

한국인 건성안 환자에서 0.05% 싸이클로스포린 점안액의 순응도와 사용양상에 관한 연구

전남대학교 의과대학 안과학교실, ¹전북대학교 의과대학 안과학교실

이승현 · 이준성 · 유인천¹ · 박영걸 · 윤경철*

Study of Utilization Pattern and Compliance with Topical 0.05% Cyclosporine Emulsion in Korean Dry Eye Patients

Seung-Hyun Lee, Jun-Sung Lee, In-Cheon You¹, Yeong-Geol Park and Kyung-Chul Yoon*

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School and Hospital, Gwangju,

¹Department of Ophthalmology, Chonbuk National University Medical School and Hospital, Jeonju, Korea

We investigate the utilization pattern and self-reported compliance with topical 0.05% cyclosporine emulsion in patients with dry eye. In 136 patients with dry eye using 0.05% cyclosporine emulsion, the level of compliance, the symptoms before and after use, the length of time taken before symptoms improved and adverse effects when use were evaluated. Eighty two percent of 136 patients used at least 1 box of 0.05% cyclosporine emulsion. One hundred and sixty patients were divided into three groups. Patients whose compliance level was higher than 50% were assigned to Group I; those with a compliance level between 25 to 50% belonged to Group II and those whose compliance was less than 25% were in Group III. The symptom score of all subjects decreased from 2.96 before cyclosporine use to 1.72 ($p=0.011$) after cyclosporine use. Patients in Group I experienced an improvement in their symptoms earlier (4.3 months) compared to those in Group II (6.5 months, $p=0.030$) and Group III (9.6 months, $p=0.010$). Adverse effects were experienced in 60% of patients, the most common being a sensation of pain (20%) and burning (20%). Patients who had the highest level of compliance noticed an improvement in their symptoms earliest. Patients need to be given detailed explanations about the adverse events of 0.05% cyclosporine emulsion.

Key Words: Compliance; Cyclosporine; Dry eye syndromes

서 론

최근 들어 안구건조증에서 T-임파구가 증가되어 있고, 사

이토카인을 비롯한 여러 염증매개물질이 높은 농도로 검출되는 등 안구표면의 염증변화 소견이 증명되면서 안구건조증이 눈물막의 불안정이라는 전통적인 개념에서 염증성 질환으로 새로이 인식되었다.¹⁻¹¹ 이에 따라 안구표면의 염증 억제가 안구건조증 치료의 관심사로 되었고, 그러한 약물 중 하나가 0.05% 싸이클로스포린 점안액이다. 싸이클로스포린은 결막

접수일: 2010년 2월 3일, 게재결정: 2010년 3월 10일

*교신저자: 윤경철, 501-757, 전남대학교 의과대학 안과학교실, Phone: 062-220-6742, FAX: 062-227-1642, E-mail: kcyoon@chonnam.ac.kr

조직내 T-림파구의 수를 감소시키고, 사이토카인 생성을 억제함으로써 안구표면과 눈물샘의 염증반응을 조절하고, 결막 배상세포의 수를 증가시켜 눈물의 생성을 촉진한다고 알려져 있다.¹¹⁻¹⁶ 싸이클로스포린 점안액은 건성안뿐만 아니라 알레르기성결막염,¹⁷⁻¹⁸ 타이거손각막염,¹⁹ 상윤부결막염,²⁰ 안검의 마이봄샘 기능부전^{21,22} 등의 다양한 염증성 및 비염증성 질환에서 사용되고 있다. 이 중 건성안에서는 싸이클로스포린 점안액의 수 개월 이상 장기간의 점안이 필요하므로, 치료에 대한 환자의 협조와 순응이 매우 중요하다.

