



**EFFICACY OF A GEL FORMULATION BASED ON TREHALOSE/
SODIUM HYALURONATE/CARBOMER AND NO EYE PATCHING VS
APPLICATION OF OPHTHALMIC ANTIBIOTIC OINTMENT PLUS EYE
PATCHING IN THE TREATMENT OF CORNEAL EPITHELIAL DAMAGE
CAUSED BY MECHANICAL INJURY**

*Efficacia di una terapia senza bendaggio con gel a base di trealosio/
ialuronato sodico/carbomero, nella riparazione del danno corneale epiteliale
di tipo meccanico vs terapia a base di pomata antibiotica oftalmica con
bendaggio*

Leopoldo Spadea, Antonella Mollicone, Aloisa Librando

University of Rome "Sapienza", Ophthalmology Clinic Policlinico Umberto I, Italy

ABSTRACT

Introduction: The ocular surface is a complex functional unit whose normal functions are regulated by the nervous system, particularly expressed at the corneal level. Various diseases, and also traumatic injuries, can lead to the alteration of the ocular surface. In case of trauma, the main purpose of ocular surface therapy is to repair the epithelial damage. A gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer may represent a valid strategy to help the epithelial repair processes, thanks to its protective and repairing action.

Aim: To evaluate the effect of a gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer without eye patching compared to topical antibiotic therapy with eye patching, in recovering epithelial damage caused by mechanical injury.

Materials and methods: An observational study involving 262 patients referred to the Ophthalmology Clinic in Rome between May 2014 and June 2017 for corneal and/or corneal-conjunctival lesion caused by a foreign

RIASSUNTO

Introduzione: la superficie oculare è una complessa unità funzionale, il cui normale funzionamento è regolato dal sistema nervoso, particolarmente espresso a livello corneale. Diverse patologie possono portare ad una alterazione della superficie oculare e tra queste le patologie traumatiche della superficie oculare. In caso di trauma lo scopo principale della terapia della superficie oculare è di riparare il danno epiteliale. L'effetto protettivo e riparativo di una formulazione in gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero può trovare una valida applicazione nei processi di riparazione di danno epiteliale.

Scopo: valutare l'efficacia riparativa nei confronti del danno epiteliale di tipo meccanico, di una formulazione in gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero, senza bendaggio oculare in confronto ad una terapia topica antibiotica con bendaggio oculare.

Materiali e metodi: studio osservazionale condotto su 262 pazienti afferiti presso la clinica Oculistica di Roma nel periodo maggio 2014 –

Gli autori dichiarano l'insussistenza di conflitti di interessi.

CORRESPONDING AUTHOR

Antonella Mollicone
Via della Cisa 5
00141 Roma
Cell. + 39 338.1491851
antonellamollicone12@gmail.com

KEY WORDS

Corneal foreign body lesion, corneal abrasion, Trehalose/sodium hyaluronate/carbomer, ophthalmic antibiotic ointment, eye patching efficacy

PAROLE CHIAVE

Lesione corneale da corpo estraneo, abrasione corneale, trealosio/acido ialuronico/carbomero, unguento oftalmico antibiotico, efficacia bendaggio occlusivo



Efficacy of a gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer and no eye patching vs application of ophthalmic antibiotic ointment plus eye patching in the treatment of corneal epithelial damage caused by mechanical injury

body or by traumatic corneal abrasion. Ethical approval was obtained, and only consenting subjects were involved. The first group involved 158 patients who underwent corneal foreign body removal and were treated for 7 days as follows: 83 patients received a gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer four times a day, without occlusive eye patch; 75 patients were treated with topical antibiotic therapy four times a day and occlusive eye patch. The second group included 104 patients with corneal abrasion who underwent the same treatments described for the first group of patients (50 vs 54 patients, respectively).

Results: After 4 days of treatment, the recovery rate was significantly higher in both groups of patients treated with the gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer, compared to patients treated with topical antibiotic therapy (73% vs 32%, $p < 0.01$; Group 1) (78% vs 29%, $p < 0.01$; Group 2). The difference was maintained even after 7 days of treatment (98% vs 91%, $p < 0.01$; Group 1) (100% vs 87%, $p < 0.01$; Group 2). A statistically significant difference was found after 4 days of treatment in subjective parameters such as pain (0.22 vs 0.47, $p < 0.01$; Group 1) (0.1 vs 0.5, $p < 0.01$; Group 2), burning sensation (0.23 vs 0.79, $p < 0.01$; Group 1) (0.1 vs 0.8, $p < 0.01$; Group 2) and foreign body sensation (0.51 vs 1.37, $p < 0.01$; Group 1) (0.4 vs 1.8, $p < 0.01$; Group 2).

Conclusions: Treatment with a gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer without occlusive patch seems a valid alternative to the application of an antibiotic ophthalmic ointment and occlusive eye patching.

giugno 2017 per una lesione corneale e/o corneo-congiuntivale di natura da corpo estraneo o per abrasione corneale traumatica. È stata ottenuta l'approvazione del Comitato Etico ed il consenso informato dei pazienti. Il primo gruppo era costituito da 158 pazienti sottoposti a rimozione di corpo estraneo corneale e trattati per 7 giorni con le seguenti modalità: 83 pazienti con una formulazione in gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero quattro volte al giorno senza bendaggio oculare; 75 pazienti con una terapia topica antibiotica quattro volte al giorno con bendaggio oculare. Il secondo gruppo costituito da 104 pazienti con abrasione corneale e trattati con le stesse modalità descritte nel primo gruppo di pazienti (50 vs 54 rispettivamente).

