

Cyklosporyna A w leczeniu zespołu suchego oka

Cyclosporine A in treatment of dry eye disease

Janusz Pieczyński^{1,2}, Patrycja Kukło^{1,2}

¹ Oddział Okulistyki, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie
Koordynator Oddziału: dr n. med. Janusz Pieczyński

² Katedra Okulistyki, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Kierownik Katedry: prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Grzybowski

STRESZCZENIE

Cel: Przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego skuteczności stosowania cyklosporyny A w leczeniu przewlekłego zespołu suchego oka.

Metody: Przeszukano bazę danych PubMed, używając następujących słów kluczowych: cyklosporyna A, zespół suchego oka, film łzowy, stan zapalny. Dodatkowymi warunkami były: publikacje oryginalne, z ostatnich 5 lat, w języku angielskim, dotyczące ludzi. Wybrano 9 artykułów oryginalnych na temat przewlekłej terapii cyklosporyną A.

Wyniki: Znalezione 9 artykułów oryginalnych dotyczących skuteczności leczenia cyklosporyną A. Głównym schematem podawania leku było stosowanie go 2 razy dziennie u pacjentów z zespołem suchego oka. W badaniach zaobserwowano zmniejszenie objawów miejscowych oraz redukcję konieczności stosowania miejscowo innych leków, w tym glikokortykosteroidów oraz sztucznych łez. Stwierdzono mały odsetek działań niepożądanych, do których należały ból w momencie podawania i podrażnienie oka.

Wnioski: Cyklosporyna A jest skutecznym lekiem zmniejszającym objawy miejscowe zespołu suchego oka przy niewielkiej liczbie miejscowych i ogólnych działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: cyklosporyna A, zespół suchego oka, zapalenie

ABSTRACT

Aim: Review of the current literature on the efficacy of cyclosporine A in the treatment of chronic dry eye syndrome.

Methods: The PubMed data base was reviewed, using the following key words: cyclosporine A, dry eye syndrome, tear film, inflammation. Additional conditions taken into consideration included: original publications, works published over the past 5 years, papers in English, studies involving human subjects. 9 original papers discussing chronic use of cyclosporine A were selected.

Results: 9 original papers on the efficacy of cyclosporine A treatment were selected for analysis. The prevailing regimen was twice daily administration of the drug in patients with dry eye syndrome. Studies demonstrated reduced local symptoms as well as a reduction in the amount of other topical drugs used, including glucocorticosteroids and artificial tears. A low rate of adverse events was reported, including painful administration and irritation of the eye.

Conclusions: Cyclosporine A is an effective drug that reduces local symptoms of the dry eye syndrome, with a small number of local and systemic adverse events.

Key words: cyclosporine A, dry eye disease, inflammation



NAJWAŻNIEJSZE

Cyklosporyna A jest skutecznym i bezpiecznym lekiem przy zastosowaniu miejscowym, redukującym objawy zespołu suchego oka.

HIGHLIGHTS

Ciclosporin A is an effective and safe drug when applied topically, reducing the symptoms of dry eye syndrome.

WSTĘP

Zespół suchego oka (ZSO) według definicji TFOS DEWS II TM Report (*The Tear Film & Ocular Surface Society International Dry Eye Workshop II*) to wieloczynnikowa choroba dotycząca powierzchni oka, charakteryzująca się zaburzeniem hemostazy filmu łzowego, z towarzyszącymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, u podstawy której leżą niestabilny, hiperosmolarny film łzowy, zapalenie i uszkodzenie powierzchni oka oraz nieprawidłowości neurosensoryczne [1]. W 2007 r. w ramach DEWS opracowano 4-stopniową klasyfikację ZSO opartą na ocenie objawów klinicznych oraz zaproponowano leczenie uzależnione od oceny stopnia ciężkości choroby [2]. ZSO dotyczy osób w różnym wieku, a po 65. r.ż. – 15% pacjentów [3]. **Czynnikami ryzyka ZSO są:** płeć żeńska, operacje refrakcyjne, zaburzenia hormonalne (menopauza, zmniejszony poziom androgenów), nie zrównoważona dieta (zaburzenie proporcji kwasów omega-3 i omega-6), choroby autoimmunologiczne [4]. ZSO nasilają czynniki środowiskowe, takie jak: noszenie soczewek kontaktowych, niska wilgotność powietrza, palenie papierosów, przyjmowanie leków (np. antydepresyjnych, przeciwnadciśnieniowych i stosowanych w łagodnym przeżoście stercza), długotrwała praca wzrokowa z bliska, mieszkanie na wyższych piętrach, w wietrznej okolicy czy przebywanie w klimatyzowanych pomieszczeniach [5]. **Najczęstszymi objawami towarzyszącymi ZSO są:** podrażnienie, uczucie ciała obcego, pieczenie, suchość, wrażenie piasku pod powiekami, ból, nadwrażliwość na światło, zamglone widzenie oraz przemęczenie oczu [1, 3]. W ciężkich postaciach choroby i w jej schyłkowej fazie mogą występować: bliznowacenie spojówkowe, filamenty rogówkowe, defekty nabłonka rogówki i spojówki, a nawet owróżdzenie rogówki [1]. **Patogeneza:** przyjmuje się, że w etiologii choroby główną rolę odgrywa zapalenie z rosnącą ekspresją czynników zapalnych, takich jak: HLA-DR, cytokiny zapalne (IL-1, IL-6, IL-8), czynnik martwicy nowotworów (TNF), oraz wzrastające stężenie metaloproteinaz w filmie łzowym. **Leczeniem** z wyboru u większości pacjentów jest głównie przewlekłe stosowanie preparatów nawilżających powierzchnię oka. Zastosowanie cyklosporyny A (CsA) w ZSO ma charakter immunomodulujący. Zahamowana zostaje kaskada prozapalna komórek T.