약물에 대한 환자의 순응도는 약물의 효과를 평가하기에 앞서 우선적으로 고려되어야 할 중요한 요인이다. 안과적 영역에서는 주로 녹내장 점안약에 대해서 순응도의 연구가 있어왔고,²³⁻²⁵ 0.05% 싸이클로스포린 점안액에 대한 순응도는 일부 보고되었으나 그 결과에 따라 차이가 있고 서양 환자를 대상으로 한 연구가 대부분이다.^{26,27}

이에 저자들은 설문조사를 통해 우리나라 건성안 환자들의 0.05% 싸이클로스포린 점안액에 대한 순응도와 증상의 호전시기 등과 관계가 있는지 조사하고 약물을 중단한 경우 그 이유를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2006년 3월부터 2008년 10월까지 본원에서 건성안으로 진단받고 0.05% 싸이클로스포린 점안액을 사용하기 시작한 163명을 대상으로 설문지를 이용하여 조사하였다. 대상군의 기준으로 안구자극증상이 있으면서 기본눈물분비량이 10 mm 이하이고, 눈물막파괴시간이 10초 이내이며, 또는 각막상피병증이 있어 형광색소염색을 보이는 안구건조증 환자를 대상으로 하였고, 안구의 급성감염 또는 염증이 있는 경우, 약물에 의한 독성이 있는 경우, 최근 3개월 이내에 안구 수술을 받은 경우 등은 대상에서 제외하였다. 동일한 안과전문의의 진료 후 건성안의 진단과 0.05% 싸이클로스포린 점안액의 사용 적합성 여부를 결정하고 대상군을 선정하였다. 약물치료를 시작하기 전과 치료 후 1개월, 6개월, 12개월째 설문조사를 시행하였고 0.05% 싸이클로스포린 점안액(Restasis; Allergan Inc, Irvine, California)을 1일 2회 투약하고 보조적으로 0.1% 히아루론산 점안액(sodium hyaluronate)을 함께 사용하도록 하였으며, 모든 환자에서 개개인의 동의를 얻은 후 조사하였다.

설문의 내용에는 성별, 나이, 전신질환과의 동반 및 폐경 여부 등의 객관적인 지표와 증상의 정도, 처방대로 점안한

비율, 증상이 호전된 시기, 약물 사용시 부작용, 약물을 중단하게 된 이유 등과 같은 주관적 지표를 포함시켰다. 전신 질환으로 쇼그렌증후군, 류마티스관절염, 전신성홍반성낭창, 이식편대숙주질환, 스티븐존슨증후군 등과 동반 여부를 조사하였고 여성의 경우 폐경 이후 성호르몬의 변화가 눈물부속기의 염증을 유발하여 안구건조증상을 유발할 수 있다는 점을 고려하여 폐경 여부에 대한 내용을 설문조사하였다.²⁸

증상의 정도는 0, 1 (mild), 2 (moderate), 3 (severe), 4 (very severe) 5단계로 구분하였고 0.05% 싸이클로스포린 점안액 사용순응도를 조사하기 위해 “당신은 얼마나 자주 점안액을 사용하였습니까?” 라는 질문에 다음 세 가지 군 중 하나에 환자가 표시하도록 하였다. 첫 번째 군은 “처방대로 1일 2회씩 사용하였습니다.”와 “몇 차례 점안하지 못했으나 50%는 초과하여 사용하였습니다.”였고, 두 번째 군은 “1일 1회 사용하였습니다.”와 “50%를 초과하지는 못했지만 25% 이상 사용하였습니다.”였으며, 세 번째 군은 “25% 미만 사용하였습니다.”였다. 또한, 매 달동안 0.05% 싸이클로스포린 점안액을 사용한 총 양을 “2박스”, “1박스”, “0.5박스”, “0.3박스 이하”로 나누어 조사하였다. 1박스는 30개로 1개로 1일 2회 점안하였다. 이물감, 건조함, 눈물흘림, 눈부심, 시력감소 등의 증상이 호전된 시기를 “2달 이내”, “3개월에서 6개월 사이”, “7개월에서 12개월 사이”, “아직까지 효과 없음” 네 단계로 나누었고 환자들에게 0.05% 싸이클로스포린 점안액을 사용하면서 발생한 부작용으로 “통증”, “타는듯한 느낌”, “가려움”, “두통”, “시력 장애”, “기타 자극감”, “부작용 없음” 중 한 항목을 선택하도록 하였다.

