

# Colirio de ciclosporina al 0,1% (Ikervis®) para el tratamiento del ojo seco: resultados clínicos en la vida real

## Topical cyclosporine 0.1% (Ikervis®) for dry eye syndrome: real-world clinical outcomes

B. Romero-Núñez, C. Boquera Ventosa, X. Carreras Castañer, C. Rocha de Lossada, N. Sabater-Cruz

Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona.

### Correspondencia:

Bárbara Romero-Núñez

E-mail: [barbararomeronu@gmail.com](mailto:barbararomeronu@gmail.com)

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad de ojo seco (EOS) es una entidad frecuente y plurietiológica. La preparación comercial de ciclosporina tópica al 0,1% es un tratamiento indicado para aquellos pacientes con EOS moderada-grave.

**Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo en pacientes con diagnóstico de EOS que recibieron tratamiento con colirio de ciclosporina al 0,1% comercial (Ikervis®) entre abril de 2018 y diciembre de 2019 en el Hospital Universitari Sagrat Cor de Barcelona.

**Resultados:** 16 ojos de 8 pacientes fueron tratados con ciclosporina 0,1% en el periodo de estudio. Se halló una mejoría de los signos clínicos y de la sintomatología. Todos los ojos requirieron tratamientos adyuvantes. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron leves y de tipo sintomático – molestias, picores y visión borrosa transitoria – excepto en una paciente que abandonó el tratamiento por dolor tras la instilación.

**Conclusiones:** El colirio comercial de ciclosporina al 0,1% puede mejorar los signos y síntomas oculares de pacientes con EOS moderada-grave como tratamiento adyuvante. Son necesarios más estudios y un mayor número de pacientes para determinar características predictivas de respuesta y efectividad al tratamiento.

**Palabras clave:** Síndrome ojo seco. Superficie ocular. Lágrima. Queratitis. Ciclosporina tópica.

### Resum

**Introducció:** La síndrome d'ull sec (SUS) és una entitat freqüent i plurietiològica. La preparació comercial de ciclosporina tòpica al 0,1% és un tractament indicat per a aquells pacients amb SUS moderada-greu.

**Mètodes:** Estudi observacional descriptiu retrospectiu en pacients amb diagnòstic de SUS que van rebre tractament amb col·liri comercial de ciclosporina al 0,1% (Ikervis®) entre l'abril de 2018 i el desembre de 2019 a l'Hospital Universitari Sagrat Cor de Barcelona.

**Resultats:** 16 ulls de 8 pacients van ser tractats amb ciclosporina 0,1% en el període d'estudi. Es va observar una milloria en els signes clínics i en la simptomatologia. Tots els ulls van requerir tractament adjuvant. Els efectes adversos relacionats amb el tractament van ser lleus i de tipus simptomàtic – molèsties, picors i visió borrosa- excepte en un pacient que va abandonar el tractament per dolor després de la instil·lació.

**Conclusions:** El col·liri comercial de ciclosporina al 0,1% pot millorar els signes i símptomes oculars de pacients amb SUS moderada-greu com tractament adjuvant. Són necessaris més estudis i un major nombre de pacients per a determinar característiques predictives de resposta i efectivitat al tractament.

**Paraules clau:** Síndrome d'ull sec. Superfície ocular. Llàgrima. Queratitis. Ciclosporina tòpica.

### Abstract

**Introduction:** Dry eye syndrome (DES) is a frequent and of multiple etiologies disease. The commercial preparation of 0.1% topical cyclosporine is an effective treatment indicated for those patients with moderate to severe DES.

**Material and methods:** Descriptive retrospective observational study in patients diagnosed with DES which received treatment with commercial eye drops preparation of 0.1% cyclosporine (Ikervis®) from April 2018 to December 2019 in Hospital Universitari Sagrat Cor in Barcelona.