Risultati: dopo 4 giorni di trattamento la percentuale di guarigione dei pazienti trattati con la formulazione in gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero rispetto ai pazienti trattati con terapia topica antibiotica era significativamente superiore in entrambi i gruppi (73% vs 32%; $p < 0,01$ Gruppo 1) (78% vs 29%; $p < 0,01$ Gruppo 2). La differenza si è mantenuta anche dopo 7 giorni di trattamento (98% vs 91%; $p < 0,01$ Gruppo 1) (100% vs 87% Gruppo 2; $p < 0,01$). Una differenza statisticamente significativa dopo 4 giorni di trattamento è stata riscontrata per i parametri soggettivi come dolore (0,22 vs 0,47; $p < 0,01$ Gruppo 1) (0.1 vs 0.5; $p < 0,01$ Gruppo 2), bruciore (0,23 vs 0,79; $p < 0,01$ Gruppo 1) (0.1 vs 0.8; $p < 0,01$ Gruppo 2) e sensazione di corpo estraneo (0,51 vs 1,37; $p < 0,01$ Gruppo 1) (0.4 vs 1.8; $p < 0,01$ gruppo 2).

Conclusioni: la terapia con una formulazione in gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero senza bendaggio sembra una valida alternativa all'applicazione di pomata oftalmica antibiotica con bendaggio.

Efficacia di una terapia senza bendaggio con gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero, nella riparazione del danno corneale epiteliale di tipo meccanico vs terapia a base di pomata antibiotica oftalmica con bendaggio

INTRODUCTION

The ocular surface is a complex system composed of different vital structures that cooperate to maintain an efficient visual function: the conjunctiva, the tear film, the muco-epithelial junction, the corneal epithelium and the lacrimal glands.

This system is constantly exposed to external environmental insults, such as physical, chemical and mechanical agents, and an effective tear production is necessary for its protection and maintenance. This complex functional unit consists of the tear film, the main and accessory lacrimal glands and all the other secreting glands, the corneal and conjunctival epithelium, and the tear outflow pathways. The nervous system, which is particularly expressed at the corneal level, regulates the normal functioning of all the structures that constitute this complex functional unit. Various diseases may lead to the alteration of the ocular surface, such as local and systemic inflammatory diseases, ocular infectious diseases and allergic diseases; diseases caused by trauma to the ocular surface may also be included in this list.

The main purpose of treatment of ocular surface diseases is to correct the pathological alteration of all the structures that compose the lacrimal functional unit; and, especially in case of trauma, to repair the epithelial damage. Trehalose is a disaccharide synthesized by specific microorganisms exposed to anhydrobiosis conditions for protective and repairing purposes; this molecule also helps cells to survive desiccation¹. This substance has proven to have a protective effect on cells and to promote repair of cellular degenerative processes; even if mechanisms underlying its activity are not yet fully clarified²⁻⁴.

INTRODUZIONE

La superficie oculare è un complesso sistema composto da diverse strutture vitali che cooperano per mantenere valida la funzione visiva: la congiuntiva, il film lacrimale, la giunzione muco-epiteliale, l'epitelio corneale e le ghiandole lacrimali.

Tale sistema è costantemente esposto all'ambiente esterno, ad agenti fisici, chimici e meccanici e una efficace produzione di lacrime è necessaria per la sua protezione e mantenimento. È una complessa unità funzionale costituita dal film lacrimale, dalle ghiandole lacrimali principali ed accessorie e tutte le altre ghiandole con attività secernente, dall'epitelio corneale e congiuntivale, e dalle vie lacrimali di deflusso. Il normale funzionamento di tutte le strutture facenti parte della complessa unità funzionale è regolato dal sistema nervoso, particolarmente evidente a livello corneale.

Diverse patologie possono portare ad un'alterazione della superficie oculare: malattie infiammatorie locali e sistemiche, malattie infettive oculari, malattie allergiche e, oltre a queste, annoveriamo anche le patologie traumatiche della superficie oculare. Lo scopo principale della terapia nelle patologie della superficie oculare è di correggere le alterazioni patologiche di tutte le strutture facenti parte dell'unità funzionale lacrimale; in particolare in caso di trauma, di riparare il danno epiteliale.

Il trealosio è un disaccaride, sintetizzato da alcuni microrganismi a scopo protettivo e riparativo in condizioni di anidrobiosi, che permette alla cellula di sopravvivere in condizioni di siccità¹. È una sostanza che si è dimostrata in grado di proteggere le cellule e quindi riparare i processi degenerativi cellulari, anche se i meccanismi alla base di



Efficacy of a gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer and no eye patching vs application of ophthalmic antibiotic ointment plus eye patching in the treatment of corneal epithelial damage caused by mechanical injury

Trehalose has a protective effect on cellular protein and lipid structures, as it reduces the osmotic stress caused by intra and extracellular imbalance; this effect is obtained by hydrogen bonding interactions with proteins, that leads to the formation, inside the cell, of a sort of colloidal matrix that prevents protein denaturation⁵.

The protective and repairing effects of trehalose are determined by multiple processes: it reduces cellular oxidative stress, apoptosis, cytokine IL-1, IL-2, IL-6, IL-17 and TNF α mediated inflammation, and also the epithelial expression of MMP-9⁶.

Hyaluronic acid is a glycosaminoglycan with high water solubility.

In physiological conditions it can be found at the ocular level, and is known for its viscoelastic properties. This molecule can change its viscosity in response to scraping-induced stress, retaining water on the ocular surface and hydrating the epithelium of the conjunctiva and the cornea; it also stimulates epithelial cells migration⁷⁻⁹.

Carbomer is a high molecular weight polymer resin with rheological properties that allows the prolongation of eye contact time. It forms a transparent, lubricating and emollient film on the ocular surface that protects the cornea from desiccation^{10,11}.