순응도와 치료효과와의 관계를 알아보기 위한 통계적 방법으로 Chi-square, t-test, ANOVA 검사를 이용하였으며 p값이 0.05 이하인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

12개월 동안 0.05% 싸이클로스포린 점안액을 사용한 136명의 환자 중 남자가 41명(30.1%), 여자가 95명(69.9%)이었으며, 연령분포는 13세에서 85세로 평균 46.0 ± 15.0 세였다. 총 136명의 건성안 환자 중 전신질환과 연관된 경우는 56명(42.6%)이었고, 이 중 쇼그렌증후군은 22명(16.2%), 류마티스관절염은 12명(8.8%), 전신성홍반성낭창은 6명(4.4%), 이식편대숙주질환은 14명(10.3%), 스티븐존슨증후군은 4명(2.9%)이었다. 여자 환자 95명 중 44명(46.3%)이 폐경 상태

로 대답했고 폐경인 환자와 폐경전인 여자 환자의 증상점수는 각각 3.04와 2.95 ($p=0.314$)로 의미있는 차이는 없었다. 약물치료를 시작하기전 증상점수는 1이 12명(5.3%), 2가 44명(19.5%), 3이 104명(46.0%), 4가 66명(29.2%)으로 평균 2.96 이었고, 12개월 후 증상점수는 0, 1, 2, 3, 4가 각각 9명(4.0%), 100명(44.2%), 72명(31.9%), 36명(15.9%), 9명(4.0%)으로 평균 1.74 ($p=0.01$)로 0.05% 사이클로스포린점안액 사용 후 증상이 유의하게 호전된 결과를 보였다(Table 1).

점안액의 사용 순응도에 대한 설문조사에서 처방대로 1일

Table 1. Baseline characteristics of patients with dry eye using cyclosporine (N=136)

Characteristic	No. of participants (%)
Sex	
Female	95 (69.9)
Male	41 (30.1)
Age, years	46.0±15.0
Age range, years	
~19	7 (5.1)
20~29	13 (9.4)
30~39	15 (10.9)
40~49	31 (22.6)
50~59	37 (27.0)
60~69	26 (18.9)
70~	8 (5.8)
Comorbidities	
Sjögren's syndrome	22 (16.2)
Graft versus host disease	14 (10.3)
Rheumatoid arthritis	2 (8.8)
Systemic lupus erythematosus	115 (4)
Stevens-Johnson syndrome	4 (2.9)
Completed menopause, no. (%) of women	44 (46.3)
Symptom score (0, 1, 2, 3, 4)	
1 (mild)	12 (5.3)
2 (moderate)	44 (19.5)
3 (severe)	104 (46.0)
4 (very severe)	66 (29.2)

2회씩 사용하였거나 50%를 초과하여 사용한 1군은 112명(82.4%), 25% 이상 50% 이하로 사용한 2군은 14명(10.3%), 25%미만으로 사용한 3군은 10명(7.4%)이었으며(Fig. 1A), 1개월 동안 사용한 점안액의 총 양이 2박스인 환자는 50명(37%), 1박스는 61명(45%), 0.5박스는 22명(16%), 0.3박스 미만은 3명(2%)이었다(Fig. 1B).

증상이 호전된 시기에서 2개월 이내가 25명(18.5%), 3개월에서 6개월 사이가 41명(30.1%), 7개월에서 12개월 사이는 38명(27.9%), 그리고 아직까지 증상이 호전되지 않았다고 답한 환자가 32명(23.5%)이었다(Fig. 2). 증상점수가 호전된 환자들 중에서 1군은 92명(88.5%)이었고, 증상점수가 호전되지 않은 환자들 중에서는 1군이 20명(62.5%)이었다($p<0.01$) (Fig. 3).