**Results:** 16 eyes from 8 patients were treated with 0.1% cyclosporine during the study period. An improvement of the clinical signs and symptoms was found. All eyes required adjuvant treatment. Adverse events related to the treatment were mild and symptomatic – discomfort, itching, blurred vision, except of a patient who stopped the treatment because of pain after instillation.

**Conclusions:** 0.1% cyclosporine commercial eye drops can improve ocular signs and symptoms in patients diagnosed of moderate to severe DES as adjuvant treatment. More studies and a larger number of patients are required in order to identify predictive features of drug response and effectivity.

**Key words:** Dry eye disease. Ocular surface. Tear. Keratitis. Topical cyclosporine.

## Introducción

El *Dry Eye WorkShop II* (DEWS II) definió en 2017 la enfermedad del ojo seco (EOS) como un trastorno multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal acompañada de síntomas oculares, cuyos factores etiológicos incluyen la inestabilidad de la película lagrimal, inflamación y daño de la superficie ocular, hiperosmolaridad y anomalías neurosensoriales<sup>1</sup>.

La prevalencia en España se sitúa alrededor del 11%, con mayor predominio en mujeres (11,9% vs 9%) y significativamente asociado a la edad avanzada<sup>2</sup>. La EOS puede disminuir la calidad de vida teniendo un impacto negativo en la función visual<sup>3</sup>. Según su etiopatogenia, esta entidad se ha clasificado clásicamente en: acuodeficiente o cuantitativa - asociada al síndrome de Sjögren<sup>4</sup>, fármacos o cirugías corneales -, evaporativa o cualitativa<sup>3</sup> - asociada a la disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM), malposición palpebral, uso de lentes de contacto, déficit de vitamina A, causas ambientales<sup>5</sup> - y mixta<sup>5</sup>. El tratamiento se escalona en función de la gravedad de la EOS, que se mide valorando el grado de tinción corneal y síntomas visuales, entre otros ítems, mediante una escala del 1 (leve) al 4 (grave)<sup>3,5</sup> (Tabla 1). Según las guías clínicas, la ciclosporina tópica estaría indicada en la EOS grado 3 (moderado-grave)<sup>6</sup>.

La ciclosporina es un antimetabolito fúngico que inhibe la transcripción de la interleucina 2 (IL-2), implicada en la activación de los linfocitos, lo que le confiere actividad inmunomoduladora y propiedades antiinflamatorias<sup>7,8</sup>. A nivel oftalmológico, puede mejorar la producción y osmolaridad de la película lagrimal y reducir la expresión de marcadores de inflamación<sup>7,9,10</sup>. Además, tiene un efecto antiapoptótico no presente en los corticoides, que permitiría restablecer la relación normal de células epiteliales y linfocitos, alterada en la EOS a favor de los últimos, y favorecer la recuperación de la densidad de células caliciformes de la conjuntiva<sup>9-12</sup>. Ikervis® es una emulsión catiónica sin conservantes de ciclosporina al 0,1%, introducida en España en junio de 2017 por los laboratorios Santen®, que ha demostrado utilidad en el tratamiento de la EOS<sup>13</sup>.

Diferentes ensayos clínicos controlados y aleatorizados<sup>12-15</sup> así como series de casos<sup>16</sup> y varios metaanálisis<sup>17-20</sup> señalan la utilidad de la ciclosporina en el manejo de la EOS secundaria a diversos factores, exceptuando el uso de lentes de contacto, la orbitopatía tiroidea y el ojo seco posquirúrgico.