The combined properties of trehalose/sodium hyaluronate/carbomer mixed in a gel formulation (Thealoz[®] gel) may represent a valid strategy to help the epithelial repair processes, in case of ocular trauma with or without intraocular foreign body.

AIM

The aim of this study is to evaluate the recovery effect of a gel formulation of trehalose/sodium hyaluronate/carbomer without occlusive patch in the

questa azione non sono ancora del tutto chiariti²⁻⁴.

L'efficacia protettiva del trealosio si esplica nei confronti delle strutture proteiche e lipidiche delle cellule in quanto riduce lo stress osmotico provocati da squilibri intra ed extracellulari, formando all'interno della cellula, mediante legami idrogeno con le strutture proteiche, una sorta di matrice colloidale che impedisce la denaturazione delle proteine stesse⁵.

L'effetto protettivo e riparativo del trealosio si esplica su più fronti: riduce lo stress ossidativo cellulare, l'apoptosi, l'infiammazione mediata da citochine IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, TNF α , e riduce inoltre l'espressione a livello epiteliale del MMP-9⁶.

L'acido ialuronico è un glicosaminoglicano dotato di una elevata solubilità in acqua. È presente a livello oculare in condizioni fisiologiche, ed è noto per le sue capacità viscoelastiche. È in grado pertanto di modificare la sua viscosità in caso di stress da sfregamento, trattenendo l'acqua sulla superficie ed idratando gli epitelii della congiuntiva e della cornea; migliora inoltre la migrazione cellulare degli epitelii⁷⁻⁹.

Il carbomero è una resina polimerica ad alto peso molecolare con proprietà reologiche che consente di mantenere un tempo di contatto prolungato sull'occhio. Forma sulla superficie oculare un film trasparente, lubrificante ed emolliente che protegge la cornea contro l'essiccamento^{10,11}.

Le proprietà combinate di trealosio/ialuronato sodico/carbomero presenti in una formulazione in gel (Thealoz[®] gel) possono trovare una valida applicazione nei processi di riparazione di danno epiteliale, nei casi di trauma oculare con presenza o meno di corpo estraneo.

Efficacia di una terapia senza bendaggio con gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero, nella riparazione del danno corneale epiteliale di tipo meccanico vs terapia a base di pomata antibiotica oftalmica con bendaggio

treatment of epithelial damage caused by mechanical injury, in comparison to topical antibiotic therapy combined with eye patching.

MATERIALS AND METHODS

The study collected data from 262 patients referred to the Ophthalmology Clinic of Policlinico Umberto I in Rome for corneal and/or corneous-conjunctival mechanical lesion between May 2014 and June 2017, after obtaining patient informed consent. Patients were randomly assigned to receive the treatment.

Ethical Committee approval was obtained for the study and data collection.

The first group included 158 patients undergoing corneal foreign body removal, who were treated for 7 days as follows:

- 83 patients were treated with a gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer four times a day, without occlusive eye patch.
- 75 patients were treated with topical antibiotic ointment therapy four times a day combined with occlusive eye patch.

The second group included 104 patients with corneal abrasion, who were treated with the same procedures described for the first group of patients:

- 50 patients were treated with a gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer four times a day, without occlusive eye patch.
- 54 patients were treated with a topical antibiotic ointment therapy four times a day, combined with occlusive eye patch.

Therapeutic contact lens were never used in the study.

Patients from both groups had a follow-

SCOPO

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia riparativa di una terapia senza bendaggio oculare con un gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero, nei confronti del danno epiteliale di tipo meccanico. L'efficacia è stata valutata in confronto ad una terapia topica antibiotica con bendaggio oculare.

MATERIALI E METODI

Lo studio ha raccolto i dati di 262 pazienti afferiti presso la Clinica Oculistica Policlinico Umberto I di Roma nel periodo maggio 2014 – giugno 2017 per una lesione corneale e/o corneo-congiuntivale di tipo meccanico, previo consenso informato dei pazienti stessi. I pazienti sono stati assegnati a uno dei trattamenti in modo casuale.

È stato ottenuto il consenso del Comitato Etico per lo svolgimento dello studio osservazionale e per la raccolta dati.

Il primo gruppo ha considerato 158 pazienti sottoposti a rimozione di corpo estraneo corneale e trattati per 7 giorni con le seguenti modalità:

- *83 pazienti con una formulazione in gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero quattro volte al giorno; tutti questi pazienti non hanno eseguito il bendaggio oculare.*
- *75 pazienti con una terapia topica antibiotica in pomata quattro volte al giorno; tutti questi pazienti sono stati sottoposti a bendaggio oculare.*

Il secondo gruppo ha considerato 104 pazienti con abrasione corneale e trattati con le stesse modalità descritte nel primo gruppo di pazienti:

- *50 pazienti con una formulazione in gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero quattro volte al giorno senza bendaggio oculare.*
- *54 pazienti con una terapia topica*



Efficacy of a gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer and no eye patching vs application of ophthalmic antibiotic ointment plus eye patching in the treatment of corneal epithelial damage caused by mechanical injury

up visit after 4 to 7 days, and after 3 weeks from the baseline visit. During each visit, the following tests were performed: corneal lesion assessment by anterior biomicroscopy, classification of corneo-congiuntival epithelial damage by Oxford Scheme grading after fluorescein staining, and evaluation of tear film stability by tear break-up time (BUT). Each patient was asked to complete a questionnaire to evaluate subjective symptoms such as pain, burning and foreign body sensation on a scale from 1 to 4 (scoring 1=absent, 2=mild, 3=moderate, 4=severe). Both physicians and patients were asked to provide their opinion on treatment efficacy on a scale from 1 to 4 (scoring 1=no efficacy, 2=sufficient, 3=moderate, 4=excellent). Statistical analysis was performed using Student t-test for parametric data and Pearson's chi-squared test for healing rates.

