

IPL-behandling för torra ögon

Systematisk översikt av effekter och risker för biverkningar



HTA Region Stockholm är ett centrum för oberoende utvärdering av det vetenskapliga underlaget för metoder och processer inom vården. På engelska kallas det Health Technology Assessment (HTA). En HTA-analys kan belysa nytta, risker samt hälsoekonomiska och etiska aspekter av utvärderade metoder och ger därigenom stöd för prioritering och beslutsfattande om vårdens utformning.

Citera gärna HTA Region Stockholm, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

Referera till rapporten enligt: IPL-behandling för torra ögon - systematisk översikt av effekter och risker för biverkningar. HTA Region Stockholm, Centrum för hälsoekonomi, informatik och sjukvårdsforskning, Region Stockholm; 2024. Rapport HTA 2024:03

Medverkande

Från HTA Region Stockholm

- Projektledare: Nathalie Peira
- Projektmedarbetare: Elham Mohammed Ali, Naama Kenan Modén, Claes Lennmarken
- Informationsspecialist: Eva Fjellgren
- Ansvarig chef: Monica Hultcrantz

Extern granskare

- Andreas Viberg, MD, PhD, Överläkare, Ögonkliniken Umeå

HTA Region Stockholm

Tomtebodavägen 18A, 171 65 Solna

hta.slso@regionstockholm.se

Dnr: 2024:2646

Omslagsfoto: Adobe Stock

Stockholm September 2024

Rapporten kan laddas ner från hta.regionstockholm.se

Innehållsförteckning

Sammanfattning	1
Bakgrund och syfte	2
Metod.....	3
Frågeställning och urvalskriterier	3
Övergripande frågeställning.....	3
Urvalskriterier	3
Sökstrategi.....	4
Metod för urval av studier	4
Metod för bedömning av risk för systematiska fel (risk för bias).....	4
Metod för dataextraktion	4
Metod för sammanvägning av resultat.....	4
Metod för bedömning av rapporteringsbias.....	5
Metod för bedömning av resultatens tillförlitlighet	5
Bindningar och jäv	6
Resultat.....	7
Flödesschema ingående studier	7
Inkluderade studier	8
Effekt av IPL jämfört med ingen behandling	8
Beskrivning av studierna.....	8
Effekt på symtomskattning	9
Effekt av IPL som tillägg till standardbehandling.....	9
Beskrivning av studierna.....	9
Effekt på symtomskattning	10
Biverkningar eller risker med IPL vid torra ögon	11
Rapporteringsbias	12
Summering av effekt och evidensstyrka.....	12
Diskussion och slutsatser	14
Implikationer för praxis och forskning	14
Ordförklaringar	15
Referenser.....	16
Bilagor	18
Bilaga 1 – Sökstrategier/ Search strategies	18
Bilaga 2 – Exkluderade studier / Excluded studies.....	24
Bilaga 3 – Risk för bias / Risk of bias.....	28
Bilaga 4 – Inkluderade studier / Included studies.....	29
Bilaga 5 – Trattdiagram / Funnelplot	47

Sammanfattning

Torra ögon kan orsakas av dysfunktion i Meiboms körtlar och ge ögonsmärta, irritation och synpåverkan. Standardbehandlingar som inkluderar fuktande ögondroppar, värmekompresser och ögonlocksrengöring kan vara symtomlindrande. IPL (Intense pulsed light), en ljusbehandling som appliceras på huden nära ögonlocken, har föreslagits som en möjlig ytterligare behandling av dysfunktion i Meiboms körtlar och erbjuds i dagsläget av privata kliniker.

Resultaten visar att IPL troligen ger en kliniskt relevant minskning av symtom på torra ögon jämfört med att inte få någon behandling alls. Det är däremot oklart om IPL har en kliniskt relevant effekt på symtomen om den ges som tillägg till standardbehandling. Det är även oklart vilka biverkningar eller risker behandlingen medför.

För att få ett sammanvägt kunskapsunderlag för effekten av IPL på torra ögon har HTA Region Stockholm genomfört en systematisk översikt. Resultaten från de ingående studierna är sammanvägda i metaanalyser och tillförlitligheten till resultaten har bedömts med hänsyn till risken för systematiska fel, resultatens samstämmighet, precision, överförbarhet och risk för publikationsbias.

För att kunna dra starkare slutsatser om effekten av IPL som tillägg till standardbehandling behövs fler randomiserade studier med förregistrerade protokoll och med tillägg av placebo-behandling. Förregistrerade protokoll är av största vikt för att undvika risken för rapporteringsbias, då det finns ekonomiska intressen bakom maskinerna som används samt privatklinikerna som erbjuder behandlingarna.

Bakgrund och syfte

Torra ögon är ett vanligt ögonproblem som drabbar 10–15 procent av alla vuxna och som tilltar med stigande ålder [1]. Torra ögon kan orsaka irritation och smärta i ögonen samt synpåverkan.

En av orsakerna till torra ögon är dysfunktion i Meiboms körtlar (eng. Meibomian gland dysfunction, MGD) [2]. De Meibomska körtlarna producerar en oljig substans som förhindrar ögonvätskan från att avdunsta. Vid dysfunktion i dessa körtlar blir de blockerade vilket leder till att ögonvätskan avdunstar fortare och ögonen blir torra.

Nuvarande behandlingsmetoder för torra ögon vid meibomisk körteldysfunktion fokuserar främst på att lindra symtomen och förbättra körtlarnas funktion. Standardbehandlingar inkluderar applicering av värmekompresser, ögonlocksrengöring och smörjande ögondroppar [2]. Lokal antiinflammatorisk behandling kan ges liksom peroral behandling med exempelvis tetracyclin beroende på svårighetsgrad.

IPL, en ljusbehandling som appliceras på huden nära ögonlocken, har föreslagits som en ytterligare behandling av meibomisk körteldysfunktion och erbjuds i dagsläget av privata kliniker.

Tekniken var från början inte utvecklad för att behandla torra ögon utan har utvecklats och marknadsförts för det ändamålet de senaste åren. Maskinerna är av huvudsak två typer (M22 Optima från Lumenis Ltd i USA och E-Eye från E-Swin i Frankrike).

Behandling med IPL utförs genom att ljusblixtar appliceras på flera ställen (ofta fem eller sex) på huden runt ögonlocken. Behandlingen brukar upprepas vid flera tillfällen (ofta tre eller fyra) under ungefär en fyra-månaders-period. Det har föreslagits att behandlingen kan fungera genom att reducera inflammation i området, göra den oljiga vätskan som körtlarna producerar mer rinnande, minska den mikrobiella belastningen (exempelvis av Demodex), eller ändra Meiboms körtelstruktur [2].

En systematisk översikt av effekten av IPL genomfördes av Cochrane år 2020 [2]. Tre randomiserade studier hade då utförts och slutsatserna från sammanställningen var att det var osäkert huruvida IPL hade någon symtomlindrande effekt samt om det fanns eventuella biverkningar av behandlingen. I översikten belyser författarna att ytterligare studier pågick och att dessa troligen skulle komma att ha stor betydelse för evidensläget. Ett flertal nya studier har nu publicerats och det är därför lägligt med en uppdatering.

Syftet med denna rapport är att sammanställa och värdera den vetenskapliga evidensen för om behandling med IPL har en symtomlindrande effekt på torra ögon samt vilka risker behandlingen kan innebära.

Metod

För att besvara vilken effekt IPL har på torra ögon vid meibomisk körteldysfunktion innefattar denna rapport en systematisk översikt genomförd av HTA Region Stockholm. Protokoll för denna systematiska översikt är förregistrerat i PROSPERO (CRD42023457420).

Syftet med en systematisk översikt är att få ett sammanvägt kunskapsunderlag baserat på den forskning som är genomförd på området. Metoden går ut på att samtliga vetenskapliga studier som är aktuella för rapportens frågeställningar identifieras och granskas med avseende på relevans och risk för systematiska fel (bias). Resultaten från studierna sammanvägs och tillförlitligheten till resultaten bedöms med hänsyn till risken för systematiska fel, resultatens samstämmighet, precision och överförbarhet samt risken för publikationsbias.