Nivel de gravedad	Recomendación de tratamiento
1	- Modificación de las condiciones ambientales / dieta - Terapia / higiene de párpados - Uso de sustitutivos lagrimales - Eliminación de tratamientos locales y sistémicos que puedan causar EOS
2	- Tratamiento antiinflamatorio - Tratamiento antibiótico (tetraciclinas) - Secretagogos - Dispositivos de calentamiento palpebral
3	- Derivados hemáticos - Lentes terapéuticas - Tapones lagrimales u oclusión permanente de puntos lagrimales - Ciclosporina tópica
4	- Tratamientos antiinflamatorios sistémicos - Estrategias quirúrgicas (tarsorrafia, trasplante de glándulas salivares)

**EOS: enfermedad de ojo seco.**  
Adaptado de Merayo Lloves J, Benítez del Castillo Sánchez JM, Montero Iruzubieta. Guías Españolas para el tratamiento de la Enfermedad de Ojo Seco. Documento consenso. Sociedad española de Superficie Ocular y córnea. (p.53). ISBN: 978-84-697-9329-9.

**Tabla 1.** Recomendaciones de tratamiento del síndrome de ojo seco según la gravedad.

El objetivo de este trabajo es evaluar los usos y resultados clínicos del tratamiento con ciclosporina al 0,1% comercial en pacientes con EOS en la práctica clínica habitual.

## Material y métodos

Se trata de un estudio de tipo descriptivo retrospectivo que cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIM) de Idcsalud en Catalunya (2019/85-OFT-HUSC). Los criterios de inclusión para este estudio fueron: pacientes mayores de edad con EOS moderado-grave (grado 3) tratados con ciclosporina tópica al 0,1% entre abril de 2018 y diciembre 2019 en el Hospital Universitari Sagrat Cor (HUSC). Se recogieron datos demográficos, mejor agudeza visual corregida (MAVC) en escala decimal, presión intraocular (PIO), signos y síntomas basales y post tratamiento, tratamientos previos y adyuvantes, comorbilidades y efectos adversos. Entre los signos, se valoró la hiperemia y DGM – ausente o leve, moderado, grave - y la tinción con fluoresceína – grado 0: <10% de la superficie corneal, grado 1: 10-30%, grado 2:

30-50%, grado 3: >50%. En cuanto a los tratamientos adyuvantes, se administraron lágrimas artificiales con hialuronato de sodio al 0.15% (Thealoz duo®, Hyabak®, Lubristil®) y/o geles oftálmicos a base de carbómero (Xilin gel®, Recugel®, Lipolac®), a criterio del oftalmólogo. Los pacientes con DGM realizaban higiene del borde palpebral con jabón de pH neutro.

La posología de Ikervis® fue de una gota a la noche durante seis o doce meses según criterio médico. Se consideró como mejoría disminución del grado de tinción fluoresceínica, hiperemia y DGM, mejoría sintomática o una menor necesidad de uso de tratamientos adyuvantes.

## Resultados

Un total de 16 ojos de 8 pacientes (8 mujeres) fueron tratados con Ikervis® entre abril de 2018 y octubre de 2019. La media de edad fue de 74,7 años (rango de 60 a 94 años).

Los signos y síntomas de los pacientes, comorbilidades y tratamientos previos y adyuvantes se detallan en la Tabla 2.

La MAVC pretratamiento fue de  $0,56 \pm 0,34$  y postratamiento de  $0,55 \pm 0,35$ ; la PIO antes del tratamiento fue de  $13,3 \pm 2,2$  mmHg y  $14,8 \pm 2,9$  mmHg tras el tratamiento.

El test de Schirmer pasó de  $3,4 \pm 3,13$  mm a  $4,25 \pm 3,77$  mm tras el tratamiento. El grado de tinción con fluoresceína mejoró (Figura 1) o