2개월 이내에 증상이 호전된 환자가 1군에서는 32명(28.6%)이었고 2,3군에서는 각각 3명(21.4%), 1명(10.0%) ($p<0.01$)으로 0.05% 사이클로스포린 점안액을 50% 초과로 사용한 군은 50% 이하로 사용한 군과 비교했을 때 증상 호전을 느끼는 시기가 유의하게 일찍 나타났다(Fig. 4A). 설문조사 결과 증상 호전을 느끼는 평균 시기는 1군이 4.3개월로 2군의 6.5개월

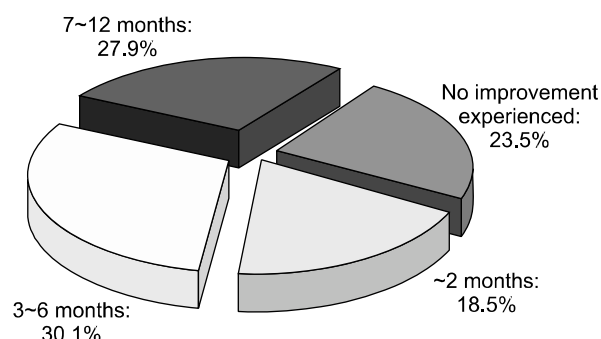


Fig. 2. Self-reported onset of symptom improvement in patients with dry eye using cyclosporine.

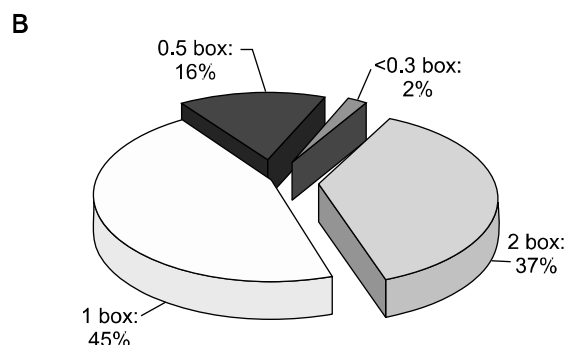
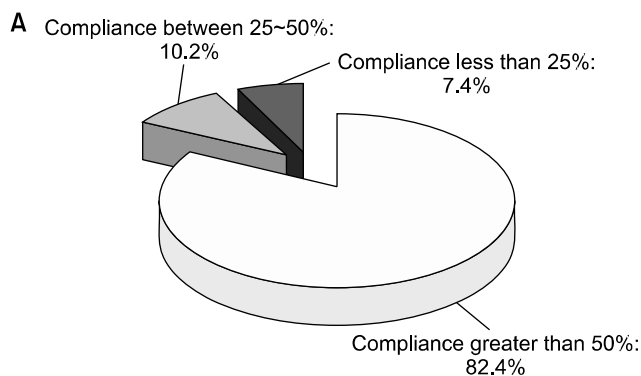


Fig. 1. Utilization pattern of cyclosporine therapy according to frequency (A) and amount (B) in patients with dry eye (N=136).

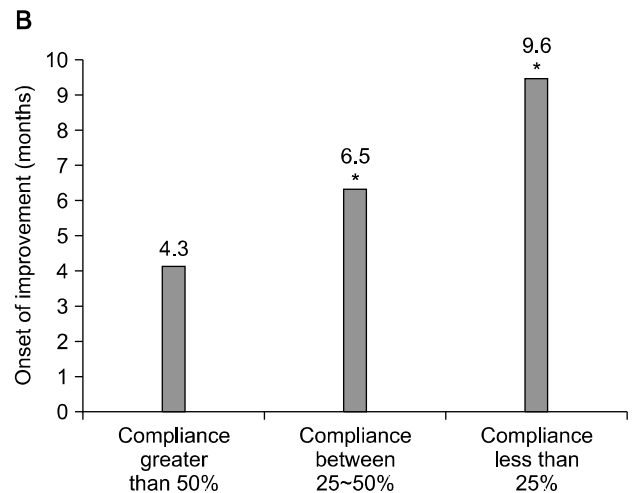
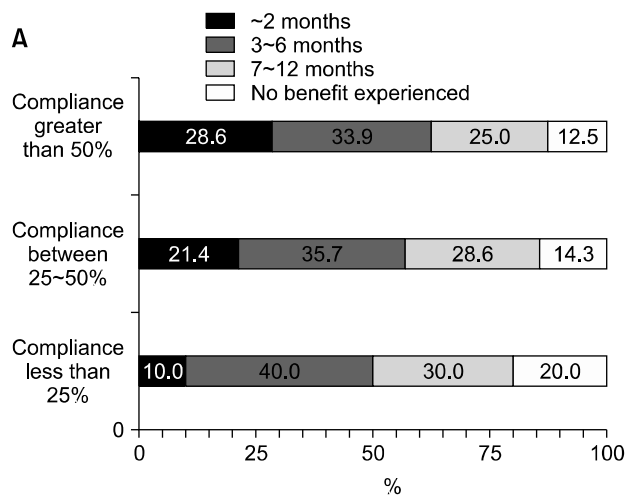


