi. Il trattamento ha previsto l'applicazione, tramite un generatore elettrico (I-ON CXL®) di una corrente elettrica continua ad intensità di 1 mA/min per 5 minuti, seguita poi da irraggiamento UV-A a 3 mW/cm² (Gruppo 1) e 10 mW/cm² (Gruppo 2). Il trattamento di CXL standard (Gruppo 3) è stato effettuato in accordo con il protocollo di Dresda. La concentrazione e la diffusione della riboflavina nell'occhio sono state investigate mediante HPLC e microscopia a due fotoni, rispettivamente. Le modificazioni della struttura stromale sono state valutate mediante microscopia a due fotoni (*Second Harmonic Generation Imaging*).

Sono stati trattati 80 occhi di conigli divisi in 3 gruppi + 1 gruppo di controllo:

Gruppo 1 (iontoforesi e irraggiamento UV-A a 3 mW/cm²): imbibizione, senza rimozione dell'epitelio, con RICROLIN®+ mediante 5 minuti di iontoforesi ad 1 mA, irradiazione UV-A per 30 minuti a 3 mW/cm² (n=20);

Gruppo 2 (iontoforesi e irraggiamento UV-A a 10 mW/cm²): imbibizione, senza rimozione dell'epitelio, con RICROLIN®+ mediante 5 minuti di iontoforesi ad 1 mA, irradiazione UV-A per 9 minuti a 10 mW/cm² (n=20);

Gruppo 3 (EPI-OFF e irraggiamento UV-A a 3 mW/cm²): imbibizione con RICROLIN® per 30 minuti, irradiazione UV-A per 30 minuti a 3 mW/cm² (n=20);

Gruppo 4 (Controllo, n=20).

La tecnica HPLC permette di quantificare la riboflavina (ng/ml) nella cornea e nell'umor acqueo. La microscopia a due fotoni consente di valutare la diffusione di riboflavina e le dimensioni delle fibre collagene dopo trattamento CXL.

Risultati

La concentrazione di riboflavina nello stroma (determinata tramite HPLC), ottenuta mediante iontoforesi, è risultata la metà rispetto a quella ottenuta con imbibizione passiva EPI-OFF. Nell'umore acqueo la concentrazione di riboflavina dopo iontoforesi è risultata al di sotto della soglia di sensibilità del metodo; questo indica che l'applicatore corneale per iontoforesi previene l'assorbimento sclerale, che invece avviene nell'imbibizione passiva.

La microscopia a due fotoni evidenzia una diffusione della riboflavina simile al trattamento standard: infatti l'indice MFI (Mean Fluorescence Intensity) non mostra differenze significative tra iontoforesi e trattamento standard. La microscopia a due fotoni (*Second Harmonic Generation*) analizza inoltre le dimensioni e l'andamento delle fibre collagene, mostrando come esse risultino perfettamente impaccate, dopo iontoforesi-CXL, come nel trattamento standard.

Conclusioni

Nonostante la concentrazione di riboflavina somministrata mediante iontoforesi sia la metà rispetto al trattamento standard, questa quantità è sufficiente per ottenere un efficace cross-linkaggio dei due terzi anteriori dello stroma, simile a quello ottenuto con la tecnica standard EPI-OFF.

Imbibizione dello stroma corneale

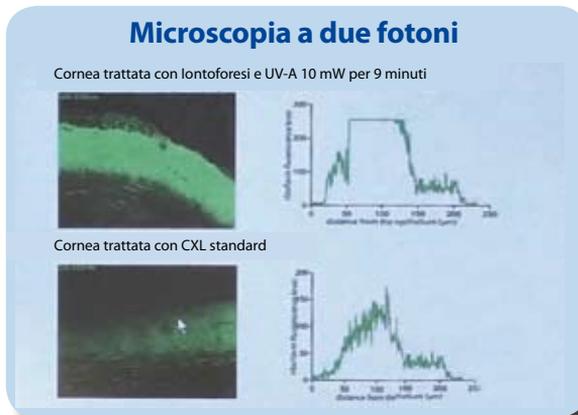


Fig. 1 - Diffusione della riboflavina.

Effetto sulle strutture corneali

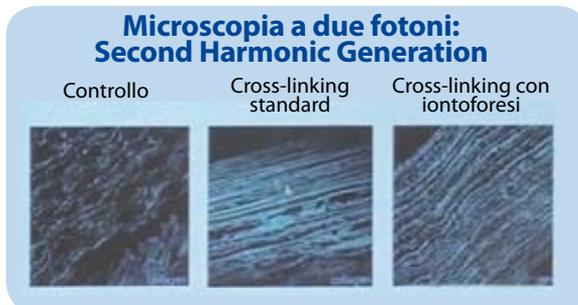


Fig. 2 - La microscopia a due fotoni mostra le fibre corneali perfettamente impaccate dopo iontoforesi-CXL, come nel cross-linking standard (EPI-OFF).