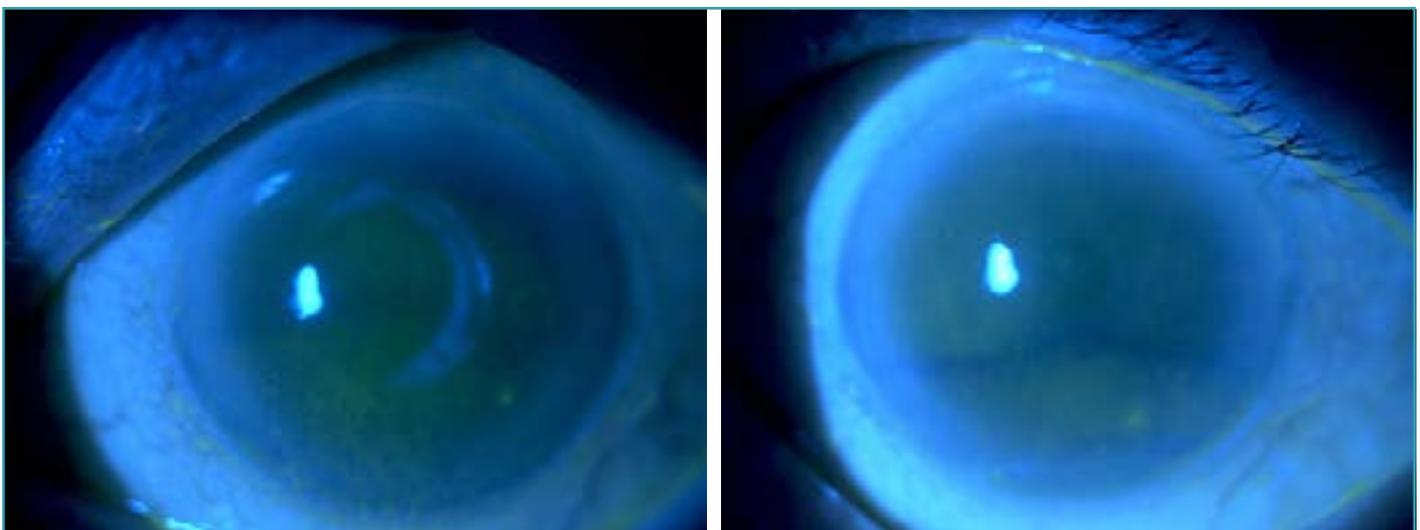
se mantuvo en todas las pacientes excepto en un caso. Todos los ojos mostraron leve o no hiperemia tras el tratamiento mientras que no hubo cambios en el grado de DGM. Todas las pacientes refirieron mejoría de la sensación de cuerpo extraño. En cuanto a los tratamientos previos, todas las pacientes estaban con lubricación ocular, dos pacientes ya llevaban un mínimo de 3 meses con ciclosporina al 0,05% tópica en fórmula magistral y otra estaba en tratamiento con suero autólogo al 20% que mantuvo los seis meses de tratamiento con Ikervis®.

Dos pacientes refirieron picor al instilar la gota de ciclosporina comercial y 3 visión borrosa transitoria. Una paciente refirió dolor con las instilaciones y abandonó el tratamiento tras un mes. No se registraron otras reacciones adversas.

## Discusión

La finalidad del tratamiento de la enfermedad de ojo seco es la restauración de la película lagrimal y la superficie ocular a su estado normal homeostático y mejorar así la sintomatología de estos pacientes<sup>5</sup>. Este trabajo evalúa la mejoría en los signos y síntomas de pacientes tratadas con ciclosporina comercial en la práctica clínica habitual.

El tratamiento adecuado de la EOS es complejo, en parte por el conocimiento incompleto de su fisiopatología y, por consiguiente, de las distintas dianas terapéuticas<sup>5</sup>. Actuar sobre las vías especifi-



**Figura 1.** Biomicroscopía con luz azul cobalto y tinción con fluoresceína en el ojo de una paciente, antes del tratamiento y al mes de iniciar el tratamiento con ciclosporina al 0.1% (Ikervis®)