Fig. 4. (A) Self-reported onset of symptom improvement in patients with dry eye, according to level of compliance with cyclosporine. (B) Mean self-reported onset of symptom improvement with dry eye, according to level of compliance with cyclosporine.

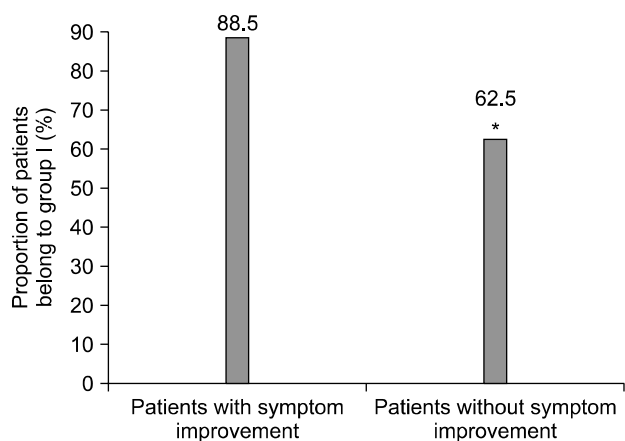


Fig. 3. Proportion of patients belonging to Group I (highest compliance level) in patients with and without improvement in symptoms. * $p < 0.05$.

($p=0.03$)과 3군의 9.6개월($p=0.01$)보다 의미있게 빠른 것으로 나타났다(Fig. 4B).

0.05% 싸이클로스포린 점안액을 사용 중 발생한 부작용으로는 “타는 듯한 느낌”과 “통증”을 호소하는 환자들이 각각 27명(19.9%)으로 가장 많았고 다음으로 “기타 자극감”이 18명(16.2%), “시력감소”가 4명(2.9%), “두통”이 4명(2.9%), “가려움”이 2명(1.5%)이었으며, 54명(39.7%)의 환자들은 점안액 사용 중 특별한 불편감을 호소하지 않았다(Fig. 5).

고 찰

0.05% 싸이클로스포린 점안액은 안구표면 및 눈물분비기

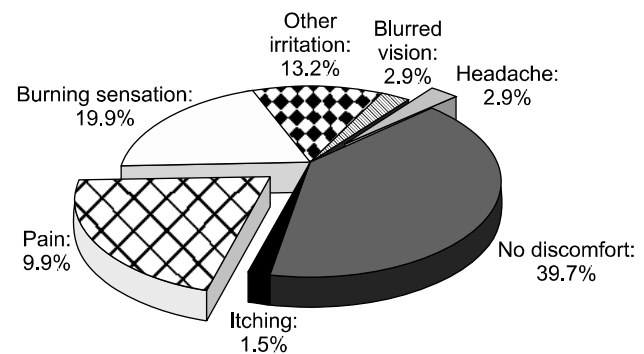


Fig. 5. Adverse effects experienced by patients with dry eye using cyclosporine.