Rita Mencucci

Analisi istologica dopo CXL mediante Iontoforesi corneale: valutazione su epitelio, stroma ed endotelio

Clinica Oculistica, Università di Firenze, Firenze, Italia

ABSTRACT

Obiettivo

Valutare se differenti intensità di irradiazione UV-A (3 e 10 mW/cm²), applicate su cornee umane da banca, imbibite con una nuova soluzione di riboflavina ipotonica provvista di enhancer (RICROLIN®+), somministrata mediante iontoforesi, determinino differenti risposte morfologiche e biochimiche sui tessuti corneali umani (epitelio, cheratociti, fibre collagene, fibre nervose, endotelio).

Metodi

15 cornee umane provenienti da banca degli occhi sono state divise in 3 differenti gruppi secondo il metodo di imbibizione e l'intensità di radiazione UV-A utilizzata:

Gruppo 1: 5 cornee imbibite con RICROLIN®+ mediante 5 minuti di iontoforesi, seguiti da 30 minuti di irradiazione UV-A a 3 mW/cm²;

Gruppo 2: 5 cornee imbibite con RICROLIN®+ mediante 5 minuti di iontoforesi, seguiti da 9 minuti di irradiazione UV-A a 10 mW/cm²;

Gruppo 3: 5 cornee imbibite con RICROLIN®+ mediante 5 minuti di iontoforesi, senza irradiazione UV-A successiva.

3 cornee non trattate sono state utilizzate come controllo.

Tutti i campioni sono stati preparati per la valutazione morfologica di epitelio e stroma utilizzando l'analisi immunoistochimica CD34 e per la valutazione dell'apoptosi dei cheratociti mediante TUNEL assay. La colorazione con ematossilina-eosina è stata impiegata per valutare la presenza di fibrosi corneale. Anche la valutazione dell'endotelio è stata condotta mediante colorazione ematossilina-eosina, mentre l'impregnazione con zinco ioduro-tetrossido di osmio è stata impiegata per le fibre nervose.

Tutti i campioni biologici sono stati analizzati 48 ore dopo il trattamento.

Risultati

Il **Gruppo 3** non mostra differenze significative rispetto al gruppo di controllo.

I due gruppi di cornee cross-linkate (**Gruppo 1** e **Gruppo 2**) mostrano cambiamenti variabili nello stroma, dovuti principalmente all'apoptosi dei cheratociti che è correlata all'intensità del trattamento UV-A. Nessuna cornea mostra segni di fibrosi. Non è stato evidenziato nessun danno endoteliale nei gruppi trattati, nessuna alterazione delle fibre nervose.

Conclusioni

Sulla base di questo studio preliminare ex-vivo, la iontoforesi può essere considerata una tecnica efficace per migliorare la penetrazione della riboflavina nello stroma corneale. L'intensità di energia di 10 mW/cm² può essere considerata sicura per i tessuti irradiati.

Valutazione morfologica dell'endotelio

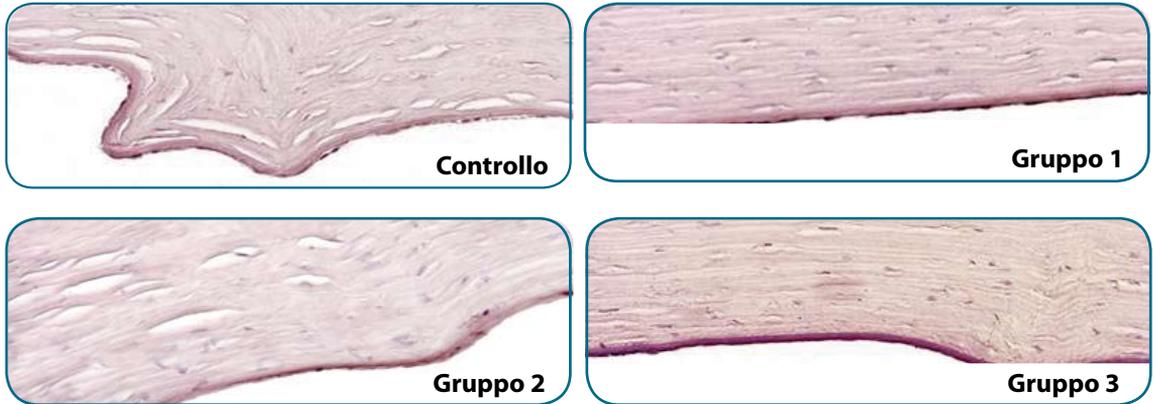


Fig.1 - La colorazione con ematossilina-eosina non mostra segni di danno endoteliale nei gruppi trattati con Iontoforesi-CXL.