Paciente	Edad	Sexo	Comorbilidades sistémicas	Ojo	Comorbilidades oculares	Pretratamiento				Tras tratamiento				Tiempo de tratamiento (meses)
						MAVC	Signos	Síntomas	Tratamiento Previo	MAVC	Signos	Síntomas	Tratamiento Durante y tras Ikervis®	
1	62	M	Síndrome Sjögren	D	QF, pterigium	0.83	QPS2, H1, D2	SCE, picor, VBT	LA1, gel1, plugs, CsA 0.05%	0.87	QPS3, H1, D2	Picor	LA, gel, plugs	6
				I	QF, pterigium	0.83	QPS2, H1, D2	SCE, picor, VBT		0.87	QPS3, H1, D2	Picor		
2	70	M		D		0.5	QPS3, H2, D2	SCE, lagrimeo, VBT	LA1, gel2, vit	0.5	QPS1, H1, D2	VBT, lagrimeo	LA, gel, vit	6
				I		0.6	QPS3, H2, D2	SCE, lagrimeo, VBT		0.5	QPS1, H1, D2	VBT, lagrimeo		
3	78	M	Síndrome Sjögren, poliartralgia	D		0.85	QPS1, H2, D1	SCE, lagrimeo, picor	LA2 (> 6 veces/día)	0.97	QPS1, H1, D1		LA, gel	1
				I		0.65	QPS1, H2, D1	SCE, lagrimeo, picor		0.75	QPS1, H1, D1			
4	64	M		D		0.97	QPS2, H2, D2	SCE, lagrimeo	LA1, gel2	0.97	QPS1, H1, D3		LA	12
				I		0.97	QPS2, H2, D2	SCE, lagrimeo, hiperemia		1	QPS1, H1, D3			
5	60	M		D	Glaucoma, QF	0.023	QPS3, H2, D2	SCE, lagrimeo, VBT, picor	LA2 (> 6 veces/día), prostaglandina	0.023	QPS2, H1, D1	VBT, picor	LA, plugs, prostaglandina	12
				I	Glaucoma, QF	0.023	QPS3, H2, D2	SCE, lagrimeo, VBT, picor		0.023	QPS2, H1, D1	VBT, picor		
6	81	M	Artrosis	D		0.47	QPS2, H2, D1	SCE	LA3, gel3, plugs	0.5	QPS1, H1, D1		Sin tratamiento	12
				I		0.35	QPS2, H2, D1	SCE		0.27	QPS1, H1, D1			
7	84	M	Síndrome Sjögren	D		0.97	QPS2, H2, D2	SCE, lagrimeo,	LA2	0.77	QPS1, H1, D2		LA	6
				I		0.57	QPS2, H2, D2	SCE, lagrimeo,		0.45	QPS1, H1, D2			
8	94	M		D	Glaucoma, vitrectomizada	0	QPS3, H2, D3	Lagrimeo, picor	CsA 0.05%, LA2, prostaglandina	0	QPS1, H1, D3	Lagrimeo	LA, prostaglandina	6
				I	Glaucoma, vitrectomizada	0.3	QPS3, H2, D3	Lagrimeo, picor		0.37	QPS1, H1, D3	Lagrimeo		

M: mujer, D: derecho, I: izquierdo, QF: queratitis filamentosa, MAVC: mejor agudeza visual corregida (decimal), SCE: sensación de cuerpo extraño, VBT: visión borrosa transitoria, LA: lágrima artificial con hialuronato sódico al 0,15%, LA1: Thealoz Duo®, LA2: Hyabak®, LA3: Lubristil®, gel: gel lubricante ocular, gel1: Xillin gel®, gel2: Recugel®, gel3: Lipolac®; plugs: tapones lagrimales, CsA 0.05%: ciclosporina al 0,05% en formulación magistral, vit: complementos vitamínicos formulados para ojo seco. QPS1: queratopatía punteada superficial (QPS) por tinción con fluoresceína grado 1, QPS2: tinción fluoresceína grado 2, QPS3: tinción fluoresceína grado 3, H1: hiperemia ausente o leve, H2: hiperemia moderada. D1: disfunción glándulas de meibomio leve, D2: disfunción de glándulas de meibomio moderada, D3: disfunción de glándulas de meibomio grave.