HTA Region Stockholm preciserar alltid frågan i dialog med frågeställare och/eller andra sakkunniga inom området.

Frågeställning och urvalskriterier

Syftet med specifika urvalskriterier är att ringa in vilka vetenskapliga studier som är aktuella för att besvara rapportens frågeställning. Litteratursökning och gallring av sökresultaten utgår ifrån urvalskriterierna för att säkerställa att samtliga vetenskapliga studier som uppfyller dessa identifieras. Urvalskriterierna specificeras innan litteratursökningen utförs.

Övergripande frågeställning

Vilka effekter och risker innebär behandling med IPL vid torra ögon?

Urvalskriterier

Population

Vuxna (≥ 18 år) med torra ögon på grund av meibomisk körteldysfunktion eller engelskans evaporative dry eye disease.

Interventioner

IPL på ansiktsområdet med avsikt att behandla torra ögon.

Kontrollintervention

Studierna ska inkludera en kontrollgrupp som fått standardbehandling, placebobehandling eller ingen behandling alls.

Effektåtgång

Studierna ska inkludera effekter på symtom på torra ögon mätt med validerade symtomskattningsinstrument (till exempel Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED) eller Ocular Surface Disease Index (OSDI)) och/eller negativa/oönskade effekter.

Studiedesign

Randomiserade kontrollerade studier (RCT).

Behandlings- och uppföljningstid

Önskad men inte nödvändig uppföljning på tre till sex månader.

Studiestorlek

Inga begränsningar.

Språk

Engelska, svenska.

Sökstrategi

En initial sökning utfördes den 27–30 juni 2023 i databaserna Medline, Cochrane Library och Embase. Sökningen uppdaterades den 17–18 januari 2024. Sökstrategin och litteratursökningen var en uppdatering av översikten från Cochrane som publicerades 2020 (för fullständig sökstrategi, se Bilaga 1).

Metod för urval av studier

Urvalet av studier gjordes dels från den översikt som Cochrane genomförde [2] och dels från de sökningar som genomförts av HTA Region Stockholm från det datum Cochrane genomförde sina sökningar (2019). Två personer granskade oberoende av varandra litteratursammanfattningarna (abstrakten) från de studier som identifierades. De artiklar vars abstrakt uppfyllde urvalskriterierna, eller där det fanns en osäkerhet om de uppfyllde kriterierna, beställdes i fulltext. Fulltexterna granskades av två personer oberoende av varandra. Eventuella oenigheter löstes genom diskussion till konsensus. Fulltexter som inte uppfyllde urvalskriterierna sorterades bort och orsak till exklusion noterades (se Bilaga 2).

Metod för bedömning av risk för systematiska fel (risk för bias)

Alla studier som uppfyllde urvalskriterierna granskades för risk för systematiska fel med granskningsmall speciellt framtagen för randomiserade studier (RoB2) [3]. Risken för systematiska fel bedömdes för varje relevant utfallsmått. Två personer granskade studierna oberoende av varandra. Eventuella oenigheter löstes genom diskussion eller en ytterligare bedömning av en tredje person.

Metod för dataextraktion

Data extraherades av en person och verifierades av en annan utifrån en på förhand bestämd mall. Endast data för de utfallsmått som valts ut för frågeställningen extraherades. I första hand extraherades medelvärden och standardavvikelse. I andra hand extraherades andra data som gav relevant information om effekten. Om ingen effektstorlek rapporterats i den publicerade artikeln har HTA Region Stockholm beräknat denna, givet att nödvändiga data funnits tillgängliga.

Metod för sammanvägning av resultat

Planen för utvärderingen var att genomföra meta-analyser (med eng. random effects model). Om detta inte var möjligt (till exempel för att det finns färre än tre studier att väga samman i metaanalys), skulle en syntes utan metaanalys genomföras.

Planerade subgrupper, givet tillräckliga data, var:

- Sjukdomens svårighetsgrad
- Typ av IPL-maskin
- Behandlingslängd

Om någon studie skulle ha mätt symtom på torra ögon med fler än ett instrument hade vi följande prioriteringslista (OSDI, SPEED, VAS-skala). Vi gjorde bedömningen att symtomskattningsinstrumenten SPEED och OSDI mäter tillräckligt lika symtom för att kunna sammanvägas.

För att lägga samman studier som mätt symtomskattning med olika instrument har vi konverterat de enskilda studiernas resultat (medelvärde samt 95% konfidensintervall) till OSDI. Konverteringen gjordes enligt en standardmetod som används inom GRADE (the grading of recommendations assessment, development and evaluation)[4]. Metoden går ut på att man beräknar resultatet i antal standardavvikelser (standardiserat medelvärde, eng. SMD) och därefter multiplicerar detta med den standardavvikelse som är vanlig för det instrument man vill göra konverteringen till. Vi valde standardavvikelse på OSDI genom att väga samman de standardavvikelser som kontrollgrupperna i de inkluderade studierna haft i baslinjen för skalan OSDI (så kallad poolad standardavvikelse).

Metod för bedömning av rapporteringsbias

Potentiell publikationsbias bedömdes med hjälp av trattdiagram (från programvaran RevMan). En sökning efter publicerade protokoll genomfördes också (april 2024 i ClinicalTrials.gov) för att uppskatta antalet studier som hade registrerats men ännu inte publicerats.

Metod för bedömning av resultatens tillförlitlighet

Bedömning av resultatens tillförlitlighet gjordes utifrån det internationellt utarbetade systemet GRADE [5]. GRADE definierar graden av evidens som tillförlitligheten till att den sanna effekten av en intervention ligger över eller under ett specificerat tröskelvärde, eller inom ett visst intervall [6]. Vi har i denna rapport använt oss av ett tröskelvärde för vad som kan anses vara en kliniskt relevant effekt (MID eng. minimal important difference eller MCID eng. minimal clinically important difference) för instrumentet OSDI. En publicerad sammanställning visar att MCID för OSDI ligger mellan 7 och 9,9 över alla svårighetsgrader [7]. MID kan alltså vara olika beroende på svårighetsgrad med högre MID vid större svårighetsgrad. Vi valde att utgå ifrån den nedre delen av detta intervall, med ett MID värde på 7. Anledningen är att vi inte vill underskatta en effekt som skulle kunna vara kliniskt relevant utan hellre riskerar att en försumbar effekt ses som relevant. Dessutom, eftersom det rör sig om medelvärden på gruppnivå, kan nästan hälften av deltagarna ha en effekt större än MID även om medelvärdet är mindre än MID.

Med GRADE bedöms tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet på en 4-gradig skala (hög, måttlig, låg, mycket låg). Bedömningen görs utifrån fem riskområden (risk för bias, samstämmighet, precision, överförbarhet, publikationsbias). För mer information se faktaruta 1 samt GRADE Working Group [8].

GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations)

Vi använder oss av GRADE-systemet som är ett internationellt utarbetat ramverk för att klassificera styrkan på det samlade vetenskapliga underlaget. Syftet är att på ett strukturerat och transparent vis bedöma och presentera tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet.

När tillförlitligheten bedöms tar man hänsyn till flera faktorer, däribland risk för bias, samstämmighet i resultaten, precision, överförbarhet samt risk för publikationsbias. Tillförlitligheten klassificeras i fyra nivåer: hög, måttlig, låg eller mycket låg tillförlitlighet, vilket kan tolkas enligt nedan.

⊕⊕⊕⊕	Hög tillförlitlighet	Bedömningen är att resultatet stämmer
⊕⊕⊕○	Måttlig tillförlitlighet	Bedömningen är att det är troligt att resultatet stämmer
⊕⊕○○	Låg tillförlitlighet	Bedömningen är det är möjligt att resultatet stämmer
⊕○○○	Mycket låg tillförlitlighet	Bedömningen är att vi inte vet om resultatet stämmer

GRADE kan inte implementeras mekaniskt och bedömningen är med nödvändighet till viss del subjektiv. Olika personer som utvärderar samma underlag kan således komma fram till olika slutsatser om dess tillförlitlighet. En central del i GRADE är därför att det tydligt framgår vad som ligger bakom de bedömningar som gjorts.