Apoptosi dei cheratociti

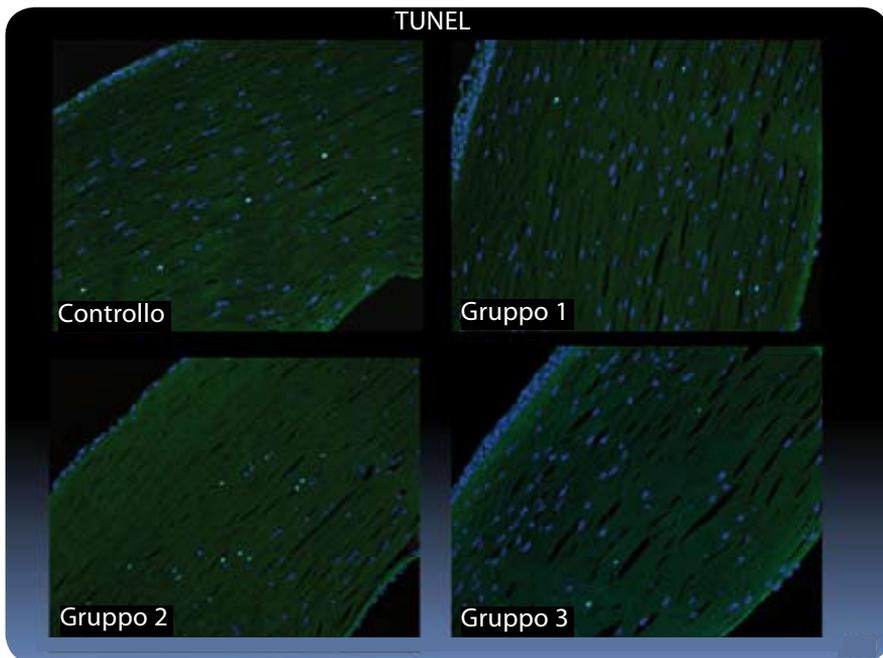


Fig. 2 - I gruppi trattati con iontoforesi e irraggiamento UV-A a 3 e 10 mW/cm² mostrano evidenti segni di apoptosi dei cheratociti; l'apoptosi risulta correlata con l'intensità del trattamento.



Leonardo Mastropasqua Mario Nubile - Manuela Lanzini - Roberta Calienno

Modificazioni strutturali e risposta tissutale dopo CXL standard vs CXL-TE con Iontoforesi

Centro regionale di eccellenza in Oftalmologia, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti, Italia

ABSTRACT

Obiettivo

Valutare, su cornee umane da banca, le modificazioni dopo differenti procedure di CXL, includendo il trattamento EPI-OFF standard e l'imbibizione con iontoforesi seguita da esposizioni a differenti sorgenti di radiazione ultravioletta (30 minuti a 3 mW/cm² e 9 minuti a 10 mW/cm²).

Metodi

12 cornee (ex-vivo) sono state esaminate e divise come da schema seguente:

3 sono state utilizzate come controllo non trattato (**Gruppo 1**);

3 sono state trattate con procedura standard EPI-OFF (**Gruppo 2**);

6 sono state imbevite mediante 5 minuti di iontoforesi, di cui 3 sono state irradiate con radiazione UV-A a 3 mW/cm² per 30 minuti (**Gruppo 3**) e 3 a 10 mW/cm² per 9 minuti (**Gruppo 4**).

Prima e dopo l'intervento la resistenza strutturale della cornea è stata valutata mediante misurazione dell'Indice di Ampiezza della Deformazione (Corvis®, Oculus). Dopo il trattamento le cornee sono state preparate per la colorazione con ematosilina-eosina e per la valutazione immunohistochimica. In tutti i campioni è stata analizzata l'espressione dei markers CD34, TUNEL, MMP1.

Risultati

L'Indice di Ampiezza della Deformazione diminuisce in maniera significativa nel **Gruppo 4**, indicando un miglioramento delle proprietà biomeccaniche delle cornee trattate con iontoforesi e 10 mW/cm².

La colorazione con ematosilina-eosina mostra alterazioni stromali significative nel **Gruppo 2**, danno epiteliale nel **Gruppo 3** e nessuna modificazione nella morfologia corneale nel **Gruppo 4**.

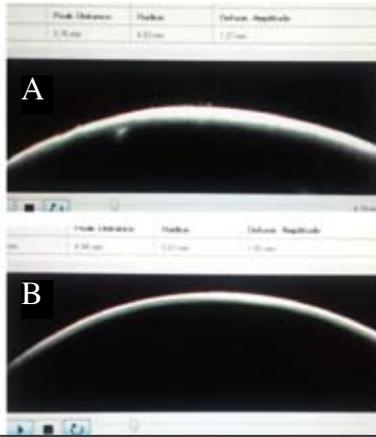
L'espressione del CD34 risulta più evidente nel **Gruppo 2** e simile nei **Gruppi 3 e 4**.

Il TUNEL e l'MMP1 mostravano una maggiore presenza di cellule positive nel **Gruppo 4**.

Conclusioni

I dati ottenuti suggeriscono che l'imbibizione con iontoforesi, seguita da irradiazione UV-A per 9 minuti a 10 mW/cm², dovrebbe determinare una minore invasività nei tessuti ed un miglioramento nelle proprietà biomeccaniche della cornea.

Biomeccanica corneale



A: cornea umana prima del CXL

B: cornea umana dopo CXL effettuato mediante imbibizione con lontoforesi e 10 mW di irradiazione.

Fig. 1 - L'Indice di Ampiezza della Deformazione nel **Gruppo 4** (B) indica un incremento nelle proprietà biomeccaniche.