CEL

Celem pracy jest przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego skuteczności CsA w przewlekłej terapii zespołu suchego oka o różnej etiologii.

METODY

Przeszukano bazę danych PubMed, używając następujących słów kluczowych: cyklosporyna A, zespół suchego

oka, film łzowy, stan zapalny. Dodatkowymi warunkami były: publikacje oryginalne, z ostatnich 5 lat, w języku angielskim, dotyczące ludzi. Wybrano 9 artykułów oryginalnych na temat przewlekłej terapii CsA.

WYNIKI

W retrospektywnym badaniu Morgane i wsp. [3] badali skuteczność CsA u pacjentów z ZSO w 6-miesięcznej terapii indukcyjnej (grupa A) i z całkowitym czasem obserwacji 10 lat. Po 6 miesiącach wszyscy pacjenci wymagali dalszego podawania leku, które trwało kolejnych 8–41 miesięcy (grupa B). 6,5% pacjentów wymagało ponownego włączenia terapii po 40 miesiącach od zaprzestania leczenia (grupa C). Kryterium włączenia do badania było występowanie co najmniej 1 objawu ZSO przez minimum 3 miesiące. Kryteriami wyłączenia były: obecność niekontrolowanej choroby ogólnoustrojowej, infekcji oka lub zapalenia oka niezwiązanego z ZSO, alergię lub nadwrażliwość na lek i jego składowe, ciąża, wcześniejsze operacje refrakcyjne, nieprawidłowe ustawienie powiek, noszenie soczewek kontaktowych. Wśród badanych chorych 23,1% miało łagodne, 30,2% umiarkowane i 15,4% ciężkie objawy ZSO. Po terapii uzyskano poprawę w teście Schirmera z 1 mm (0,0–4,0 mm) do 2,5 mm (1,2–3,0 mm) ($p = 0,12$), a po 10 latach dalszy wzrost wydzielanych łez do 3 mm (2,0–5,0) ($p = 0,02$). Zaobserwowano spadek liczby punktów uzyskiwanych w oksfordzkiej skali barwienia fluoresceiną odpowiednio z 3,0 (3,0–4,0), przez 2,5 (1,2–3,0) ($p = 0,001$) po 6 miesiącach, aż do 2,0 (1,1–3,0) po 10 latach stosowania CsA ($p < 0,001$). Podobną tendencję stwierdzono przy zastosowaniu oksfordzkiej skali barwienia zielenią lizaminy, w której punktacja w ciągu 6 miesięcy spadła z 7,0 (6,0–8,0) do 6 (3,5–7,0) ($p = 0,01$), a po 10 latach obserwacji do 5,0 (4,0–6,0) ($p = 0,001$). Wartości w teście przerwania filmu łzowego (TBUT, *tear break up time*) stopniowo wzrastały od 3,0 (3,0–4,0) przy rozpoczęciu badania do 4,0 (3,0–6,0) ($p = 0,03$) po 10 latach badania. Konieczność stosowania kropli nawilżających uległa redukcji po 10 latach podawania CsA z 6 (5–10) do 5 (3–6) ($p = 0,001$) kropli na dobę. Zastosowanie glikokortykosteroidów w kroplach zredukowano z 1,5 (1–3) do 0 (0–0) ($p = 0,04$) kropli dziennie w trakcie 10-letniej obserwacji. Działania niepożądane terapii zanotowano u 15% pacjentów i należały do nich: pieczenie – u 10%, szczypanie w momencie podawania kropli – u 3%, oraz zaczerwienienie oka bezpośrednio po podaniu kropli – u 2% badanych.