RESULTS

At baseline we observed a statistically significant difference in the first treatment group in terms of severity of the lesion (2.47 vs 2.21 for patients treated with the gel formulation vs antibiotic respectively, $p < 0.05$) and burning sensation (1.86 vs 2.16; $p < 0.05$). No significant difference was recorded for other parameters such as lesion size, pain and foreign body sensation, BUT and Oxford score. On the other hand, in the second treatment group there was a statistically significant difference at baseline in terms of size of the lesion (14.4 mm² vs 17.8 mm² for patients treated with gel formulation vs antibiotic, respectively, $p < 0.05$), BUT (4.0 sec vs 5.2 for patients treated with gel formulation vs antibiotic respectively, $p < 0.05$) and Oxford score (3.1 vs 2.6 for patients treated with gel formulation vs antibiotic, respectively,

antibiotica pomata quattro volte al giorno con bendaggio oculare.

Non sono mai state applicate LAC terapeutiche.

I pazienti di entrambi i gruppi sono stati rivalutati con visita di controllo a 4 e 7 giorni, e a 3 settimane dopo la visita iniziale.

Nel corso di ogni visita il paziente è stato sottoposto a valutazione della lesione corneale mediante biomicroscopia anteriore, valutazione del grading della sofferenza epitelio corneo-congiuntivale con classificazione Oxford Scheme dopo test di colorazione con fluoresceina, e valutazione della stabilità lacrimale con break-up time (BUT). Ad ogni paziente è stato inoltre chiesto di compilare un questionario con valutazione, secondo una scala numerica da 1 a 4, dei sintomi soggettivi come dolore, bruciore e sensazione di corpo estraneo (punteggio 1=assente, 2=lieve, 3=moderato, 4=grave). Infine, un giudizio sull'efficacia della terapia è stato espresso sia dal medico che dal paziente mediante una valutazione con una scala da 1 a 4, (punteggio 1=efficacia nulla, 2=sufficiente, 3=moderata, 4=ottima). L'analisi statistica è stata effettuata con il t test di Student per i dati parametrici e con il test Chiquadrato per le percentuali di guarigione.

RISULTATI

Alla visita iniziale il primo gruppo di trattamento presentava una differenza statisticamente significativa per la gravità della lesione (2.47 vs 2.21 in pazienti trattati con formulazione in gel vs antibiotico rispettivamente; $p < 0,05$) e per il sintomo bruciore (1.86 vs 2.16; $p = 0 < 0,05$). Non vi erano invece differenze significative per gli altri parametri quali dimensione della lesione, dolore e sensazione di corpo

Efficacia di una terapia senza bendaggio con gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero, nella riparazione del danno corneale epiteliale di tipo meccanico vs terapia a base di pomata antibiotica oftalmica con bendaggio

Tab.

Baseline characteristics of the two patient groups. Mean (standard deviation). Statistical analysis performed with Student's t-test

1 Caratteristiche dei due gruppi pazienti alla visita iniziale. Media (deviazione standard). Analisi tra trattamenti effettuata con test t di Student

	Gruppo 1 <i>Rimozione di corpo estraneo</i>			Gruppo 2 <i>Abrasione corneale</i>		
	Thealoz gel	Antibiotico + bendaggio	Test t student	Thealoz gel	Antibiotico + bendaggio	Test t student
TOTALE pazienti	83	75		50	54	
Sede lesione: cornea/congiuntiva/ corneo congiuntivale	62/ 2/ 19	62/ 4/ 9		50/ 0/ 0	54/ 0/ 0	
Dimensione lesione mm² media [DS]	2,89 (0,7)	2,91 (0,7)	NS	14,4 (7,8)	17,8 (5,9)	p<0,05
Gravità lesione (punteggio 1-4) media (DS)	2,47 (0,7)	2,21 (0,6)	p<0,05	2,1 (0,7)	1,9 (0,6)	NS
Dolore (punteggio 1-4) media (DS)	2,46 (0,7)	2,40 (0,6)	NS	2,4 (0,7)	2,3 (0,5)	NS
Sensazione corpo estraneo (punteggio 1-4) media (DS)	3,16 (0,5)	3,13 (0,4)	NS	3,2 (0,7)	3,2 (0,6)	NS
Brucciore (punteggio 1-4) media (DS)	1,86 (0,5)	2,16 (0,5)	p<0,05	2,1 (0,6)	2,2 (0,6)	NS
Iperemia (punteggio 1-4) media (DS)	2,23 (0,8)	2,09 (0,7)	NS	1,9 (0,7)	1,8 (0,5)	NS
BUT (sec) media (DS)	4,47 (1,3)	4,76 (1,06)	NS	4,0 (1,0)	5,2 (0,7)	p<0,05
Punteggio OXFORD media (DS)	3,08 (0,4)	2,96 (0,3)	NS	3,1 (0,8)	2,6 (0,5)	p<0,05

$p<0.05$); no significant difference was found for patients' symptoms, such as pain, burning and foreign body sensation. Table 1 shows patients characteristics at the baseline visit. After 4 days of treatment, healing rate in group 1 was significantly higher for subjects treated with the gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer compared to patients treated with topical antibiotic therapy (73% vs 32%; $p<0.01$); the difference was maintained even after 7 days of treatment (98% vs 91%, $p<0.01$; see Figure 1 Group 1). Moreover, after 4 days of treatment a statistically significant difference was found for both objective parameters, such as size (0.32 mm² vs 0.94 mm²; $p<0.01$) and severity of the lesion (0.31 vs 0.81; $p<0.01$),