**Tabla 2.** Características de los pacientes tratados con ciclosporina 0,1% y cambios en los signos y síntomas.

cas de la inflamación implicadas, mediante la inmunomodulación local, ha demostrado beneficios en varios estudios<sup>8,10</sup>. La formulación de ciclosporina al 0,1% se ha aprobado en varios países para el tratamiento de la queratitis severa en pacientes adultos con enfermedad de ojo seco<sup>21</sup>.

Diferentes ensayos clínicos como SICCANOVE o SANSIKA han demostrado que la ciclosporina al 0,1% durante un periodo de seis meses es efectiva en el tratamiento del EOS grado 3<sup>13,22</sup>. Sin embargo, en nuestra serie una paciente abandonó el tratamiento por molestias severas (dolor) con la instilación. Además, durante

el tiempo que se administró la ciclosporina comercial, los requerimientos de tratamiento adyuvante disminuyeron, aunque no llegó a ser monoterapia en ninguna paciente. El tratamiento con ciclosporina se debe llevar a cabo por largos periodos de tiempo, ya que los estudios indican que los síntomas reaparecen al suspender la terapia<sup>23</sup>.

Los ensayos clínicos aleatorizados son necesarios para la aprobación de uso de las distintas indicaciones de un determinado medicamento. Estos se realizan en condiciones ideales, en pacientes seleccionados, con seguimiento estricto de los mismos y suelen analizarse los datos de aquellos pacientes que han seguido un cumplimiento determinado. Los estudios retrospectivos de vida real<sup>24</sup> permiten conocer el comportamiento de una determinada intervención en pacientes heterogéneos (con distintas comorbilidades, distintas características basales, distinta adherencia al tratamiento) y realizando un seguimiento no tan estricto como en los ensayos clínicos. De este modo, las variables incluidas en los estudios de vida real son distintas a aquellas en los ensayos clínicos, ya que es más complejo en la actividad asistencial habitual realizar determinaciones que requieran recursos materiales o temporales, como es el caso del OSDI (*ocular surface disease index*)<sup>23</sup>. En nuestra serie de casos, se valoró el OSDI previo a la indicación de la ciclosporina en 3 pacientes, pero no se repitió tras finalizar el tratamiento, siendo esta una limitación de este estudio.

Otra limitación es el número de pacientes tratadas, que no permite hacer análisis de tipo estadístico. Una de las principales dificultades al integrar resultados y establecer conclusiones ha sido la disparidad de los ítems estudiados y las escalas utilizadas<sup>8</sup>.

En conclusión, el tratamiento con esta nueva formulación comercial de colirio de ciclosporina tópica al 0,1% puede mejorar la sintomatología y los signos biomicroscópicos de pacientes con EOS moderada-grave en condiciones de vida real. Son necesarios estudios con mayor número de ojos tratados para obtener conclusiones con mayor evidencia. El conocimiento sobre la fisiopatología de esta entidad podría mejorar el entendimiento de la misma, las distintas dianas terapéuticas, y la selección de candidatos con determinadas características que determinen la efectividad del tratamiento.

### Conflictos de interés

Ausencia de conflictos de interés de cada uno de los autores en este artículo.