Faktaruta 1: GRADE (the grading of recommendations assessment, development and evaluation)

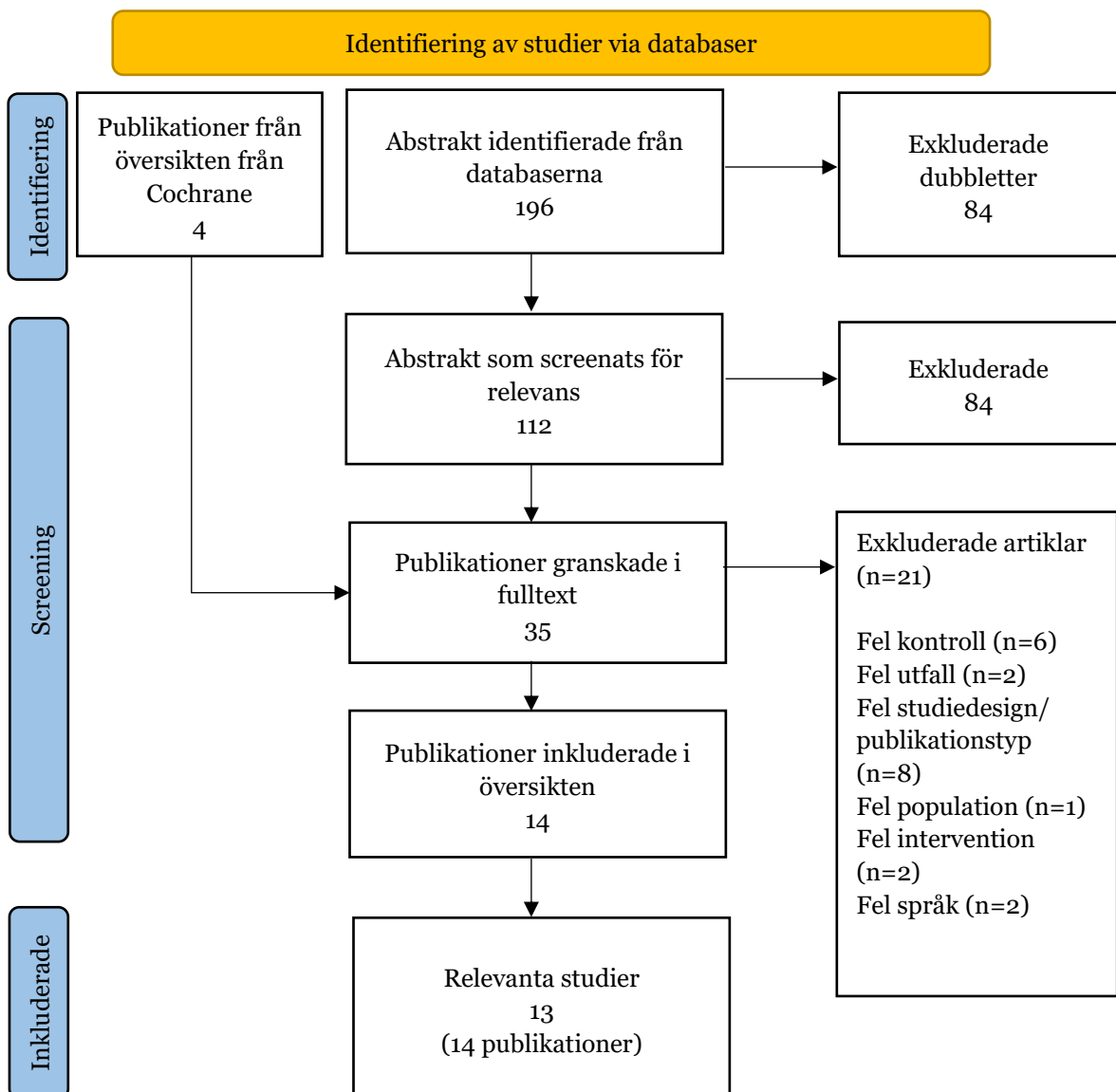
Bindningar och jäv

Extern granskare har lämnat deklARATION om bindningar och jäv. HTA Region Stockholm har bedömt att de förhållanden som redovisats är förenliga med våra krav på saklighet och opartiskhet.

Resultat

Flödesschema ingående studier

Litteratursökningarna genererade 196 abstrakt, varav 84 kunde exkluderas eftersom dessa var dubletter. Från de 112 unika abstrakten bedömdes 35 vara potentiellt relevanta för frågeställningen och granskades i fulltext. De fyra publikationer som inkluderats i översikten av Cochrane granskades i fulltext och inkluderades. Totalt var 14 publikationer relevanta för frågeställningen [9-22] (se figur 1). Publikationerna beskriver totalt 13 studier.



Figur 1. Flödesschema.

Inkluderade studier

I de 13 relevanta studier som identifierades i den systematiska litteratursökningen (14 publicerade artiklar) [9-22] var deltagarna alla vuxna (medelålder mellan 28 och 61 år). Deltagarna hade meibomisk körteldysfunktion eller engelskans severe evaporative disease, vilket oftast orsakas av meibomisk körteldysfunktion, med till största delen svåra symtom på torra ögon. IPL utfördes under två till fyra sessioner i alla utom en studie. Åtta studier använde IPL-systemet som kallas M22 och tre använde E-eye. Alla studier har rapporterat data för symtom på torra ögon. De flesta (9/13) har använt samma bedömningsskala (OSDI; min = 0, max = 100; högre = sämre). De övriga har använt en annan bedömningsskala (SPEED; min = 0, max = 28, högre = sämre). Två studier exkluderades från metaanalysen [12, 17, 23] eftersom de jämförde olika ögon från samma patient med varandra och inte rapporterade effektstorlekar.

Alla inkluderade studier bedömdes för risk för bias. Utav dessa bedömdes en ha låg risk för bias [14], tio måttlig risk för bias [10-13, 15, 17, 18, 20-22] och två hög risk för bias [9, 19]. Vi har valt att inkludera studierna i analyserna oavsett risken för bias. Risken för bias har hanterats i bedömningen av tillförlitligheten av resultaten, i enlighet med GRADE [8]. För detaljerade bedömningar av risk för bias se Bilaga 3.

I denna översikt har vi fokuserat på två kliniska scenarier; 1) att få IPL jämfört med ingen behandling alls 2) att få IPL som ett tillägg till standardbehandling. Resultaten presenteras separat för dessa två scenarier nedan.

Effekt av IPL jämfört med ingen behandling

Beskrivning av studierna

De studier som jämför IPL med ingen behandling eller placebobehandling (eng. sham treatment) ingår i denna delfråga. I analyserna ingår tre RCT där IPL har jämförts med placebo [10, 15, 20] och en där IPL jämförts med ingen behandling [13]. Dessa finns sammanfattade i Bilaga 4.

Totalt ingår 280 deltagare i meta-analysen varav 157 fick IPL och 123 ingen behandling. Deltagarna var alla vuxna (medelålder på mellan 28 [15] och 53 [20]) och hade engelskans severe evaporative disease, vilket oftast orsakas av meibomisk körteldysfunktion [10, 13, 15], eller meibomisk körteldysfunktion [20] med till största delen svåra symtom [10, 15]. I en studie hade deltagarna allt från milda till svåra symtom där symtomskattningen i baslinjen visar på svåra symtom [13] och i en annan har man inte angett svårighetsgrad [20]. IPL genomfördes under två [10], tre [13, 15] eller fyra [20] sessioner. Tre studier använde IPL-systemet som benämns M22 [10, 13, 15] och en studie E-eye [20].