관의 만성적인 염증반응에 의해 유발된 안구건조증을 대상으로 사용되고 있다. 여러가지 자가면역질환 등의 전신질환에 동반된 안구건조증은 조직학적으로 눈물분비기관의 염증소견을 보이며, 이는 주로 T-임파구에 의해 매개된다.^{29,30} 싸이클로스포린은 cyclophilin으로 알려진 세포내 펩타이드에 결합하여 T-임파구의 증식을 억제하는 작용을 한다.^{31,32} 현재까지 건성안에서 0.05% 싸이클로스포린 점안액 사용은 기본눈물분비와 로즈벵갈염색에서 각결막상피병증의 정도, 표층점상각막염 증의 객관적인 지표의 호전을 보일 뿐만 아니라 시력개선, 자극감 감소, 그리고 인공누액 사용 횟수의 감소 등의 주관적인 증상에 효과가 있음이 보고되었다.^{33,35} 또한 결막조직검사를 통한 면역화학염색에서 IL-6 등의 사이토카인과 염증세포의 지표인 CD3, CD4, CD8, CD11 그리고 HLA-DR 등의 발현이 감소하여 염증반응이 효과적으로 조절되며, 술잔세포의 밀도가 증가하고 편평상피화생

정도가 감소되어 안구표면이 정상화됨이 증명되었다.^{15,16,22} 또한 최근에는 Stonecipher 등³⁶은 5,884명의 건성안 환자들에게 0.05% 싸이클로스포린 점안액을 2개월 동안 사용하게 한 후 설문조사를 시행한 결과 증상이 개선되고 일상생활에 지장을 주었던 불편함이 의미있게 감소되었다고 하였다.

일반적으로 건성안 환자들은 약물의 사용횟수가 많고 이러한 요인들은 약물의 순응도를 감소시킨다고 알려져 있다.³⁷⁻³⁹ 또한 0.05% 싸이클로스포린 점안액을 사용할 때 통증이나 안구자극감을 호소하는 환자들에 대한 보고가 있었다.^{24,40} 현재까지 0.05% 싸이클로스포린 점안액의 사용 순응도에 대한 연구는 드물다. 따라서 본 연구에서 저자들은 한국인 건성안 환자들을 대상으로 설문지를 통해 0.05% 싸이클로스포린 점안액의 사용 순응도에 대하여 조사하고, 순응도와 약물 점안 후 환자들 경험한 증상의 호전시기 등과의 관계에 대하여 알아보고자 하였다.

건성안 환자 3,145명을 대상으로 한 Trattler 등²⁶의 연구에서 0.05% 싸이클로스포린 점안액을 50% 이상 사용한 환자는 3040명(97%)이었고, Chiang 등²⁷은 38,164명의 건성안 환자 중 1개월 동안 1박스를 처방받은 환자는 73%였고, 2박스 이상을 처방받은 환자가 27%였다고 보고하였다. 본 연구에서는 0.05% 싸이클로스포린 점안액을 50% 이상 사용한 환자는 82.4%였고, 1개월 동안 점안액의 사용량이 1박스 이하인 환자는 64%로 기존의 연구보다 순응도가 낮았지만, 이는 대상군의 선정, 경과관찰 기간 및 점안액의 비용부담 여부 등이 차이가 있었기 때문으로 생각된다.

건성안 환자에게 0.05% 싸이클로스포린 점안액 사용 후 Stonecipher 등³⁶이 시행한 설문조사에서는 1주내에 증상이 호전되었다고 답한 환자들 32%, 3주 이내라고 답한 환자들 73%라고 하였고, Trattler 등⁴¹은 3주 이내가 33%, 3주~5주가 40%, 5주에서 8주가 15%라고 발표하였다. 본 연구에서는 점안 후 2개월 이내에 증상 호전을 경험한 사람이 18.5%, 3개월에서 6개월 사이가 30.1%, 7개월에서 12개월 사이가 27.9%였다. 기존의 설문조사와 비교했을 때 약물 점안 후 증상호전이 나타난 시기가 늦은 이유는 첫째, 기존 연구와 본 연구의 설문조사에 참여한 대상자간의 병증의 증정도 차이때문으로 생각된다. 본 연구에서는 대부분 유병기간이 길고, 고식적인 건성안 치료에 효과가 없어 전원되어 온 환자가 많았고, 전신질환과 동반하여 증상이 심한 환자들도 기존 연구²⁶에서보다 2배 정도 많았기 때문에 호전되는 데 더 많은 시간이 필요했을 수 있다. 둘째, 기존의 설문조

사에서는 환자들에게 점안액을 비용부담 없이 제공하였지만 본 연구에서는 본인이 비용을 부담하게 하였다. 따라서 비용부담을 하는 환자들은 설문조사에 답할 때 만족스러운 증상의 호전을 경험하지 못하고 경미한 증상의 감소만 있을 때는 호전이 없다고 답했을 수 있다.