## Bibliografía

1. Nelson J, Craig J, Akpek E, et al. TFOS DEWS II Introduction. *Ocul Surf.* 2017;15(3):269-75. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.005
2. Viso E, Gude F, Rodríguez-Ares M. The Association of Meibomian Gland Dysfunction and Other Common Ocular Diseases With Dry Eye: A Population-Based Study in Spain. *Cornea.* 2011;30(1):1-6. doi:10.1097/ico.0b013e3181da5778
3. Stapleton F, Alves M, Bunya V, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334-65. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.003
4. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. *Nature Reviews Disease Primers.* 2016;2(1). doi:10.1038/nrdp.2016.47
5. Bron A, de Paiva C, Chauhan S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):438-510. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.011
6. Murube J, NÉmeth J, HÖh H, et al. The Triple Classification of Dry Eye for Practical Clinical Use. *Eur J Ophthalmol.* 2005;15(6):660-7. doi:10.1177/112067210501500602
7. Jones L, Downie L, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):575-628. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.006
8. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology.* 2000;47(2-3):119-25. doi:10.1016/s0162-3109(00)00192-2
9. Baudouin C, Brignole F, Pisella P, De Saint Jean M, Goguel A. Flow Cytometric Analysis Of HLA-DR And Inflammatory Markers In Dry Eye Syndrome: Results Of A 12-Months Randomized Treatment With Topical Cyclosporin A. *Cornea.* 2000;19(Supplement 2):S74. doi:10.1097/00003226-200011002-00013
10. Sullivan B, Crews L, Sönmez B, et al. Clinical Utility of Objective Tests for Dry Eye Disease. *Cornea.* 2012;31(9):1000-8. doi:10.1097/ico.0b013e318242fd60
11. Baiza-Duran L, Medrano-Palafox J, Hernandez-Quintela E, Lozano-Alcazar J, Alaniz-de la O J. A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome. *British Journal of Ophthalmology.* 2010;94(10):1312-5. doi:10.1136/bjo.2008.150011
12. Chen M, Gong L, Sun X, et al. A Comparison of Cyclosporine 0.05% Ophthalmic Emulsion Versus Vehicle in Chinese Patients with Moderate to Severe Dry Eye Disease: An Eight-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2010;26(4):361-6. doi:10.1089/jop.2009.0145
13. 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):287-96. doi:10.5301/ejo.5000779
14. Su M, Perry H, Barsam A, et al. The Effect of Decreasing the Dosage of Cyclosporine A 0.05% on Dry Eye Disease After 1 Year of Twice-Daily Therapy. *Cornea.* 2011;30(10):1098-1104. doi:10.1097/ico.0b013e318206caee
15. 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):1043-8. doi:10.1007/s10792-014-9901-4

16. Perry H. Evaluation of Topical Cyclosporine for the Treatment of Dry Eye Disease. *Archives of Ophthalmology*. 2008;126(8):1046. doi:10.1001/archophth.126.8.1046
17. Zhou X, Wei R. Topical Cyclosporine A in the Treatment of Dry Eye. *Cornea*. 2014;33(7):760-7. doi:10.1097/ico.0000000000000123
18. Wan K, Chen L, Young A. Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ocul Surf*. 2015;13(3):213-25. doi:10.1016/j.jtos.2014.12.006
19. Alves M, Fonseca E, Alves M, et al. Dry Eye Disease Treatment: A Systematic Review of Published Trials and a Critical Appraisal of Therapeutic Strategies. *Ocul Surf*. 2013;11(3):181-92. doi:10.1016/j.jtos.2013.02.002
20. Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A, Mastropasqua A, Merlo D, Bonini S. Systematic review of randomised clinical trials on topical ciclosporin A for the treatment of dry eye disease. *British Journal of Ophthalmology*. 2013;98(8):1016-22. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304072
21. de Paiva C, Pflugfelder S, Ng S, Akpek E. Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. doi:10.1002/14651858.cd010051.pub2
22. Baudouin C, Figueiredo FC, Messmer EM, Ismail D, Amrane M, Garrigue JS, Bonini S, Leonardi A. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(5):520-30. doi: 10.5301/EJO.5000952.
23. Wilson S, Perry H. Long-term Resolution of Chronic Dry Eye Symptoms and Signs after Topical Cyclosporine Treatment. *Ophthalmology*. 2007;114(1):76-9. doi:10.1016/j.ophtha.2006.05.077
24. Hind J, Macdonald E, Lockington D. Real-world experience at a Scottish university teaching hospital regarding the tolerability and persistence with topical Ciclosporin 0.1% (Ikervis) treatment in patients with dry eye disease. *Eye*. 2018;33(4):685-6. doi:10.1038/s41433-018-0289-7.