Część pacjentów z ZSO stanowią chorzy z zespołem Sjögrena. Może być on związany z neuropatią nerwu trójdzielnego, obniżeniem czucia rogówkowego i spojówkowego. Niektórzy autorzy w ten sposób tłumaczą stosunkowo niską liczbę miejscowych działań niepożądanych na początku leczenia, która stopniowo wzrasta wraz z czasem stosowa-

nia CsA, prawdopodobnie z powodu reinerwacji rogówki po długotrwałej terapii [3, 4].

Pisella i wsp. [5] oceniali skuteczność CsA w formie roztworu kationowego stosowanego przez 12 miesięcy, raz dziennie, w dawce 1 kropla na noc. Do badania zakwalifikowano 1212 pacjentów, ze średnią wieku 60,5 roku. Większość stanowiły kobiety (79,5%). 49,6% pacjentów otrzymywało CsA w roztworze obojętnym, 43,8% – formę kationową CsA, a 6,6% – formułę opracowaną przez szpital prowadzący badanie (skład formuły nie został podany w publikacji). 98,1% pacjentów prezentowało objawy ciężkiego ZSO w momencie rozpoczęcia badania. Zmniejszenie objawów zanotowano w grupie otrzymującej CsA i kationową formę CsA, odpowiednio u 44,8% i 47,2% pacjentów w 1. miesiącu, 48,3% i 53,3% w 3. miesiącu, 45,8% i 50,0% w 6. miesiącu oraz u 42,1% i 48,6% w 12. miesiącu terapii. Stabilizację objawów uzyskano u 47,2% i 44,8% pacjentów w 1. miesiącu, 43,5% i 43,1% w 3. miesiącu, 42,5% i 45,1% w 6. miesiącu oraz u 45,7% i 45,0% w 12. miesiącu terapii. W ogólnej populacji pacjentów całkowite ustąpienie objawów zaobserwowano u 6,7% w 3. miesiącu, a liczba ta wzrosła do 11,4% w 12. miesiącu terapii. Zaostrzenie objawów pojawiło się u 3%, 2%, 2% i 0% całkowitej populacji odpowiednio w 1., 3., 6. i 12. miesiącu terapii. Działania niepożądane wystąpiły u 10,8% pacjentów w postaci bólu podczas podawania, u 8,2% jako podrażnienie oka; u 2 chorych wystąpiło owrzodzenie rogówki, zaś po 1 badanym prezentowało następujące objawy: obniżenie ostrości wzroku, przekrwienie oka, zapalenie spojówek, wysypkę skórą, nadżerki skóry, ból zuchwy, nieżyt nosa, bóle głowy związane z zapaleniem zatok. Stwierdzono również 1 przypadek zgonu pacjenta. Leonardi i wsp. [6] przeprowadzili wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie obejmujące 246 pacjentów z ciężką postacią ZSO. Czas całkowitej obserwacji wynosił 12 miesięcy. Pacjenci przyjmowali 1 kroplę kationowej formy leku lub jego nośnika. Po przeprowadzeniu analizy uzyskano istotną statystycznie poprawę w teście *Corneal Fluorescein Staining* (CFS) zarówno dla CsA, jak i dla jej nośnika. Od 3. miesiąca podawania skuteczność leczenia była znacząco większa dla CsA i tendencja ta utrzymała się do końca badania. W trakcie 6-miesięcznej obserwacji poprawa o 3 stopnie w teście CSF wystąpiła u 3-krotnie większej liczby pacjentów stosujących CsA w porównaniu z badanymi, którym podawano nośnik. Oceny skuteczności zmniejszenia stanu zapalnego dokonano na podstawie oznaczenia HLA-DR, którego ilość zmniejszyła się istotnie, szczególnie w grupie chorych stosujących CsA. Zmniejszenie hiperosmolarności filmu łzowego było jednakowe w obu grupach chorych. Uzyskano poprawę następujących parametrów: test Schirmera bez znieczulenia, barwienie zielenią lizaminy, TBUT, test *Ocular Surface Disease Index* (OSDI), z przewagą dla grupy otrzymującej CsA, jednak bez istotnych statystycznych różnic między grupami.