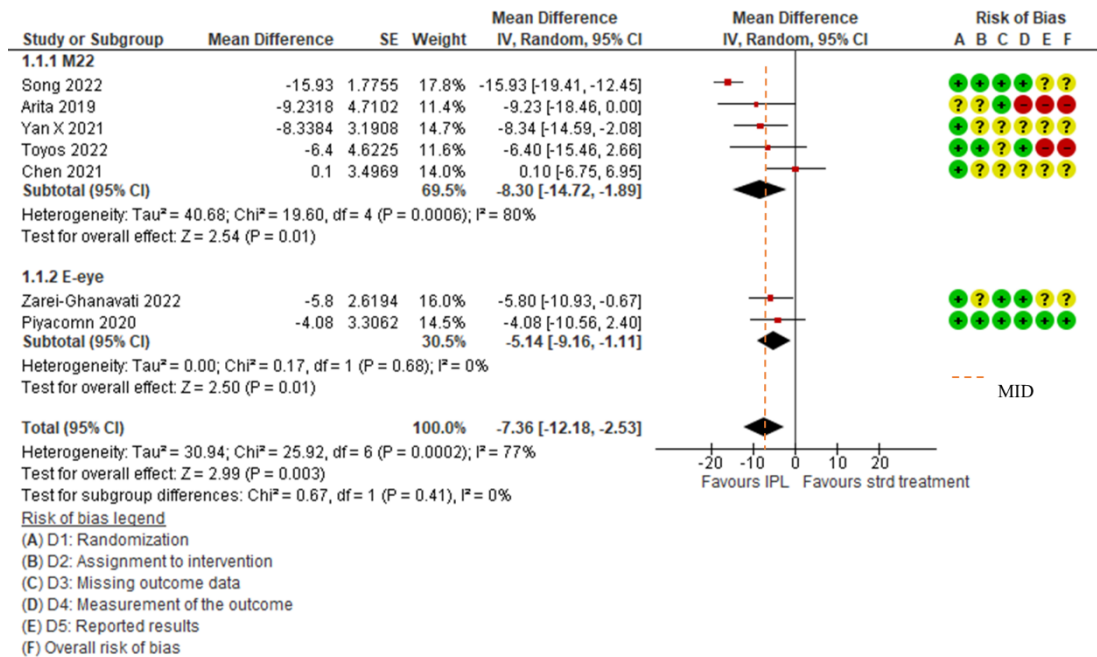
Risken för bias bedömdes som måttlig i samtliga studier. I två av studierna var både deltagarna och personal blinda för gruppstillhörighet [15, 20] och två studier var oblindade [10, 13]. Att studierna inte har förregistrerade protokoll bedömde vi som största risken för bias, då detta ökar risken för att effekten är överskattad på grund av rapporteringsbias. En av studierna har ett förregistrerat protokoll, men utfallet symtomskattning är inte beskrivet i protokollet [20].

svårighetsgrad då symtomen mätts med skalan SPEED och svårighetsgrader inte är angivna [9, 21]. IPL genomfördes under tre till fyra sessioner för alla utom en studie [11, 14, 18, 19, 21, 22]. I den sjunde studien utfördes IPL under åtta sessioner [9]. Fem studier använde IPL-systemet som benämns M22 [9, 11, 18, 19, 21] och två studier E-eye [14, 22].

Risken för bias bedömdes som måttlig i fem studier [11, 14, 18, 21, 22] och hög i två studier [9, 19]. I tre av studierna användes placebobehandling som tillägg till standardbehandling i kontrollgruppen samt både deltagarna och personal var blindade för grupptillhörighet [14, 18, 19]. Fyra studier använde ingen placebobehandling och var obblindade [9, 11, 21, 22]. Att studierna inte har förregistrerade protokoll bedömde vi som största risken för bias, då detta ökar risken för att effekten är överskattad på grund av rapporteringsbias.

Effekt på symtomskattning

Alla sju studier som ingår i metaanalysen har rapporterat data för utfallet symtomskattning. Fem av dem [11, 14, 18, 19, 22] har använt skattningsinstrumentet OSDI (min= 0, max= 100; högre= sämre) och två [9, 21] har använt skattningsinstrumentet SPEED (min= 0, max= 28; högre= sämre). Utfallet är rapporterat som antal poäng på OSDI (data från SPEED har konverterats till OSDI, för detaljer se metod ovan), se skogsdiagram figur 3.



Figur 3: Skogsdiagram för effekten av IPL på torra ögon skattat med OSDI (min=0, max=100; högre=sämre) jämfört med standardbehandling.

I baslinjen i dessa studier skattar patienterna i medeltal sina symtom på mellan 60 [19] och 23 [11] poäng. Enligt de svårighetsgrader som OSDI delas in i, innebär detta att deltagarna som grupp har måttliga (23–32 poäng) till svåra (33–100 poäng) symtom.

Behandling med IPL visar en minskning av symtom med i genomsnitt 7 poäng (95%KI= -12 till -3), jämfört med standardbehandling. För bedömning av tillförlitligheten i detta resultat se Summering av effekt och evidensstyrka nedan.

Planerade subgrupper var sjukdomens svårighetsgrad, behandlingens längd samt typ av IPL-maskin. Ingen subgruppsanalys gjordes på svårighetsgrad eller behandlingens längd då

det skulle blivit få studier i grupperna samt att studierna bedömdes vara relativt lika (måttlig till svår svårighetsgrad samt tre till fyra sessioner IPL förutom för en studie där de administrerat åtta sessioner [9]). Subgruppsanalysen för typ av IPL-teknik (M22/E-eye) genomfördes även om det endast var två studier som använt E-eye [14, 22]. Vi gjorde detta för att vi inte kunde bedöma ifall maskinerna ger tillräckligt lika effekt för att kunna sammanvägas. Subgruppsanalysen visade inte på någon statistiskt säkerhetsställd skillnad ($p= 0,41$; se även figur 3) och vi har därför använt det sammanvägda estimatet.

En av studierna [9] har använt data från båda ögonen för varje patient och det är oklart ifall analyserna är gjorda per öga eller per patient. I översikten av Cochrane har man angett att analysenheten troligen är öga men det är inte helt tydligt i hur studien är beskriven. Om analysenheten är öga, är det inte passande att väga samman studien med de studier som har patient som analysenhet. Vi har valt att ha med studien trots denna osäkerhet då den i en sensitivitetsanalys inte påverkar resultatet nämnvärt (resultat med studien: MD= -7 (95%KI= -12 till -3); resultat utan studien: MD= -7 (95%KI= -12 till -2)).

Biverkningar eller risker med IPL vid torra ögon

Av de 13 inkluderade studierna är det tio som har mätt biverkningar eller risker. Dessa ingår i denna delfråga, oavsett om IPL använts enskilt eller som tillägg till standardbehandling [9-11, 14-18, 20-22].

Utav de tio studierna som mätt risker, rapporterar fyra studier [10, 11, 16, 21] biverkningar och sex studier inga biverkningar [9, 14, 15, 18, 20, 22]. De biverkningar som rapporterades var milda och övergående (se tabell 1).

Studie	Rapporterade biverkningar och negativa händelser	Kommentar
Chen 2021 [11]	Mild smärta och brännande känsla under IPL-behandlingen. Inga bestående hudskador efter behandlingen. Inga komplikationer i övrigt.	Milda och övergående biverkningar.
Rong 2018 (a) [16]	Mild smärta och brännande känsla under IPL-behandlingen hos fem patienter, mild rodnad på ögonlocken på det behandlade ögonen och en patient drabbades av delvis förlust av ögonfransar. Inga irreversibla skador på ögonlockshuden uppstod, och inga intraokulära inflammationer, iris-transilluminationsdefekter eller skador på ögats yta eller bakre del observerades.	Milda och övergående biverkningar.
Yan 2021 [21]	Inga biverkningar relaterade till enheten eller ingreppet.	Inga biverkningar i interventionsgruppen.