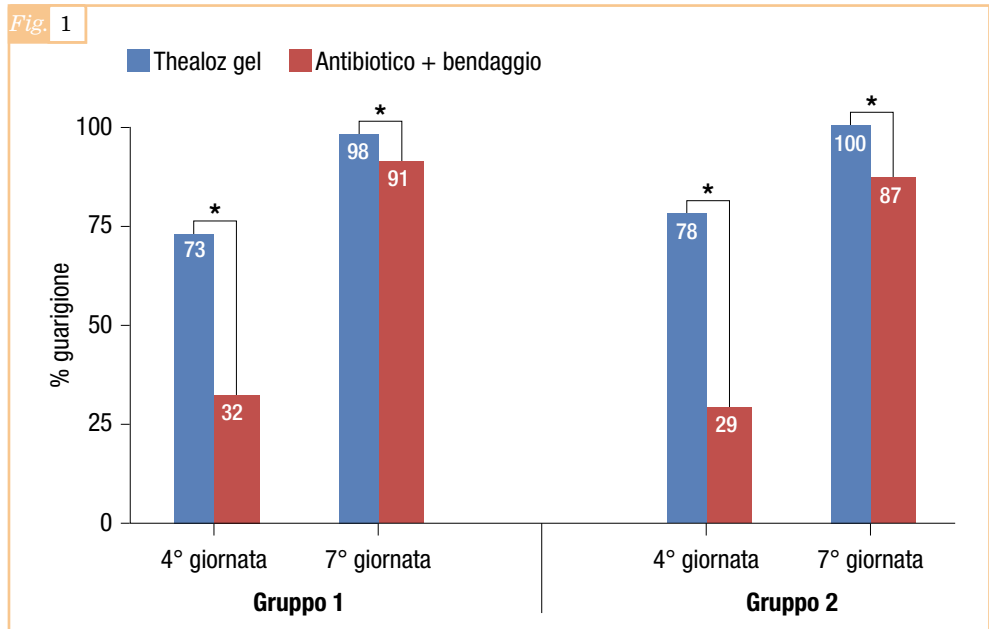
estraneo, il BUT e il punteggio Oxford. Nel secondo gruppo di trattamento risultava invece alla visita iniziale una differenza statisticamente significativa in relazione alla dimensione della lesione (14.4 mm² vs 17.8 mm² in pazienti trattati con formulazione in gel vs antibiotico rispettivamente; $p<0,05$), BUT (4,0 sec vs 5,2 in pazienti trattati con formulazione in gel vs antibiotico rispettivamente; $p<0,05$) e Punteggio di Oxford (3,1 vs 2,6 in pazienti trattati con formulazione in gel vs antibiotico rispettivamente; $p<0,05$); nessuna differenza significativa era stata invece riscontrata per la sintomatologia del paziente, quale dolore, bruciore e sensazione di corpo estraneo. In tabella 1 sono riportate le caratteristiche dei pazienti alla visita iniziale.



Efficacy of a gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer and no eye patching vs application of ophthalmic antibiotic ointment plus eye patching in the treatment of corneal epithelial damage caused by mechanical injury

Fig. 1
Recovery rates after 4 and 7 days of treatment with Thealoz gel or antibiotic + eye patching in the two groups. Statistical analysis performed with Pearson's chi-squared test (* $p < 0.01$).

Percentuali di guarigione osservate dopo 4 e 7 giorni di trattamento con Thealoz gel o con antibiotico+bendaggio occlusivo, nei pazienti dei due gruppi di studio. Analisi effettuata con test Chiquadrato. (* $p < 0,01$).



hyperemia (0.27 vs 0.54; $p < 0.01$), BUT (9.69 sec vs 8.67 sec; $p < 0.01$) and Oxford score (0.40 vs 0.79; $p < 0.01$), and for subjective parameters, such as pain (0.22 vs 0.47; $p < 0.01$), burning sensation (0.23 vs 0.79; $p < 0.01$) and foreign body sensation (0.51 vs 1.37; $p < 0.01$). On the 7th day of treatment the difference was still detectable, reaching statistical significance for foreign body sensation and BUT. Table 2 shows mean scores obtained in Group 1 after 4 and 7 days. Concerning the opinion provided by physicians and patients on treatment efficacy, the group treated with the gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer showed a higher score compared to the group treated with topical antibiotic therapy both after 4 and 7 days of treatment (Fig. 2).

In group 2 (patients with corneal abrasion) healing rates both after 4 and 7 days of treatment were significantly higher in patients treated with the gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer compared to topical antibiotic therapy and occlusive

Dopo 4 giorni di trattamento la percentuale dei pazienti guariti nel gruppo 1 era significativamente superiore nei pazienti trattati con la formulazione in gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero rispetto ai pazienti trattati con terapia topica antibiotica (73% vs 32%; $p < 0,01$); la differenza si è mantenuta anche dopo 7 giorni di trattamento (98% vs 91%; $p < 0,01$ vedi figura 1 gruppo 1). Una differenza statisticamente significativa dopo 4 giorni di trattamento è stata riscontrata sia per i parametri oggettivi quali dimensione (0,32 mm² vs 0,94 mm²; $p < 0,01$) e gravità della lesione (0,31 vs 0,81; $p < 0,01$), iperemia (0,27 vs 0,54; $p < 0,01$), BUT (9,69 sec vs 8,67 sec; $p < 0,01$) e punteggio Oxford (0,40 vs 0,79; $p < 0,01$), sia per i parametri soggettivi come dolore (0,22 vs 0,47; $p < 0,01$), bruciore (0,23 vs 0,79; $p < 0,01$) e sensazione di corpo estraneo (0,51 vs 1,37; $p < 0,01$).