Tendencja ta utrzymała się również podczas 12-miesięcznej kontynuacji badania [9], z dalszym wzrostem skuteczności w grupie z CsA. Grupa otrzymująca pierwotnie sam nośnik podczas kontynuacji otrzymała również CsA. Różnica w skuteczności między grupami badanymi utrzymała się do 12. miesiąca terapii, ale największy wzrost skuteczności miejscowej zaobserwowano między 6. a 9. miesiącem terapii w grupie, w której od 6. miesiąca dołączono CsA do nośnika. Występowanie działań niepożądanych oraz ich częstość były porównywalne z opisanymi wyżej badaniami i zwiększyły się istotnie podczas 12-miesięcznej obserwacji. W 2017 r. Iaccheri i wsp. [8] opublikowali wyniki badania przeprowadzonego na 40 pacjentkach, w którym ocenie poddane zostały parametry powierzchni rogówki w mikroskopii konfokalnej po terapii CsA 0,05% podawaną 2 razy dziennie. Po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono znaczny wzrost gęstości komórek nabłonka rogówki ($1969,5 \pm 85,4/\text{mm}^2$ vs $4881,2 \pm 175,7/\text{mm}^2$, $p < 0,01$), zmniejszenie aktywności keratocytów ($3,6 \pm 0,1$ do $1,8 \pm 0,1$, $p < 0,001$), zmniejszyły się również liczba, nadreaktywność i krętość zakończeń nerwowych pod błoną podstawną ($p < 0,001$). Według autorów zmiany te związane są prawdopodobnie ze zmniejszeniem się czynnika wzrostu guza (NGF, *nerve growth factor*) wraz ze spadkiem odczynu zapalnego. Dodatkowo zanotowano lepsze wyniki następujących parametrów: w teście TBUT wzrost z $4,2 \pm 0,5$ do $9,1 \pm 0,3$ ($p < 0,001$); w teście Schirmera z $7 \text{ mm} \pm 0,8$ do $8,9 \text{ mm} \pm 0,4$ ($p < 0,001$); w teście barwienia fluoresceiną i lizaminą spadek odpowiednio z $2 \pm 0,4$ do $0,4 \pm 0,2$ ($p < 0,01$) i z $1,8 \pm 0,4$ do $0,8 \pm 0,2$ ($p < 0,0001$).

Grupa Pérez-Rico i wsp. przebadła 29 pacjentów z ZSO stosujących CsA 0,05% podawaną 2 razy dziennie [9]. Celem badania była ocena ewentualnej toksyczności CsA wobec komórek śródbłonka. Podczas obserwacji trwającej 12 miesięcy oceniono: gęstość komórek śródbłonka, która wynosiła na początku badania $2352,5/\text{mm}^2$ (2178–2548,5), $2364/\text{mm}^2$ (2174,25–2657,5) w 3. miesiącu i $2366/\text{mm}^2$ (2174,75–2539,75) w 12. miesiącu ($p = 0,927$); wielkość komórek śródbłonka na podstawie *Coefficient of Variation of cell size* (CoV), która wahała się od 34,5 (30–37), przez 35 (30–38), do 34 (30,75–38,25) w 12. miesiącu badania ($p = 0,7193$); zawartość procentową komórek heksagonalnych od 53% (47–58%), poprzez 54% (45,75–59%), aż do 50,5% (45,75–58%) w 12. miesiącu badania ($p = 0,824$). Badacze wnioskowali, że CsA w dawce 0,05% przez 12 miesięcy nie wpływa istotnie na liczbę i morfologię komórek śródbłonka rogówki.

Deveci i wsp. [10] oceniali skuteczność CsA 0,05% u chorych z pierwotnym i wtórnym zespołem Sjögrena. Badanie trwało miesiąc i obejmowało 26 chorych oraz 20-osobową grupę kontrolną. Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie dolegliwości subiektywnych ($p = 0,0001$). W teście Schirmera stwierdzono poprawę o $13,0 \pm 9,7 \text{ mm}$ w porównaniu z pierwszym badaniem ($p = 0,0001$). Zareje-

strowano wydłużenie czasu TBUT o $8,2 \pm 2,1$ s ($p = 0,0001$). Zastosowanie CsA w zespole Sjögrena przyniosło znaczną poprawę zarówno subiektywnych, jak i obiektywnych parametrów związanych z zespołem suchego oka.