Analisi istologica

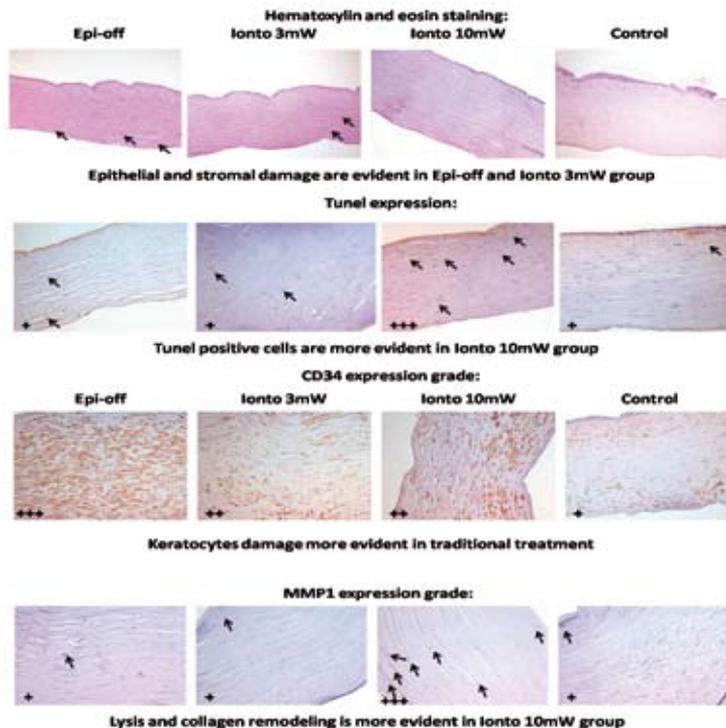


Fig. 2 - I campioni istologici mostrano minore invasività nel **Gruppo 4** (lontoforesi + 10 mW) rispetto agli altri tessuti trattati

**Paolo Vinciguerra - Eberhard Spoerl****Determinazioni comparative dello stress-strain su cornee umane dopo CXL transepiteliale (EPI-ON) e standard (EPI-OFF).
Valutazione del ruolo dell'impregnazione passiva e mediante iontoforesi, di differenti soluzioni di riboflavina e intensità di radiazione**

Riccardo Vinciguerra*, Eberhard Spoerl**, Mario R. Romano*, Pietro Rosetta*, Paolo Vinciguerra*.
* Ophthalmology, Istituto Clinico Humanitas, Milan, Italy; ** Ophthalmology, University of Dresden, Dresden, Germany.

ABSTRACT**Obiettivo**

Valutazione dell'efficacia della iontoforesi come metodo di somministrazione della riboflavina nello stroma corneale senza disepitelizzazione e confronto con altre tecniche di imbibizione passiva, sia EPI-OFF che EPI-ON. L'effetto su cornee umane (*ex-vivo*), dopo trattamento di CXL, è stato valutato mediante metodi biomeccanici (*stress-strain test*).

Metodi: Sono stati effettuati 2 studi:

STUDIO 1

12 cornee umane provenienti da banca degli occhi sono state divise in 4 gruppi, sulla base del metodo di impregnazione e della potenza di irradiazione utilizzata:

Gruppo 1: impregnazione passiva con riboflavina transepiteliale (RICROLIN® TE) ed irradiazione a 3 mW/cm² per 30 minuti;

Gruppo 2: impregnazione passiva con riboflavina transepiteliale ipotonica con enhancer, senza destrano (RICROLIN®+) ed irradiazione a 3 mW/cm² per 30 minuti;

Gruppo 3: impregnazione passiva con riboflavina transepiteliale ipotonica con enhancer, senza destrano (RICROLIN®+) ed irradiazione a 10 mW/cm² per 9 minuti;

Gruppo 4: impregnazione, mediante iontoforesi, con riboflavina transepiteliale ipotonica senza destrano (RICROLIN®+) ed irradiazione a 10 mW/cm² per 9 minuti. L'applicatore corneale per la riboflavina (diametro interno 8 mm), che contiene l'elettrodo negativo, è mantenuto sulla cornea utilizzando un sistema di suzione passiva. L'applicatore è poi riempito con la soluzione di riboflavina fino a coprire la griglia in metallo e collegato ad un generatore di corrente continua (I-ON CXL®) impostato ad 1 mA per 5 minuti (la dose totale, di 5 mA, viene costantemente monitorata da un software).

Dato che le cornee sono state posizionate su una camera artificiale MORIA, l'elettrodo positivo era costituito da un cavo in acciaio inossidabile inserito in uno dei tubi che mantengono la pressione nel circuito tramite l'infusione di BSS. In tal modo il circuito elettrico risultava un percorso chiuso atto alla circolazione della corrente elettrica.

	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3	Gruppo 4
n° Cornee	3	3	3	3
Impregnazione	RICROLIN® TE	RICROLIN®+	RICROLIN®+	RICROLIN®+
Tempo di impregnazione	30 min	30 min	30 min	IONTOFORESI
Densità di energia	3mW/cm ²	3mW/cm ²	10mW/cm ²	10mW/cm ²
Tempo di irradiazione	30 min	30 min	9 min	9 min

Tab. 1 - Metodi di impregnazione e intensità di irradiazione UV-A.

Risultati

Le curve di stress-strain mostrano un incremento della rigidità corneale dopo Iontoforesi-CXL rispetto al CXL-TE. I valori di stress, usando lo strain al 10%, sono riassunti nella figura.