기존의 0.05% 싸이클로스포린 점안액의 사용 순응도에 관한 연구에서 Trattler 등²⁶은 3,145명의 건성안 환자를 대상으로 2개월 동안 0.05% 싸이클로스포린 점안액을 사용하게 한 후 순응도에 따라 처방대로 하루 2회씩 사용한 그룹, 가끔씩 점안하지 못한 그룹, 반 정도 점안한 그룹, 반 이상 점안하지 못한 그룹으로 나누어 설문조사를 통해 순응도와 눈물분비가 증가된 시기와의 관계에 대하여 조사하였다. 그 결과 처방의 반 이상 점안한 군간엔 눈물분비 증가시기가 유의한 차이가 없었지만 하루에 2회씩 처방대로 점안한 군은 처방의 반 이상 점안하지 못한 군에 비하여 눈물분비가 증가된 시기가 의미있게 일찍 나타났다고 하였다. 본 연구에서는 0.05% 싸이클로스포린 점안액을 1일 2회씩 사용하였거나 50%를 초과하여 사용한 환자들을 1군으로 하였고, 50% 이하로 사용한 환자들을 2군과 3군으로 나누었으며 1군이 2군과 3군에 비해 증상호전시기가 유의하게 일찍 나타났다.

싸이클로스포린 점안액은 건성안 환자의 치료시 안전하고 효과적인 치료라고 알려져 있지만 사용시 일부에서 안구불편감을 호소했다는 보고가 있었다.^{24,37,41-43} Brown 등⁴⁴은 0.05% 싸이클로스포린 점안액을 사용한 건성안 환자들 중 약 29%에서 점안시 불편감을 호소하였다고 하였다. 본 연구에서는 점안시 발생한 안구불편감을 “가려움”, “통증”, “타는 듯한 느낌”, “자극감”, “두통”, “기타”, “부작용 없음” 등으로 구체적으로 나누어 조사하였고 안구불편감을 호소하는 환자가 61.3%였으며, 이 중 통증과 타는듯한 느낌을 호소하는 환자가 각각 19.9%로 가장 많았다. 이는 기존의 서양인을 대상으로 한 보고서보다 투약에 의한 불편감의 비율이 높은 것이다.

본 연구의 제한점으로는 대상자들이 대부분 인공누액을 포함한 다른 점안액을 함께 사용하고 있었기 때문에 병행사용한 점안액이 설문조사의 결과에 영향을 줄 수 있을 것이다. 또한 증상의 호전은 환자의 주관적인 느낌이기 때문에 설문에 참여한 환자들 간에도 차이가 있을 수 있다. 이러한 제한점에도 불구하고 0.05% 싸이클로스포린 점안액의 사용 순응도가 좋은 환자들은 순응도가 좋지 않은 환자들에 비하여 증상이 일찍 호전되는 것으로 생각된다. 건성안 환자들에

게 0.05% 싸이클로스포린 점안액을 처방할 때는 점안시 발생할 수 있는 안구 불편감에 대한 충분한 설명이 필요할 것으로 생각된다. 또한 점안액 사용을 자의적으로 중단한 원인이 약물점안시 자극감이나 통증보다는 특별한 이유가 없는 경우가 더 많았기 때문에 향후 순응도를 높일 수 있는 방법들에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