	En patient i kontrollgruppen utvecklade ödem i det nedre ögonlocket under studien och tvingades avbryta deltagandet.	
Chen 2023 [10]	Efter behandlingen förekom, i sällsynta fall, ögonirritation, ökat blodflöde i ögats bindehinna (konjunktival hyperemi), ögonsmärta samt känslig och skör hud runt ögat. Dessa avtog inom några timmar och inga särskilda behandlingar krävdes. Inga systemiska biverkningar observerades under studien.	Milda och övergående biverkningar.

Tabell 1: Rapporterade biverkningar och negativa händelser

Rapporteringsbias

Ekonomiska intressen inom området ökar risken för rapporteringsbias. Bias i rapportering av utfall beaktades i bedömningen av risk för bias i de inkluderade studierna (se Figur 2 och 3). Publikationsbias bedömdes med hjälp av ett trattdiagram samt sökningar efter protokoll utan motsvarande publicerad artikel. Resultatet från trattdiagrammet var inte entydigt (se Appendix 5). Studierna som inkluderades i trattdiagrammet varierade inte mycket i storlek och uppvisade inte det typiska inverterade trattmönstret. Våra fynd i sökningarna efter protokoll var begränsade och sammantaget är det därför oklart om det föreligger rapporteringsbias och om biasen i så fall är betydande.

Summering av effekt och evidensstyrka

- Jämfört med ingen behandling, ger IPL troligen en kliniskt relevant minskning av symtom på torra ögon.
- Som tillägg till standardbehandling, är det oklart om IPL ger en kliniskt relevant effekt på torra ögon.
- Det är oklart vilka biverkningar eller risker IPL medför.

För detaljer se tabell 2.

Tabell 2: Behandling med IPL, summering av effekt och evidensstyrka

Population: Vuxna (≥18 år) med torra ögon på grund av meibomisk körteldysfunktion eller engelskans evaporative dry eye disease.

Utfall Jämförelse	Effekt (95% KI) MCID	Tillförlitlighet Avdrag	Summerande tolkning
Torra ögon*	MD= -16 poäng	⊕⊕⊕⊖ MÅTTLIG	Jämfört med ingen behandling ger IPL troligen en kliniskt relevant

IPL jämfört med ingen behandling	(-20 till -12) MID= 7 poäng	Risk för bias -1 ^a	minskning av symtom på torra ögon.
Torra ögon* IPL som tillägg jämfört med enbart standard-behandling	MD= -7 poäng (-12 till -3) MID= 7 poäng	⊕⊕⊕⊕ MYCKET LÅG Risk för bias -1 ^a Samstämmighet -1 ^b Precision -1 ^c	Som tillägg till standardbehandling är det oklart om IPL har en kliniskt relevant effekt på torra ögon.
Biverkningar eller risker IPL ensamt eller som tillägg jämfört med ingen eller standard-behandling	4/10 studier rapporterar milda och övergående biverkningar	⊕⊕⊕⊕ MYCKET LÅG Risk för bias -2 ^d Precision -2 ^e	Det är oklart vilka biverkningar eller risker behandling med IPL medför.

RCT: randomiserad kontrollerad studie; KI: Konfidensintervall; MD: medelvärdesdifferens; SMD: Standardiserad medelvärdesdifferens; MID= hur stor en kliniskt relevant effekt skulle vara (eng. minimal important difference eller MCID minimal clinically important difference)

*OSDI (min=0, max=100; högre= sämre)

Avdrag enligt GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations):

a: Ökad risk för bias, främst gällande selektiv rapportering, tillsammans med vissa farhågor för potentiell publiceringsbias eftersom förregistrerade protokoll är sällsynta inom detta forskningsområde.

b: Studierna brister i samstämmighet då nästan hälften av studiernas punktestimat indikerar obetydliga effekter.

c: Konfidensintervallet inkluderar en obetydlig minskning av symtom.

d: Hög risk för rapporteringsbias eftersom utfallet är sporadiskt rapporterat tillsammans med att förregistrerade protokoll är sällsynta inom detta forskningsområde.

e: Hög risk för oprecist utfall då data är begränsat och antalet händelser inte rapporterats, vilket leder till en icke-uppskattningsbar effektstorlek.

Diskussion och slutsatser

Denna översikt bygger vidare på den översikt som genomförts av Cochrane 2020 [2] där man endast kunde betona osäkerheten kring effekten av IPL samt att fler studier behövdes på området. Resultaten bygger på 13 studier, i stället för de tre studier som fanns då Cochrane gjorde sin översikt [2], och har därmed möjliggjort starkare slutsatser om effekten av IPL för behandling av torra ögon. Slutsatserna skiljer på IPL i jämförelse med ingen behandling och som tillägg till standardbehandling samt fokuserar på om symtomen påverkas på ett kliniskt relevant sätt.

Våra resultat visar att IPL troligen ger en kliniskt relevant minskning av symtom på torra ögon, jämfört med att inte få någon behandling. Det är däremot oklart om IPL har en kliniskt relevant effekt på symtomen när det ges som tillägg till standardbehandling. Det är även osäkert vilka biverkningar och risker IPL medför.

Implikationer för praxis och forskning

Standardbehandling vid torra ögon med till exempel ögondroppar är troligen inget som IPL ska ersätta. Den mest relevanta jämförelsen handlar därför om ifall IPL har en effekt utöver standardbehandling. Att IPL troligen har en kliniskt relevant effekt jämfört med ingen behandling alls är därför inte det mest relevanta resultatet. Evidensen för IPL som tillägg till standardbehandling är fortfarande osäker då det är osäkert om den effekt som uppmäts är tillräckligt stor för att vara kliniskt relevant.

Hur stor en effekt behöver vara för att anses som kliniskt relevant är inte nödvändigtvis den samma oavsett svårighetsgrad. I detta fall har vi utgått från det lägsta uppskattade värdet på en MID för att ta höjd för detta.

Förutom osäkerheter i betydelsen av IPLs effekter på symtom tillkommer att evidensen för vilka biverkningar eller risker IPL medför är mycket osäker. Givet osäkerheten kring både effekt och risker är det fortfarande osäkert om IPL är ett behandlingsalternativ för denna grupp patienter. Vad gäller offentlig vård måste effekten även sättas i relation till de kostnader det innebär att genomföra behandlingen.

För att kunna dra starkare slutsatser behövs fler randomiserade studier som undersöker effekten av IPL som tillägg till standardbehandling. Studierna skulle dels behöva ha förregistrerade protokoll, dels använda tillägg av placebobehandling till kontrollgruppen. De studier som hittills undersökt effekten av IPL som tillägg till standardbehandling visar inte entydiga resultat och den sammanvägda effekten stäcker sig från en kliniskt relevant effekt till en obetydlig effekt. Studierna ger även ett osäkert underlag eftersom hälften av dem inte använt sig av placebobehandling som tillägg till standardbehandling i kontrollgruppen, vilket ökar risken för en överskattad effekt. Studierna har även till största delen inga förregistrerade protokoll, vilket ökar risken att effekten är överestimerad på grund av rapporteringsbias. Det innebär även i förlängningen att det inte går att undersöka om det råder publikationsbias. En publikationsbias, där studier utan påvisade effekter inte publiceras, skulle innebära att effekten är överestimerad och egentligen mindre än vad de sammanvägda studierna visar. Det är anmärkningsvärt att studierna inte har förregistrerade protokoll då det finns ekonomiska intressen bakom maskinerna som används samt privatklinikerna som erbjuder behandlingarna.

Ordförklaringar

Abstrakt: Artikelsammanfattningar.

Cochrane: Cochrane är ett globalt nätverk som tillhandahåller oberoende systematiska översikter för att informera beslutsfattande inom hälso- och sjukvård. Översikterna publiceras i The Cochrane Library.

GRADE: Med GRADE bedöms tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet på en 4-gradig skala (hög, måttlig, låg, mycket låg). Bedömningen görs utifrån fem riskområden (risk för bias, samstämmighet, precision, överförbarhet, publikationsbias).

Health Technology Assessment (HTA): En HTA-analys kan belysa nytta, risker samt hälsoekonomiska och etiska aspekter av utvärderade metoder och ger därigenom stöd för prioritering och beslutsfattande om vårdens utformning.