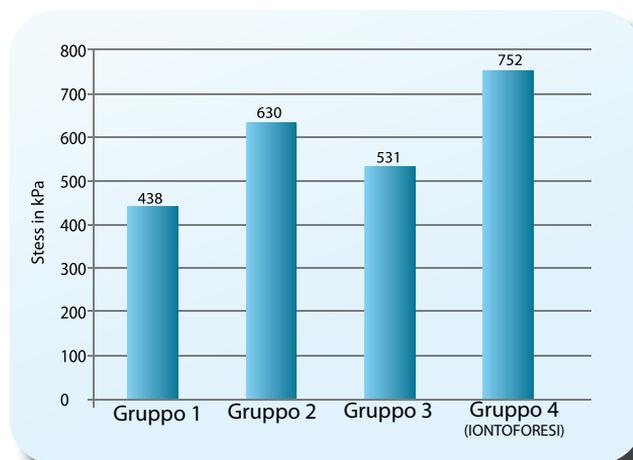


Fig. 1 - Valori di stress-strain nei differenti gruppi di cornee.

Considerando il **Gruppo 1** (CXL-TE) come controllo, il **Gruppo 2** ha mostrato un aumento nella resistenza corneale di 1.45, il **Gruppo 3** di 1.26, il **Gruppo 4** di 1.81.

Paolo Vinciguerra - Eberhard Spoerl

Determinazioni comparative dello stress-strain su cornee umane dopo CXL transepiteliale (EPI-ON) e standard (EPI-OFF).

Valutazione del ruolo dell'impregnazione passiva e mediante

iontoforesi, di differenti soluzioni di riboflavina e intensità di radiazione

STUDIO 2

16 cornee umane provenienti da banca degli occhi sono state divise in 4 gruppi, sulla base del metodo di impregnazione e della potenza di irradiazione utilizzata:

Gruppo 1: Controllo non trattato con radiazione UV-A

Gruppo 2: Impregnazione passiva EPI-OFF con riboflavina standard (RICROLIN®) per 30 minuti ed irradiazione a 3 mW/cm² per 30 minuti;

Gruppo 3: Impregnazione, mediante iontoforesi, con riboflavina transepiteliale ipotonica senza destrano (RICROLIN®+) ed irradiazione a 3 mW/cm² per 30 minuti;

Gruppo 4: Impregnazione, mediante iontoforesi, con riboflavina transepiteliale ipotonica senza destrano (RICROLIN®+) ed irradiazione a 10 mW/cm² per 9 minuti.

	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3	Gruppo 4
n° Cornee	4	4	4	4
Impregnazione	RICROLIN®	RICROLIN®	RICROLIN®+	RICROLIN®+
Tempo di impregnazione	30 min	30 min	IONTOFORESI	IONTOFORESI
Intensità di irradiazione	NO	3mW/cm ²	3mW/cm ²	10mW/cm ²
Tempo di irradiazione	NO	30 min	30 min	9 min

Tab. 2 - Metodi di impregnazione e intensità di irradiazione UV-A.

Risultati

Le curve di stress-strain hanno mostrato un incremento della rigidità corneale dopo iontoforesi-CXL rispetto alla tecnica standard EPI-OFF. I valori di stress, usando lo strain al 10%, sono riassunti nella figura. Il **Gruppo 4** (IONTOFORESI+10 mW) ha mostrato, rispetto al **Gruppo 2** (CXL standard), un aumento nella resistenza corneale di oltre il 6%.

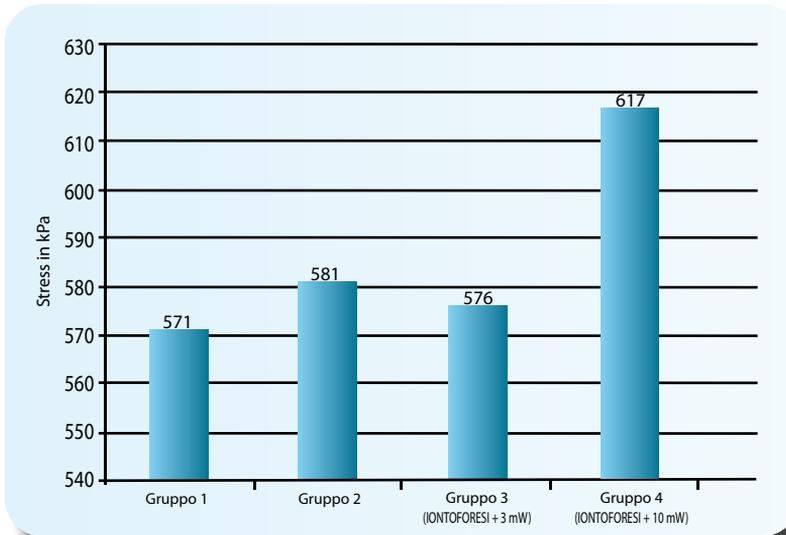


Fig. 2 - Valori di stress-strain nei differenti gruppi di cornee.

Conclusioni

Abbiamo valutato la differenza tra le diverse tecniche di CXL standard e CXL-TE in termini di resistenza strutturale delle cornee trattate (stress-strain). L'effetto massimale è stato misurato sempre nel gruppo iontoforesi seguita da irradiazione UV-A a 10 mW/cm^2 .