La differenza si è mantenuta anche al 7° giorno di trattamento con una

Efficacia di una terapia senza bendaggio con gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero, nella riparazione del danno corneale epiteliale di tipo meccanico vs terapia a base di pomata antibiotica oftalmica con bendaggio

Tab. Subjective symptoms and objective signs scoring after 4 and 7 days of treatment with Thealoz gel or antibiotic + eye patching in group 1 (foreign body removal). Mean (standard deviation) of scores from 1 to 4. Statistical analysis performed with Student's t-test.

2 Punteggio dei sintomi soggettivi e segni oggettivi dopo 4 e 7 giorni di trattamento con Thealoz gel o con antibiotico+bendaggio occlusivo, nel gruppo 1 di studio (rimozione corpo estraneo). Media (deviazione standard) di un punteggio da 1 a 4. Analisi tra trattamenti effettuata con test t di Student.

	Gruppo 1 <i>Rimozione di corpo estraneo</i>					
	4° giorno			7° giorno		
	Thealoz gel	Antibiotico + bendaggio	Test t student	Thealoz gel	Antibiotico + bendaggio	Test t student
Dolore (punteggio 1-4) media (DS)	0.22 (0,5)	0.47 (0,5)	p<0,01	0.04 (0,1)	0.08 (0,2)	NS
Brucciore (punteggio 1-4) media (DS)	0.23 (0,4)	0.79 (0,5)	p<0,01	0.11 (0,3)	0.30 (0,4)	NS
Sensazione di corpo estraneo (punteggio 1-4) media (DS)	0.51 (0,6)	1.37 (0,6)	p<0,01	0.20 (0,4)	0.64 (0,5)	p<0,01
Iperemia (punteggio 1-4) media (DS)	0.27 (0,4)	0.54 (0,5)	p<0,01	0.04 (0,1)	0.07 (0,2)	NS

patch (78% vs 29% on Day 4 and 100% vs 87% on Day 7, respectively; p<0.01; see Figure 1 Group 2).

On the 4th day a statistically significant difference was found also for objective parameters, such as size (0.4 mm² vs 2.8 mm²; p<0.01) and severity of the lesion (0.2 vs 0.9; p<0.01), and for subjective parameters, such as pain (0.1 vs 0.5; p<0.01) burning (0.1 vs 0.8; p<0.01) and foreign body sensation (0.4 vs 1.8; p<0.01); for this last parameter the difference was detectable after 7 days of treatment too (0.0 vs 0.8; p<0.01; see Table 3). The group treated with the gel formulation based on trehalose/ sodium hyaluronate/carbomer showed a higher score in the questionnaire evaluating the opinion of both physicians and patients on treatment efficacy; on the 4th day of treatment the difference was statistically significant (3.8 vs 3.2w and 3.7 vs 3.0 for physicians and patients, respectively) (Fig. 2).

significatività statistica per il sintomo sensazione di corpo estraneo e per il BUT. La tabella 2 riporta il punteggio medio ottenuto per le singole misurazioni nel gruppo 1 al 4° e 7° giorno dopo la visita iniziale. Anche per quanto il riguarda la valutazione sul giudizio di efficacia espresso dal medico e dal paziente, il gruppo trattato con la formulazione in gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero ha mostrato un punteggio superiore rispetto al gruppo trattato con terapia topica antibiotica sia a 4 che a 7 giorni (Fig. 2). Nel gruppo 2 di pazienti (abrasione corneale) le percentuali di guarigione sia al 4° che al 7° giorno sono state significativamente superiori nei pazienti trattati con la formulazione in gel a base di trealosio/ialuronato sodico/ carbomero rispetto alla terapia topica antibiotica con bendaggio (78% vs 29% al 4° giorno e 100% vs 87% al

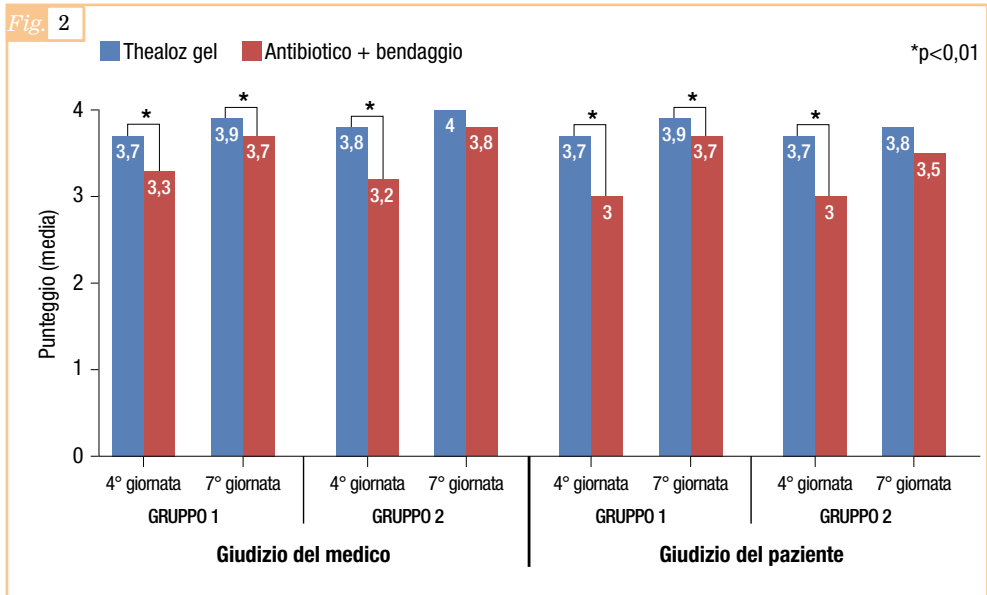


Efficacy of a gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer and no eye patching vs application of ophthalmic antibiotic ointment plus eye patching in the treatment of corneal epithelial damage caused by mechanical injury

Fig. 2

Physicians and patients evaluation of treatment efficacy after 4 and 7 days of treatment with Thealoz gel or antibiotic + eye patching in the two study groups. Mean of scores 1 to 4. Statistical analysis performed with Student's t-test. (* $p < 0.01$).