Skuteczność CsA badano również przez 3 miesiące u 32 pacjentów ze świeżo rozpoznanym ZSO po operacji zaćmy metodą fakoemulsyfikacji [11]. Podzielono ich na 5 grup pod względem ciężkości objawów: 0 = brak objawów, 1 = objawy łagodne, 2 = umiarkowane, 3 = ciężkie i 4 = bardzo ciężkie. Pacjentów przydzielono do 2 grup: otrzymujących CsA oraz sól fizjologiczną 0,9%, 2 razy dziennie do oka operowanego. W 3. miesiącu po operacji w grupie otrzymującej CsA 0,05% zaobserwowano znaczący wzrost sekrecji łez w teście Schirmera ($p < 0,01$). TBUT był znacząco dłuższy w grupie z CsA już w 1. miesiącu, natomiast w 2. i 3. miesiącu zaobserwowano dalszą progresję (odpowiednio $p = 0,04$ i $p < 0,01$). Temperatura rogówki pozostała porównywalna w obu grupach. Ocena OSDI w grupie z CsA była znacząco wyższa dla każdego z punktów kwestionariusza ($p < 0,01$, $p = 0,01$, $p = 0,02$) [11]. Podobne rezultaty w trakcie trwającej 3 miesiące obserwacji po operacji zaćmy uzyskali Lee i wsp. [12]. Przebadali oni 40 pacjentów podzielonych na 2 grupy: stosującą CsA 0,05% 2 razy dziennie oraz diquafosol 3% (nieдоступny w Polsce, agonista receptora P2Y2) 6 razy dziennie do oka po operacji zaćmy metodą fakoemulsyfikacji.

Anisa i wsp. [13] oceniali bezpieczeństwo miejscowego stosowania CsA u 41 chorych z ciężką postacią ZSO w dawkach od 3 do 8 razy dziennie pod kątem jej stężenia w osoczu podczas 6-letniej obserwacji. Poziom CsA u wszystkich nie przekroczył 7 ng/ml (przy wartości krytycznej dla CsA 100 ng/ml).

DYSKUSJA

ZSO dotyka coraz większej liczby osób w różnym wieku i może dotyczyć pacjentów z dobrą ostrością wzroku, aktywnych zawodowo. Obecnie leczenie ZSO obejmuje dwie komponenty: nefarmakologiczną i farmakologiczną. Do pierwszej zalicza się: higienę brzegów powiek, unikanie czynników drażniących oraz zastosowanie zatyczek do punktów łzowych w zależności od zaawansowania objawów. W leczeniu farmakologicznym wykorzystywane są: sztuczne łzy, glikokortykosteroidy w kroplach, antybiotykoterapia doustna tetracyklinami oraz CsA.

Cyklosporyna A należy do leków immunosupresyjnych z grupy inhibitorów kalcyneuryny [14]. Po raz pierwszy została wyizolowana w Norwegii z grzyba *Tolypocladium inflatum*. Działanie substancji oparte jest na zmniejszeniu aktywności limfocytów T oraz towarzyszącej kaskady zapalnej. CsA wiąże się z cytofiliną limfocytów, a kompleks ten hamuje kalcyneurynę, co zmniejsza transkrypcję interleukiny 2, niezbędnej do replikacji limfocytów T [14]. CsA podawana ogólnie może wywoływać wiele działań niepo-

żądanych, np.: nefrotoksyczność, hepatotoksyczność, nadciśnienie tętnicze, wzrost ryzyka występowania zakażeń oportunistycznych. Podczas podawania miejscowego CsA 0,05% i 1% jej stężenie nie osiąga w osoczu znaczących wartości [13].

W szeregu publikacji podkreśla się konieczność wielomiesięcznej terapii oraz stosunkowo niski odsetek działań niepożądanych miejscowych i ogólnoustrojowych [15]. W badaniu TFOS DEWS II stwierdzono liczne korzystne efekty stosowania CsA, takie jak: redukcja markerów zapalnych, zmniejszenie osmolarności filmu łzowego, zahamowanie apoptozy komórek nabłonka oraz zwiększenie liczby i wytrzymałości komórek kubkowych. Zauważono także, że możliwa jest przedłużona terapia z niewielkimi działaniami niepożądanymi.

Pojawiają się doniesienia o aktywacji zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej na tle wirusa cytomegalii (CMV) u immunokompetentnych pacjentów po przewlekłym stosowaniu CsA [15].