In conclusione, la iontoforesi con irradiazione di 10 mW è stata più efficace nell'aumentare lo stress-strain rispetto alle altre tecniche di impregnazione e potenze di irradiazione. La iontoforesi può diventare una valida alternativa per aumentare le proprietà biomeccaniche corneali ed allo stesso tempo ridurre il tempo di trattamento, il dolore post-trattamento ed il rischio di infezione. Comunque, sono necessari più studi per valutare la sicurezza e l'efficacia rispetto al protocollo standard che prevede la rimozione dell'epitelio.



**Guzel Bikbova^{1,2}
and Mukharram Bikbov¹**
**Cross-linking transepiteliale del collagene
corneale tramite iontoforesi di riboflavina**

¹Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russia

²Department of Ophthalmology and Visual Science,
Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

ABSTRACT

Obiettivo

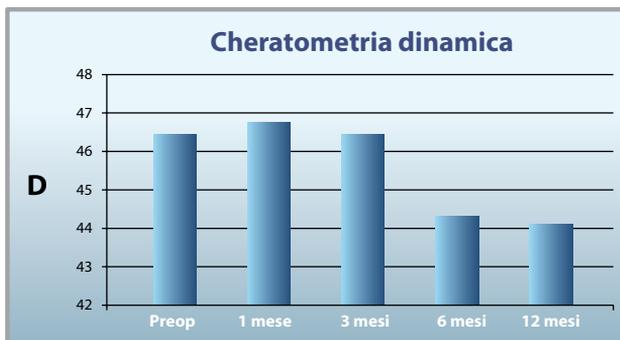
Valutare l'efficacia del cross-linking corneale transepiteliale dopo somministrazione di riboflavina 0,1% mediante iontoforesi ed irraggiamento UV-A.

Materiali e metodi

22 occhi in 19 pazienti affetti da cheratocono progressivo I e II stadio (secondo la classificazione di Amsler) sono stati sottoposti ad intervento di cross-linking corneale transepiteliale. L'imbibizione è stata effettuata mediante iontoforesi corneale; la massima intensità di corrente somministrata con un apposito generatore è stata di 1 mA. L'irradiazione UV-A è stata effettuata a 3 mW/cm² per 30 minuti. *Follow-up* 12 mesi.

Risultati

Il trattamento di cross-linking corneale transepiteliale con riboflavina somministrata mediante iontoforesi ha causato un decremento nei valori di cheratometria media da 46.47 ± 1.03 a 44.12 ± 1.12 D 12 mesi dopo l'intervento. L'astigmatismo corneale è diminuito da 3.44 ± 0,48 a 2.95 ± 0.23 D. L'acuità visiva non corretta è migliorata da 0.61 ± 0.44 fino a 0.48 ± 0.41 (LogMAR). La conta delle cellule endoteliali è rimasta invariata (2765 ± 21.15 cellule/mm²).



Conclusioni

Il cross-linking corneale transepiteliale effettuato mediante iontoforesi potrebbe diventare un metodo efficace per favorire l'impregnazione dello stroma corneale di riboflavina e ridurre i tempi dell'intervento, oltre che aumentare il comfort per il paziente. Ulteriori studi con *follow-up* di lungo periodo sono necessari per completare la valutazione circa l'efficacia e il profilo di sicurezza della nuova tecnica di cross-linking.

Risultati

Risultati visivi e refrattivi

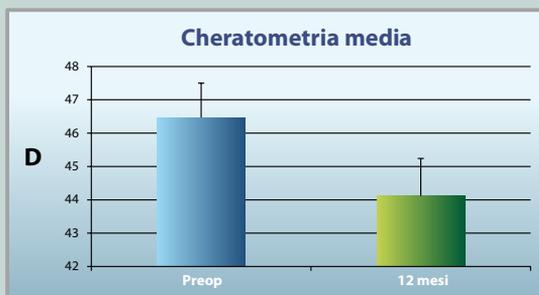
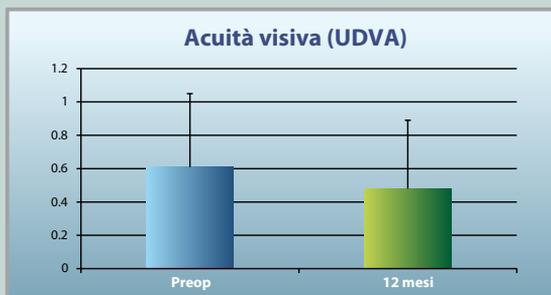
	Mean \pm SD					
	Preop	1 week	1 month	3 months	6 months	12 months
UDVA (LogMar)	0.61 \pm 0.44	0.52 \pm 0.42	0.48 \pm 0.38	0.51 \pm 0.29	0.49 \pm 0.31	0.48 \pm 0.41
CDVA (LogMar)	0.34 \pm 0.29	0.26 \pm 0.25	0.30 \pm 0.31	0.29 \pm 0.22	0.28 \pm 0.28	0.29 \pm 0.25
Cheratometria (D)						
K1	44.6 \pm 1.12	45.06 \pm 2.11	45.02 \pm 1.19	43.98 \pm 1.97	42.38 \pm 1.75	42.31 \pm 1.87
K2	47.82 \pm 2.23	47.12 \pm 1.89	47.81 \pm 2.03	46.94 \pm 2.12	45.78 \pm 2.01	45.72 \pm 2.13
Av	46.47 \pm 1.03	46.98 \pm 1.85	46.2 \pm 1.99	46.21 \pm 1.79	44.19 \pm 1.16	44.12 \pm 1.12
Astigmatismo (D)	3.44 \pm 0.48	3.36 \pm 0.42	3.47 \pm 1.12	3.12 \pm 0.95	2.87 \pm 0.67	2.95 \pm 0.23