Giudizio di efficacia espresso dal medico e dal paziente dopo 4 e 7 giorni di trattamento con Thealoz gel o con antibiotico+bendaggio occlusivo, nei due gruppi di studio. Media di un punteggio da 1 a 4. Analisi tra trattamenti effettuata con test t di Student ($p < 0,01$).*



DISCUSSION

Treatment of corneal lesions strictly depends on the cause and the severity of the lesion. Corneal abrasion is generally treated with antibiotic ointment and occlusive eye patching for at least 2-3 consecutive days; resting with closed eyes should in fact facilitate the recovery process and alleviate some symptoms of corneal abrasion during the healing phase. Today the use of eye patching is not usually recommended as it was in the past. Indeed, recent studies have shown that the use of occlusive eye patching does not improve recovery rates and does not significantly relieve pain¹². During eye-patch removal the healing tissue of the cornea may come off again when patient blinks, resetting the healing process back to starting point; in addition occlusive eye patching limit binocular vision.

In this study, treatment with a gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer without occlusive patch provided a more rapid and effective repair of the corneal epithelium compared to antibiotic ophthalmic ointment and

7° giorno rispettivamente $p < 0,01$ vedi figura 1 Gruppo 2). Al 4° giorno è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa anche per i parametri oggettivi quali dimensione ($0,4 \text{ mm}^2$ vs $2,8 \text{ mm}^2$; $p < 0,01$) e gravità della lesione ($0,2$ vs $0,9$; $p < 0,01$) e per i parametri soggettivi come dolore ($0,1$ vs $0,5$; $p < 0,01$) bruciore ($0,1$ vs $0,8$; $p < 0,01$) e sensazione di corpo estraneo ($0,4$ vs $1,8$; $p < 0,01$); per questo ultimo parametro la differenza si è mantenuta anche al 7° giorno ($0,0$ vs $0,8$; $p < 0,01$ vedi tabella 3). Il gruppo trattato con la formulazione in gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero ha mostrato un punteggio superiore per la valutazione sul giudizio di efficacia espresso sia dal medico che dal paziente; al 4° giorno la differenza è stata statisticamente significativa ($3,8$ vs $3,2$ e $3,7$ vs $3,0$ per medico e paziente rispettivamente) (Fig. 2).

DISCUSSIONE

Il trattamento delle lesioni corneali dipende strettamente dalla causa e dalla gravità della lesione. L'abrasione

Efficacia di una terapia senza bendaggio con gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero, nella riparazione del danno corneale epiteliale di tipo meccanico vs terapia a base di pomata antibiotica oftalmica con bendaggio

Tab. Subjective symptoms and objective signs scoring after 4 and 7 days of treatment with Thealoz gel or antibiotic + eye patching in group 2 (corneal abrasion). Mean (standard deviation) of scores from 1 to 4. Statistical analysis performed with Student's t-test.

3 Punteggi dei sintomi soggettivi e segni oggettivi dopo 4 e 7 giorni di trattamento con Thealoz gel o con antibiotico+bendaggio occlusivo, nel gruppo 2 di studio (abrasione corneale). Media (deviazione standard) di un punteggio da 1 a 4. Analisi tra trattamenti effettuata con test t di Student.

	Gruppo 2 Abrasione corneale					
	4° giorno			7° giorno		
	Thealoz gel	Antibiotico + bendaggio	Test t student	Thealoz gel	Antibiotico + bendaggio	Test t student
Dolore (punteggio 1-4) media (DS)	0.1 (0,4)	0.5 (0,6)	p<0,01	0.0 (0,0)	0.0 (0,0)	NS
Brucciore (punteggio 1-4) media (DS)	0.1 (0,3)	0.8 (0,7)	p<0,01	0.1 (0,3)	0.2 (0,5)	NS
Sensazione di corpo estraneo (punteggio 1-4) media (DS)	0.4 (0,6)	1.8 (0,9)	p<0,01	0.0 (0,0)	0.8 (0,9)	p<0,01
Iperemia (punteggio 1-4) media (DS)	0.1 (0,3)	0.4 (0,5)	p<0,01	0.0 (0,0)	0.0 (0,0)	NS

occlusive patch. Subjective symptoms such as pain, burning, and foreign body sensation were also significantly lower after 4 days of treatment in both groups of patients. A similar result was also found as regards physicians' and patients' assessment of therapy efficacy; at each visit patients' opinion was always slightly lower than that of physicians. Although the use of eye patching may have influenced by itself the generally lower results obtained by patients both in terms of subjective symptoms and evaluation of treatment effectiveness, this is not applicable for objective parameters such as the recovery rates observed after 4 and 7 days of treatment, size and severity of the lesion. Treatment with a gel formulation based on trehalose/ sodium hyaluronate/carbomer without eye patching is a valid alternative to the application of antibiotic ointment combined with occlusive eye patching.