Równie ważna jak rodzaj substancji podawanej na powierzchnię oka jest jej biodostępność [17]. Procesy przyczyniające się do powstania ZSO w znacznym stopniu mogą ograniczyć biodostępność podawanych preparatów. Hiperosmolarność na powierzchni oka, aktywowana kaskada stanu zapalnego, nadmierna apoptoza oraz utrata komórek kubkowych i niestabilność filmu łzowego powodują nadmierne łzawienie oraz odruchowe mruganie, co ponownie zwiększa osmolarność filmu łzowego i uruchamia mechanizmy zmniejszające biodostępność podawanych leków. CsA, dzięki zahamowaniu stanu zapalnego, ogranicza jedną ze składowych patogenez zespołu suchego oka.

WNIOSKI

Wielomiesięczne stosowanie CsA może zmniejszyć objawy ZSO przy stosunkowo niewielkiej liczbie działań niepożądanych. Wykładnikami tej korzyści są zmniejszenie ilości stosowanych miejscowo glikokortykosteroidów oraz obniżenie zapotrzebowania na preparaty sztucznych łez. Nie jest możliwe całkowite odstawienie pozostałych leków miejscowych nawet po długotrwałej terapii cyklosporyną. Terapia CsA może stanowić alternatywę przeciwzapalną dla pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym wynikającym ze stosowania terapii glikokortykosteroidami. Korzyści z leczenia CsA mogą odnieść również pacjenci, którzy rozwijają ZSO po operacjach zaćmy.

ADRES DO KORESPONDENCJI
dr n. med. Janusz Pieczyński

Oddział Okulistyki,
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie
10-561 Olsztyn, ul. Żołnierska 18
e-mail: janusz.pieczynski@op.pl

Piśmiennictwo

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017; 15(3): 276-283.
2. Design and conduct of clinical trials: report of the Clinical Trials Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf* 2007; 5: 153-162.
3. Straub M, Bron A, Muselier-Mathieu A, et al. Long-term outcome after topical ciclosporin in severe dry eye disease with a 10-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(11): 1547-1550.
4. Toker E, Asfuroğlu E. Corneal and conjunctival sensitivity in patients with dry eye: the effect of topical cyclosporine therapy. *Cornea* 2010; 29: 133-140.
5. Pisella PJ, Labetoulle M, Doan S, et al. Topical ocular 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease patients with severe keratitis: experience through the French early-access program. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 289-299.
6. Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2016; 26(4): 287-296.
7. Baudouin C, de la Maza M, Amrane M, et al. One-year efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease. *Eur J Ophthalmol* 2017; 27(6): 678-685.
8. Iaccheri B, Torroni G, Cagini C, et al. Corneal confocal scanning laser microscopy in patients with dry eye disease treated with topical cyclosporine. *Eye (Lond)* 2017; 31(5): 788-794.
9. Pérez-Rico C, Germain F, Castro-Rebollo M, et al. Effect of topical 0.05% cyclosporine A on corneal endothelium in patients with dry eye disease. *Int J Ophthalmol* 2013; 6(4): 471-474.
10. Deveci H, Kobak S. The efficacy of topical 0.05 % cyclosporine A in patients with dry eye disease associated with Sjögren's syndrome. *Int Ophthalmol* 2014; 34(5): 1043-1048.
11. Chung YW, Oh TH, Chung SK. The effect of topical cyclosporine 0.05% on dry eye after cataract surgery. *Korean J Ophthalmol* 2013; 27(3): 167-171.
12. Lee JH, Song IS, Kim KL, et al. Effectiveness and Optical Quality of Topical 3.0% Diquafosol versus 0.05% Cyclosporine A in Dry Eye Patients following Cataract Surgery. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 8150757.
13. Gire AI, Karakus S, Ingrodi SM, et al. Frequent Dosing of Topical Cyclosporine A for Severe Ocular Surface Disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016; 32(3): 150-154.
14. Schultz C. Safety and Efficacy of Cyclosporine in the Treatment of Chronic Dry Eye. *Ophthalmol Eye Dis* 2014; 6: 37-42.
15. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000; 107: 631-639.
16. Siak J, Chee SP. Cytomegalovirus Anterior Uveitis Following Topical Cyclosporine A. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26(1): 90-93.
17. Hermans K, Van Den Plas, Schreurs E, et al. Cytotoxicity and anti-inflammatory activity of cyclosporine A loaded PLGA nanoparticles for ocular use. *Pharmazie* 2014; 69(1): 32-37.