UDVA = acuità visiva non corretta, CDVA = acuità visiva corretta,

K 1 = potere diottrico corneale del meridiano più piatto (nell'area dei 3 mm centrali),

K 2 = potere diottrico corneale del meridiano più curvo (nell'area dei 3 mm centrali),

Av potere diottrico corneale medio (nell'area dei 3 mm centrali), D = diottrie





Giovanni Alessio

Utilizzo di una nuova soluzione osmotica per il cross-linking corneale: studio comparativo su cornee da banca

Dipartimento di Neuroscienze e Organi di Senso, Sezione di Oftalmologia
Università degli Studi di Bari, Bari, Italia

ABSTRACT

Obiettivo

Diversi studi pubblicati in letteratura hanno evidenziato come durante l'intervento di CXL, condotto utilizzando riboflavina ed irradiazione UV-A, si verifichi un decremento (transitorio ma statisticamente significativo) nello spessore corneale, fenomeno dovuto ad un processo di deidratazione. L'obiettivo di questo studio è valutare se l'utilizzo di formulazioni di riboflavina a tonicità ridotta ed arricchite con enhancer (RICROLIN®TE e RICROLIN®+), usate con tecnica standard EPI-OFF, può permettere una maggiore conservazione dello spessore corneale rispetto alle formulazioni di riboflavina standard (RICROLIN®). La variazione di spessore è stata inoltre valutata, per confronto, anche per il trattamento di CXL mediante iontoforesi.

Materiali e metodi

Sono state valutate 20 cornee umane provenienti da banca degli occhi:

Gruppo 1: 5 sono state trattate con tecnica standard EPI-OFF con RICROLIN®;

Gruppo 2: 5 con tecnica standard EPI-OFF con RICROLIN®TE;

Gruppo 3: 5 con tecnica standard EPI-OFF con RICROLIN®+ (considerando la ridotta viscosità della formulazione, è stato impiegato il Corneal Silicone Ring).

Dopo disepitelizzazione corneale, le cornee dei tre gruppi sono state imbibite per 15 minuti con l'apposita soluzione di riboflavina, a cui ha fatto poi seguito una fase di irraggiamento UV-A della durata di 30 minuti complessivi (6 step da 5 minuti ognuno, alternati da fasi di lavaggio con BSS).

Gruppo 4: 5 cornee, dopo disepitelizzazione, sono state imbibite con RICROLIN®+ mediante iontoforesi corneale (5 minuti) a cui ha fatto seguito una fase di irraggiamento UV-A a 10 mW/cm² della durata di 9 minuti.

La pachimetria intraoperatoria è stata valutata con OCT della cornea (Optovue-IVue®).

Risultati

Lo spessore corneale misurato durante l'intervento di CXL ha mostrato che, nei vari step di trattamento, l'utilizzo del RICROLIN®TE, ma soprattutto del RICROLIN®+, ha permesso una migliore conservazione dello stroma corneale (valutazione al *thinnest point*). La riduzione dello spessore al termine del trattamento, rispetto al pre-trattamento, era del 32.9% per la formulazione di RICROLIN®, del 24.7% per il RICROLIN®TE e del 13.6% per il RICROLIN®+.

Nella tecnica CXL - IONTOFORESI la variazione di spessore è risultata solo del 9.38%.

Conclusioni

L'uso del RICROLIN®TE, ma soprattutto del RICROLIN®+, su cornee disepitelizzate da banca ha consentito una migliore conservazione dello spessore corneale, durante e dopo intervento di CXL, rispetto alla soluzione standard. Nella tecnica CXL - IONTOFORESI la conservazione dello spessore corneale è risultata maggiore rispetto alle tecniche di imbibizione passiva. Questo studio è stato effettuato su cornee ex vivo e pertanto ulteriori studi dovranno confermare i risultati e dimostrare gli effetti anche su cornee in vivo.