corneale è generalmente curata con l'instillazione di una pomata antibiotica, seguita da un bendaggio occlusivo per almeno 2-3 giorni consecutivi; il riposo con gli occhi chiusi, infatti, dovrebbe agevolare il recupero ed alleviare alcuni sintomi dell'abrasione corneale durante la guarigione. Oggi l'uso del bendaggio oculare non è generalmente suggerito come in passato. Infatti studi più recenti hanno mostrato che l'uso di un bendaggio non migliora le percentuali di guarigione e non riduce il dolore in maniera significativa¹². La rimozione del cerotto può anche far sì che il tessuto di guarigione della cornea si stacchi nuovamente mentre il paziente ammicca, e si ritorni quindi all'inizio della guarigione; l'uso del cerotto non permette inoltre la visione binoculare. In questo studio la terapia con una formulazione in gel a base di trealosio/ ialuronato sodico/carbomero senza



Efficacy of a gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer and no eye patching vs application of ophthalmic antibiotic ointment plus eye patching in the treatment of corneal epithelial damage caused by mechanical injury

CONCLUSIONS

Treatment with a gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer without eye patching provided a faster and more effective corneal epithelium recovery in corneal lesions due to mechanical injury, with or without foreign body, than antibiotic ophthalmic ointment combined with eye patching. Treatment efficacy in the opinion of physicians and patients was also higher, especially after 4 days of treatment. Treatment with a gel formulation based on trehalose/sodium hyaluronate/carbomer without eye patching seems a valid alternative to the application of ophthalmic ointment and eye patching in case of corneal epithelial damage caused by mechanical injury.

REFERENCES

1. Matsuo T. *Trehalose protects corneal epithelial cells from death by drying*. Br J Ophthalmol 2001;85:610-12
2. Hill-Bator A, Misiuk-Hojlo M, Marycz K, et al. *Trehalose-Based Eye Drops Preserve Viability and Functionality of Cultured Human Corneal Epithelial Cells during Desiccation*. BioMed Res Int 2014; Article ID 292139, 8 pages.
3. Chen W, Zhang X, Liu M, et al. *Trehalose protects against ocular surface disorders in experimental murine dry eye through suppression of apoptosis*. Exp Eye Res 2009;89:311-18
4. Aragona P, Colosi P, Rania L, et al. *Protective Effects of Trehalose on the Corneal Epithelial Cells*. Sci World J 2014; Article ID 717835, 9 pages.
5. Luyckx J, Baudouin C. *Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology*. Clin Ophthalmol 2011;5:577-81
6. Li J, Roubeix C, wang Y, et al. *Therapeutic efficacy of trehalose eye drops for treatment of murine dry eye induced by an intelligently controlled*

bendaggio ha fornito un'efficacia riparativa dell'epitelio corneale più rapida e più efficace rispetto a una terapia con pomata oftalmica antibiotica e bendaggio oculare. Anche i sintomi soggettivi quali dolore, bruciore e sensazione di corpo estraneo sono stati significativamente inferiori al 4° giorno di trattamento in entrambi i gruppi di pazienti. Analogo risultato è stato riscontrato anche per il giudizio di efficacia espresso dal medico e dal paziente; il giudizio espresso dal paziente è risultato sempre leggermente inferiore rispetto a quello del medico ad ogni visita effettuata.

Sebbene l'uso del bendaggio possa aver influito di per sé sul risultato mediamente inferiore espresso dal paziente sia per la valutazione dei sintomi soggettivi che per il giudizio di efficacia, lo stesso non si può affermare per i parametri oggettivi quali le percentuali di guarigione ottenute al 4° e 7° giorno di trattamento, le dimensioni e la gravità della lesione. La terapia con una formulazione in gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero senza bendaggio costituisce una valida alternativa all'applicazione di una pomata antibiotica, seguita da un bendaggio occlusivo.

CONCLUSIONI

La terapia con una formulazione in gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero senza bendaggio ha fornito un'efficacia riparativa dell'epitelio corneale, con danno legato o meno alla presenza di un corpo estraneo, più rapida e più efficace rispetto a una terapia con pomata oftalmica antibiotica e bendaggio oculare. Anche il giudizio di efficacia espresso sia dal medico che dal paziente è stato superiore, in particolare al 4° giorno

Efficacia di una terapia senza bendaggio con gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero, nella riparazione del danno corneale epiteliale di tipo meccanico vs terapia a base di pomata antibiotica oftalmica con bendaggio

- environmental system. Molecular Vision* 2012;18:317-29
7. Lerner LE, Schawrtz DM, Hwang DG, et al. *Hyaluronan and CD44 in the human cornea and limbal conjunctiva. Exp Eye Res* 1998;67:481-84
 8. Goa KL, Benfield P. *Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. Drugs* 1994;47(3):536-66
 9. Nishida T, Nakamura M, Mishima H, et al. *Hyaluronan stimulates corneal epithelial migration. Exp Eye Res* 1991;53(6):753-58
 10. Pouliquen P. *Les gels de carbomère dans le traitement de l'oeil sec. J Fr Ophthalmol* 1999;22:903-13
 11. Laroche L, Arrata M, Brasseur G, et al. *Traitement de la sécheresse oculaire par gel lacrymal: étude multicentrique randomisée. J Fr Ophthalmol* 1991;14:321-26
 12. Lim CH, Turner A, Lim BX. *Patching for corneal abrasion. Cochrane Database Syst Rev* 2016;7: CD004764. [PubMed: 27457359]
- di trattamento. La terapia con una formulazione in gel a base di trealosio/ialuronato sodico/carbomero senza bendaggio può essere considerata una valida alternativa all'applicazione di pomata oftalmica antibiotica con bendaggio in caso di danno epiteliale corneale di tipo meccanico.*