KI: konfidensintervall; intervall som används för att ange hur säkert ett värde är i en statistisk modell.

MID: kliniskt relevant effekt (eng. minimal important difference; även kallat MCID eng. minimal clinically important difference); ett begrepp som används inom klinisk forskning för att bestämma om en behandling har en kliniskt meningsfull effekt. Det är den minsta förändringen i ett utfall som är av värde för patienten.

MD: medelvärdesdifferens

PROSPERO: PROSPERO är en internationell databas för prospektiv registrering av systematiska översikter inom olika områden, så länge det finns ett hälso-relaterat utfall. PROSPERO nås via <https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>.

RCT: randomiserad kontrollerad studie; studie där deltagarna tilldelas intervention eller placebo (eller annan kontroll-betingelse) på ett slumpmässigt sätt.

Risk för systematiska fel (risk för bias): Risk for bias är en term som avser möjligheten för systematiska fel eller avvikelser från sanningen i resultaten av en studie. Dessa fel kan leda till under- eller övervärdering av den verkliga effekten av en intervention.

RR: riskkvot; förhållandet mellan risken för en händelse i en grupp (till exempel interventionsgrupp) jämfört med risken för händelsen i den andra gruppen (till exempel kontrollgrupp). Den används för att mäta styrkan i sambandet mellan exponering och utfall.

SMD: standardiserat medelvärde; ett mått som används för att standardisera resultaten från studier som använt olika skalor för att mäta ett utfall. SMD gör att resultaten blir jämförbara och kan sammanvägas. SMD beräknas genom att dividera medelvärdeskillnaden mellan grupperna med deras respektive standardavvikelser.

VAS: psykometrisk svarsskala som kan användas i enkäter. Det är en kontinuerlig skala där respondenterna anger sin nivå av samstämmighet med ett påstående genom att markera en position längs en linje.

Referenser

1. Riktlinjer för behandling av torra ögon. [Internet]. Stockholm: Janusinfo, Region Stockholm; 2024 [cited 2024 July 2024]. Available from: <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/ogonsjukdomar/ogonsjukdomar/riktlinjerforbehandlingavtorraogon.5.6081a39c160e9b38731db06.html>.
2. Cote S, Zhang AC, Ahmadzai V, Maleken A, Li C, Oppedisano J, et al. Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. The Cochrane database of systematic reviews. 2020;3:CD013559.
3. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials [Internet] London: Cochrane Bias Methods Groups; 2019 [Available from: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-o-tool?authuser=0>].
4. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):173-83.
5. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook. Introduction to GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. [Internet]: The GRADE Working Group; 2013 [updated Oct 2013]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
6. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017;87:4-13.
7. Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(1):94-101.
8. GRADE Working Group. GRADE [Internet]: GRADE Working Group; [Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>].
9. Arita R, Fukuoka S, Morishige N. Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. *Ocular Surface*. 2019;17(1):104-10.
10. Chen J, Qin G, Li L, Qi Y, Xia Y, Zhang Q, et al. The Combined Impact of Intense Pulsed Light Combined and 3% Diquafosol Ophthalmic Solution on Evaporative Dry Eye: A Randomized Control Study. *Ophthalmology and Therapy*. 2023;12(6):2959-71.
11. Chen Y, Li J, Wu Y, Lin X, Deng X, Yun-e Z. Comparative Evaluation in Intense Pulsed Light Therapy Combined with or without Meibomian Gland Expression for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Current Eye Research*. 2021;46(8):1125-31.
12. Craig JP, Chen Y-H, Turnbull PRK. Prospective Trial of Intense Pulsed Light for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(3):1965-70.
13. Li L, Chen J, Qin G, Qi Y, Chen Y, Li M, et al. Tear Film Lipid Layer Changes Following Combined Effect of Heated Eye Mask with Intense Pulsed Light Therapy for Evaporative Dry Eye: A Randomized Control Study. *Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery*. 2023;41(8):435-44.
14. Piyacomn Y, Kasetsuwan N, Reinprayoon U, Satitpitakul V, Tesapirat L. Efficacy and Safety of Intense Pulsed Light in Patients with Meibomian Gland Dysfunction-A Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Clinical Trial. *Cornea*. 2020;39(3):325-32.
15. Qin G, Chen J, Li L, Xia Y, Zhang Q, Wu Y, et al. Managing Severe Evaporative Dry Eye with Intense Pulsed Light Therapy. *Ophthalmology and Therapy*. 2023;12(2):1059-71.

16. Rong B, Tang Y, Liu R, Tu P, Qiao J, Song W, et al. Long-Term Effects of Intense Pulsed Light Combined with Meibomian Gland Expression in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Photomedicine and laser surgery*. 2018;36(10):562-7.
17. Rong B, Tang Y, Tu P, Liu R, Qiao J, Song W, et al. Intense Pulsed Light Applied Directly on Eyelids Combined with Meibomian Gland Expression to Treat Meibomian Gland Dysfunction. *Photomedicine and laser surgery*. 2018;36(6):326-32.
18. Song Y, Yu S, He X, Yang L, Wu Y, Qin G, et al. Tear film interferometry assessment after intense pulsed light in dry eye disease: A randomized, single masked, sham-controlled study. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2022;45(4).
19. Toyos R, Desai NR, Toyos M, Dell SJ. Intense pulsed light improves signs and symptoms of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction: A randomized controlled study. *PLoS ONE*. 2022;17(6).
20. Xue AL, Wang MTM, Ormonde SE, Craig JP. Randomised double-masked placebo-controlled trial of the cumulative treatment efficacy profile of intense pulsed light therapy for meibomian gland dysfunction: Intense pulsed light therapy for meibomian gland dysfunction. *Ocular Surface*. 2020;18(2):286-97.
21. Yan X, Hong J, Jin X, Chen W, Rong B, Feng Y, et al. The efficacy of intense pulsed light combined with Meibomian gland expression for the treatment of dry eye disease due to Meibomian gland dysfunction: A multicenter, randomized controlled trial. *Eye and Contact Lens*. 2021;47(1):45-53.
22. Zarei-Ghanavati S, Hassanzadeh S, Azimi Khorasani A, Ehsaei A, Bakhtiari E. Efficacy of five-flash intense pulsed light therapy technique in patients with meibomian gland dysfunction. *Clinical & experimental optometry*. 2022;105(7):687-93.
23. Rong B, Tang Y, Liu R, Tu P, Qiao J, Song W, et al. Long-Term Effects of Intense Pulsed Light Combined with Meibomian Gland Expression in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Photomed Laser Surg*. 2018;36(10):562-7.

Bilagor

Bilaga 1 – Sökstrategier/ Search strategies

Litteratursökning: Uppdaterad sökning efter Cote et al. 2020 “Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction” (Cochrane). Deras sökning gjordes i augusti 2019. Inga avgränsningar gällande språk eller publikationsdatum.

Search: Updated search from Cote et al. 2020 “Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction” (Cochrane). Their search was done in August 2019. No limitations on language and publication date.