Variation of corneal thickness

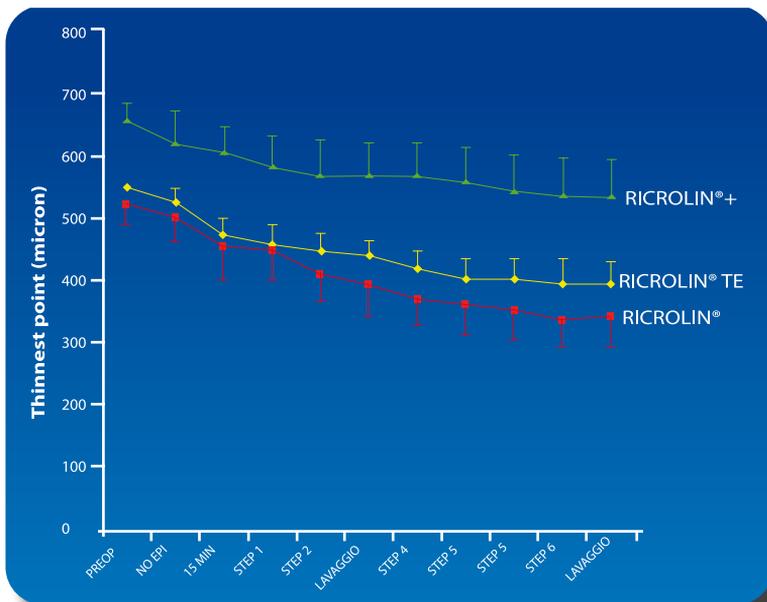


Fig. 1 - Variation of corneal thickness, in different cornea groups, during the various phases of CXL.

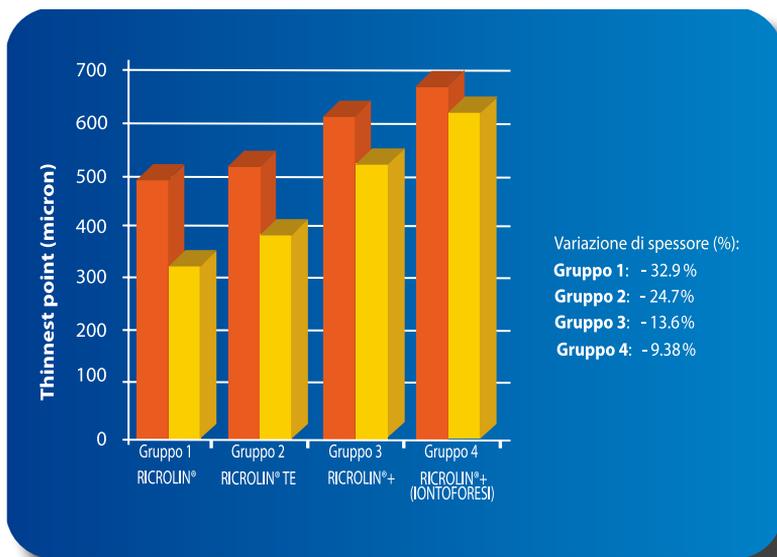


Fig. 2 - Percentage variation of corneal thickness, in different cornea groups, between pre- and post-treatment.



RIBOLISIN®

L'integrazione lacrimale specifica e mirata per:

- pazienti affetti da cheratocono
- pazienti sottoposti ad intervento di cross-linking corneale

RIBOLISIN®, una nuova soluzione oftalmica ad azione citoprotettiva e citoriparativa, arricchita in specifici **aminoacidi** e **riboflavina** apporta, in maniera bilanciata, tutte le varie sostanze utili a garantire la conservazione di ottimali condizioni epiteliali e stromali.

Gli **aminoacidi** L-prolina, L-glicina, L-lisina e L-leucina aumentano la lubrificazione della superficie oculare e possono contribuire al miglioramento della protezione degli epiteli sottoposti a stress (es. cheratocono, cross-linking, ecc.)

La **riboflavina** ha un ruolo chiave nello sviluppo e mantenimento della struttura epiteliale corneale e svolge inoltre un'azione trofica ed antiossidante sul plesso nervoso corneale, alterato in determinate situazioni patologiche o chirurgiche (es. cheratocono, cross-linking, ecc.)

RIBOLISIN® offre pertanto protezione alle strutture oculari (epitelio e stroma) "aggredite" dall'azione di insulti di varia natura, permettendone la conservazione e/o il ripristino dell'integrità.

Formulazioni ricche
in LISINA e LEUCINA



Modalità d'uso
Instillare 1 o 2 gocce nel sacco congiuntivale 4 volte al giorno, per almeno 6 mesi dopo l'intervento di cross-linking corneale.



www.cross-linking.it - www.oftatech.it

LENTI A CONTATTO QUOTIDIA® ALOE SCLERALI E TERAPEUTICHE

Un nuovo approccio per migliorare il comfort dei pazienti



Indicazioni

- Chirurgia refrattiva
- Cross-linking corneale
- Chirurgia dello pterigi
- Bendaggio oculare
- Trapianto di cellule limbari
- Patologie e distrofie della superficie oculare
- Chirurgia del glaucoma
- Vitrectomia 23 G suturless
- Bendaggio oculare
- Patologie e distrofie della superficie oculare
- Correzione di disordini visivi non refrattivi



- ✓ Riducono i tempi di riepitelizzazione
- ✓ Non interferiscono con l'azione degli antibiotici
- ✓ Migliorano la compliance del paziente

Distributore esclusivo
SOFT italia

LA IONTOFORESI CORNEALE

La combinazione di una nuova tecnica di somministrazione della riboflavina nella cornea, mediante iontoforesi, consente un ulteriore progresso nella tecnica del cross-linking, grazie ad una notevole riduzione dei tempi di imbibizione corneale.

La durata complessiva dell'intervento si riduce così da un'ora a soli 14 minuti circa (5 minuti di impregnazione con RICROLIN®+ e 9 di irraggiamento UV-A a 10 mW/cm²), senza, senza diminuzione della sicurezza e della efficacia dell'intervento stesso.