- Darsun D, Kim MC, Solomon A, Pflugfelder SC. Treatment of recalcitrant recurrent corneal epithelial erosions with inhibitors of matrix metalloproteinases-9, doxycycline and corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 2001;132: 8-13.
- Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylpredni solone-plus therapy of keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:509-12.
- Gündüz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72: 438-42.
- Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5.
- Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. *Cornea* 2000;19:644-9.
- Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9.
- Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-16.
- Smith VA, Rishmawi H, Hussein H, Easty DL. Tear film MMP accumulation and corneal disease. *Br J Ophthalmol* 2001;85:147-53.
- Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2283-92.
- Argüeso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjögren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1004-11.
- Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7.
- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. 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;107:631-9.
- Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporine A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporine A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:967-74.
- Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporine A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-5.
- Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-96.
- Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, Feuer WJ, Stern M, Reis BL. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000;19:492-6.
- Ozcan AA, Ersoz TR, Dulger E. Management of severe allergic conjunctivitis with topical cyclosporine A 0.05% eyedrops. *Cornea* 2007;26:1035-8.
- Kiliç A, Gürler B. Topical 2% cyclosporine A in preservative free artificial tears for the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol* 2006;41:693-8.
- Reinhard T, Sundmacher R. Local cyclosporin A therapy in Thygeson superficial punctate keratitis—a pilot study. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996;209:224-7.
- Sahin A, Bozkurt B, Irkeç M. Topical cyclosporine a in the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis: a long-term follow-up. *Cornea* 2008;27:193-5.
- Rubin M, Rao SN. Efficacy of topical cyclosporin 0.05% in the treatment of posterior blepharitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:47-53.
- Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, Solomon R, Biser SA, Bloom AH. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2006; 25:171-5.
- Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surgery* 1995;26:233-6.
- MacKean JM, Elkington AR. Compliance with treatment of patients with chronic open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1983;67:46-9.
- Ashburn FS Jr, Goldberg I, Kass MA. Compliance with ocular therapy. *Surv Ophthalmol* 1980;24:237-48.
- Trattler W, Katsev D, Kerney D. Self-reported compliance with topical cyclosporine emulsion 0.05% and onset of the effects of increased tear production as assessed through patient surveys. *Clin Ther* 2006;28:1848-56.
- Chiang TH, Walt JG, McMahon JP Jr, Mansfield JE Jr, Simonyi S. Real-world utilization patterns of cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% within managed care. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14:e240-5.
- Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137:337-42.
- Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2003;22(7 Suppl):S19-27.
- Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, Watanabe R, Yamada M, Yoshino M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1125-30.
- Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporin: immunology, pharmacology and therapeutic use. *Surv Ophthalmol* 1986;31:159-69.
- Small DS, Acheampong A, Reis B, Stern K, Stewart W, Berdy G, et al. Blood concentrations of cyclosporin a during long term treatment with cyclosporine a ophthalmic emulsion in patients with moderate to severe dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:411-8.
- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. 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;107:631-9.
34. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin a ophthalmic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye syndrome: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:967-74.
 35. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Am J Ophthalmol* 2005;112:1790-4.
 36. Stonecipher K, Perry HD, Gross RH, Kerney DL. The impact of topical cyclosporine A emulsion 0.05% on the outcomes of patients with keratoconjunctivitis sicca. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1057-63.
 37. Bigger JF. A comparison of patient compliance in treated vs untreated ocular hypertension. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976;81:277-85.
 38. Olander K, Zimmerman TJ. Practical aspects of controlling glaucoma medically or how to make your glaucoma medicines work for you. Glaucoma editorial. *Ann Ophthalmol* 1980;12:717;28.
 39. Riffenburgh RS. Doctor-patient relationship in glaucoma therapy. *Arch Ophthalmol* 1966;75:204-6.
 40. Holland EJ, Olsen TW, Ketcham JM, Florine C, Krachmer JH, Purcell JJ, et al. Topical cyclosporin a in the treatment of anterior segment inflammatory disease. *Cornea* 1993;12:413-9.
 41. Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, Perry AR, Wittpenn JR, Greenman HE, et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1046-50.
 42. Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin a and cyclosporine a 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:206-13.
 43. Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, Kawai M, Tatematsu Y, Uchino M, et al. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:293-302.
 44. Brown MM, Brown GC, Brown HC, Peet J, Roth Z. Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2009;127:146-52.