Cochrane Library via Wiley 2023-06-27

(Search updated 2024-01-17, see below)

	Search terms	Items found
	Patient, problem	
#1.	MeSH descriptor: [Dry Eye Syndromes] explode all trees	1 759
#2.	MeSH descriptor: [Tears] explode all trees	783
#3.	MeSH descriptor: [Meibomian Glands] explode all trees	130
#4.	MeSH descriptor: [Eyelids] explode all trees	1 274
#5.	MeSH descriptor: [Blepharitis] explode all trees	160
#6.	MeSH descriptor: [Keratoconjunctivitis] explode all trees	730
#7.	(meibomian):ti,ab,kw	648
#8.	(dry NEXT eye*):ti,ab,kw	3 598
#9.	((eye NEXT lid*) OR eyelid*):ti,ab,kw	2 491
#10.	(tear NEXT film):ti,ab,kw	1 576
#11.	(tear NEXT stabil*):ti,ab,kw	82

#12.	(tear NEXT instab*):ti,ab,kw	12
#13.	("evaporative dry" NEXT eye*):ti,ab,kw	87
#14.	(meibum):ti,ab,kw	122
#15.	(lipid*):ti,ab,kw	51 169
#16.	("eye dryness"):ti,ab,kw	166
#17.	(MGD):ti,ab,kw	10 607
#18.	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	67 380
Intervention		
#19.	MeSH descriptor: [Intense Pulsed Light Therapy] explode all trees	68
#20.	MeSH descriptor: [Phototherapy] explode all trees	4 397
#21.	(intense near/3 puls*):ti,ab,kw	795
#22.	(puls* near/2 light):ti,ab,kw	477
#23.	(light near/3 therapy):ti,ab,kw	3 080
#24.	(IPL):ti,ab,kw	446
#25.	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24	6 392
#26.	18 AND 25	199
Final	Limits: CENTRAL (Trials), publ. year >= 2019 NOT (ct.gov OR ictrp)	60

[Mesh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti,ab,kw= Term found in title, abstract or keywords

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Sökning uppdaterad/ search updated: 2024-01-17, 8 träffar/hits

Embase via Elsevier 2023-06-29**(Search updated 2024-01-18, see below)**

Search terms	Items found
Patient, problem	
#1. 'keratoconjunctivitis'/exp	8 738
#2. meibomian OR 'meibomian gland'/exp	4 870
#3. dry eye OR 'dry eye'/exp	52 916
#4. eye lid* OR eyelid* OR 'eyelid'/exp	83 461
#5. conjunctiva* OR 'conjunctiva'/exp	54 714
#6. eyelash* OR 'eyelash'/exp	4 431
#7. tear* OR 'lacrimal fluid'/exp	98 472
#8. 'tear film'/exp	5 552
#9. meibomian gland*:ti,ab,kw OR dry eye*:ti,ab,kw OR tear film:ti,ab,kw OR tear stabil*:ti,ab,kw OR tear instab*:ti,ab,kw OR evaporative dry eye*:ti,ab,kw OR meibum:ti,ab,kw OR lipid:ti,ab,kw OR eye dryness:ti,ab,kw OR mgd:ti,ab,kw	643 367
#10. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	886 879
Intervention	
#11. 'intense pulsed light therapy'/exp	928

#12.	(intense NEAR/3 puls*):ti,ab,kw	2 735
#13.	(light NEAR/3 therapy):ti,ab,kw	6 069
#14.	(puls* NEAR/2 light):ti,ab,kw	5 749
#15.	ipl:ti,ab,kw	5 833
#16.	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	17 395
#17.	10 AND 16	556
#18.	'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'single blind procedure'/de OR random*:ab,ti OR factorial*:ab,ti OR crossover*:ab,ti OR placebo*:ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR volunteer*:ab,ti OR (cross NEXT/1 over*):ab,ti OR (doubl* NEAR/1 blind*):ab,ti OR (singl* NEAR/1 blind*):ab,ti	2880 767
#19.	17 AND 18	109
Final	Limits: Publ. year >= 2019, article, article in press	53

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary

:ab,ti,kw= Term found in title and/or abstract and/or keyword

* = Truncation

NEAR/1= one term will be **within** one word of the other in any order

NEXT/1= one term will be within one word of the other in the order in which they're entered

Sökning uppdaterad/ search updated: 2024-01-18, 14 träffar/hits

Medline via Ovid 2023-06-30 (2019 to June 2023)

(Search updated 2024-01-18, see below)

Search terms	Items found
Patient, problem	
#1. exp Dry Eye Syndromes/	4 605
#2. exp Eyelids/	4 845
#3. exp Conjunctiva/	2 130
#4. exp Eyelashes/	174
#5. exp Meibomian glands/	665
#6. exp Blepharitis/	192
#7. exp Tears/	2 180
#8. exp Keratoconjunctivitis/	295
#9. meibomian.tw. OR dry eye*.tw. OR (eyelid* or eye lid*).tw. OR tear film.tw. OR tear stabil*.tw. OR tear instab*.tw. OR evaporative dry eye*.tw. OR meibum.tw. OR lipid*.tw. OR eye dryness.tw. OR MGD.tw.	108 029
#10. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	113 832
Intervention	
#11. exp Intense Pulsed Light Therapy/	105

#12.	(intense adj3 puls*).tw.	353
#13.	(light adj3 therapy).tw.	966
#14.	(puls* adj2 light).tw.	660
#15.	IPL.tw.	888
#16.	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	2 296
#17.	10 AND 16	155
#18.	randomized controlled trial.pt. OR controlled clinical trial.pt. OR (randomised or randomized).ab,ti. OR placebo.ab. OR drug therapy.fs. OR randomly.ab OR trial.ab OR groups.ab	1056 661
#19.	exp animals/ not humans.sh.	531 964
#20.	18 NOT 19	939 190
Final	17 AND 20	58

.ab. =Abstract

.ti. = Title

.ab,ti. = Abstract or title

exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.fs.= Floating Sub-Heading

.tw = Text word

.pt.= Publication Type

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

ADJn= positional operator that lets you retrieve records that contain your terms (in any order) within a specified number (n) of words of each other.

Sökning uppdaterad/ search updated: 2024-01-18, 3 träffar/ hits

Totalt antal träffar/ total number of hits: 171 + 25= 196

Efter borttag av dubletter/ after removal of duplicates: 95 + 17= 112

Bilaga 2 – Exkluderade studier / Excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Chen J, Qin G, Li L, Qi Y, Che H, Huang H, et al. Protocol for a parallel assignment prospective, randomised, comparative trial to evaluate the safety and efficacy of intense pulsed light (IPL) combined with 3% diquafosol (DQS) ophthalmic solution in dry eye syndrome. <i>BMJ Open</i> . 2023;13(8).	Study design/ publication type
Chen J, Qin G, Li L, Qi Y, Xia Y, Zhang Q, et al. Correction: the Combined Impact of Intense Pulsed Light Combined and 3% Diquafosol Ophthalmic Solution on Evaporative Dry Eye: a Randomized Control Study (<i>Ophthalmology and Therapy</i> , (2023), 10.1007/s40123-023-00784-z). <i>Ophthalmology and therapy</i> . 2023.	Study design/ publication type
Dai PF, Li Y, Tian F, Wang YQ, Ni SS, Wang J. Efficacy comparison of intense pulsed light combined with meibomian gland massage and eyelid fumigation massage in the treatment of MGD-related dry eyes. <i>International Eye Science</i> . 2019;19(12):2101-6.	Language
Fukuoka S, Arita R. Comparison of Intense Pulsed Light Therapy on Patients with Meibomian Gland Dysfunction Using AQUA CEL and M22 Devices. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2022;11(15).	Control
Giannaccare G, Pellegrini M, Scalzo GC, Borselli M, Ceravolo D, Scordia V. Low-Level Light Therapy Versus Intense Pulsed Light for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction: Preliminary Results From a Prospective Randomized Comparative Study. <i>Cornea</i> . 2023;42(2):141-4.	Control
Giannaccare G, Rossi C, Borselli M, Carnovale Scalzo G, Scalia G, Pietropaolo R, et al. Outcomes of low-level light therapy before and after cataract surgery for the prophylaxis of postoperative dry eye: A	Intervention

prospective randomised double-masked controlled clinical trial. *British Journal of Ophthalmology*. 2023.

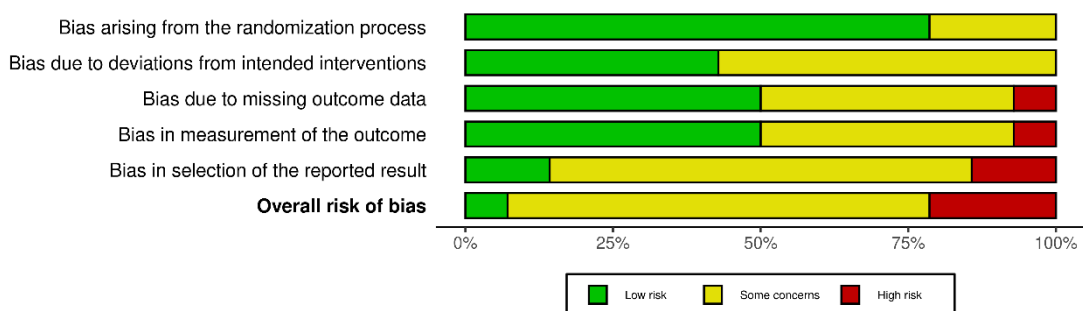
Gouws P, Barabas S, Gouws A. Efficacy of Portable 445 nm Laser Versus Intense Pulsed Light Treatment for Dry Eye: A Prospective Randomized Pilot Study. <i>Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery</i> . 2023;41(3):120-4.	Control
Huang X, Qin Q, Wang L, Zheng J, Lin L, Jin X. Clinical results of Intraductal Meibomian gland probing combined with intense pulsed light in treating patients with refractory obstructive Meibomian gland dysfunction: a randomized controlled trial. <i>BMC ophthalmology</i> . 2019;19(1):211.	Control
Huang Y, Li J, Li DD, Sun JH, Xia X, Peng QH. Meta-analysis of therapeutic effect of intense pulsed light combined with meibomian gland expression on meibomian gland dysfunction related dry eye. <i>International Eye Science</i> . 2023;23(4):616-23.	Study design/ publication type
Huo Y, Wan Q, Hou X, Zhang Z, Zhao J, Wu Z, et al. Therapeutic Effect of Intense Pulsed Light in Patients with Sjögren's Syndrome Related Dry Eye. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2022;11(5).	Population
Jiang X, Yuan H, Zhang M, Lv H, Chou Y, Yang J, et al. The Efficacy and Safety of New-Generation Intense Pulsed Light in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction-Related Dry Eye: A Multicenter, Randomized, Patients-Blind, Parallel-Control, Non-Inferiority Clinical Trial. <i>Ophthalmology and Therapy</i> . 2022;11(5):1895-912.	Control
Lei Y, Peng J, Liu J, Zhong J. Intense pulsed light (IPL) therapy for meibomian gland dysfunction (MGD)-related dry eye disease (DED): a systematic review and meta-analysis. <i>Lasers in Medical Science</i> . 2023;38(1).	Study design/ publication type
Leng X, Shi M, Liu X, Cui J, Sun H, Lu X. Intense pulsed light for meibomian gland dysfunction: a systematic review and meta-analysis. <i>Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von</i>	Study design/ publication type

Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie.
2021;259(1):1-10.

Park Y, Kim H, Kim S, Cho KJ. Effect of low-level light therapy in patients with dry eye: a prospective, randomized, observer-masked trial. Scientific reports. 2022;12(1):3575.	Intervention
Piyacomn Y, Kasetsuwan N, Reinprayoon U. Erratum: efficacy and safety of intense pulsed light in patients with meibomian gland dysfunction-a randomized, double-masked, sham-controlled clinical trial (Cornea (2020) 39 (325–332) DOI: 10.1097/ICO.0000000000002204). Cornea. 2020;39(7):E18.	Study design/ publication type
Ren X, Chou Y, Wang Y, Chen Y, Liu Z, Li X. Comparison of intense pulsed light and near-infrared light in the treatment of dry eye disease: a prospective randomized study. Acta ophthalmologica. 2021;99(8):e1307-e14.	Control
Xiao Y, Yin HB, Zhang YY, Deng YP. Evaluation of short-term effect of E-eye intense pulsed light combined with meibomian gland expression in the treatment of meibomian gland dysfunction. International Eye Science. 2021;21(1):124-31.	Language
Xue AL, Wang MT, Craig JP. Randomised double-masked trial of the cumulative treatment profile of intense regulated pulsed light therapy for meibomian gland dysfunction. Contact lens & anterior eye. 2019;42(6):e28-e9.	Study design/ publication type
Yan S, Wu Y. Efficacy and safety of Intense pulsed light therapy for dry eye caused by meibomian gland dysfunction: a randomised trial. Annals of palliative medicine. 2021;10(7):7857-65.	Outcome
Yin XY, Wang H, Zhang ZW, Wang YN, Zhang L, Li MX. Safety and efficacy of intense pulsed light in the treatment of severe chronic ocular graft-versus-host disease. International Eye Science. 2023;23(7):1104-13.	Study design/ publication type

Zhang W, Cao X, Yang L, Duan Y, Zhang W. Analysis of Treatment Efficacy Outcome
of Intense Pulsed Light (M22) for Meibomian Gland Dysfunction with
Demodex Mites. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.
2023;16:3743-51.

Bilaga 3 – Risk för bias / Risk of bias



Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Arita 2019	-	-	+	X	X	X
Chen 2021	+	-	-	-	-	-
Piyacomn 2020	+	+	+	+	+	+
Qin 2023	+	+	-	+	-	-
Song 2022	+	+	+	+	-	-
Toyos 2022	+	+	-	+	X	X
Xue 2020	+	+	-	+	+	-
Yan 2021	+	-	-	-	-	-
Zarei 2022	+	-	+	+	-	-
Craig 2015	-	+	+	+	-	-
Rong 2018a	+	-	+	-	-	-
Rong 2018b	+	-	X	-	-	X
Chen 2023	-	-	+	-	-	-
Li 2023	+	-	-	-	-	-

Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process.
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing outcome data.
 D4: Bias in measurement of the outcome.
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 X High
 - Some concerns
 + Low

Bilaga 4 – Inkluderade studier / Included studies

Notes and abbreviations

* Calculated by HTA Region Stockholm from values reported in the published article

n= number of participants; NA= not available; RCT= randomized controlled trial; I= intervention group; C= control group; CI= confidence interval; p= probability value; ns= not statistically significant; SD= standard deviation;

Author [reference nr]	Guanghao Qin [15]
Year	2023
Country	China
Study design	RCT
Setting	He Eye Specialist Hospital, Shenyang
Recruitment	Participants were recruited between January and October 2021.
Population	<p>Gender n (%): IPL group - 16 females (57.1%); Control group - 11 females (52.4%)</p> <p>Mean age (SD): IPL group - 28.05 (3.41); Control group - 28.14 (3.53)</p> <p>Diagnosis: severe evaporative DED</p> <p>Severity of symptoms: severe</p> <p>Duration of symptoms: not specified</p>
Inclusion criteria	<p>Age ≥ 18 years, Fitzpatrick skin types I–IV, capable and willing to comply with treatment and follow-up, diagnosed with severe Dry eye disease</p> <p>Exclusion: Existing ocular trauma, infectious diseases, recent surgical history, skin defects, pigmentation, moles, scars in the treatment area, autoimmune diseases, pregnancy or lactation, Fitzpatrick skin type V or VI</p>
Follow up	12 weeks (also 3 weeks and 6 weeks)
Intervention	Participants received intense pulsed light (IPL) therapy using the M22 IPL system (M22; Lumenis, Yokneam, Israel). The treatment protocol followed the Toyos protocol, involving three sessions separated by 3 weeks, with 12 bilateral light pulses to the periocular and cheek regions.
Participants, n	IPL group – 30 later ----56 eyes (28 participants);
Drop-outs, n (%)	IPL group - 2 participants; (6.67%)
Comparison	sham therapy
Participants, n	Control group – 30 later---42 eyes (21 participants)
Drop-outs, n (%)	9 participants (30%)

Primary outcomes	<p>Dry eye symptoms (OSDI, min= 0; max= 100; higher= worse); mean (SD):</p> <p>Baseline:</p> <p>I (n= 28)= 40.98 (7.29)</p> <p>C (n= 21)= 42.02 (6.57)</p> <p>Follow up</p> <p>I (n= 28)= 22.16 (6.08)</p> <p>C (n= 21)= 42.38 (6.60)</p> <p>Group difference; mean(95%CI)= NA; p< 0.001</p>
Reported adverse events	No adverse effects reported
Comments	Not clear if the means and standard deviations reported with participant or eye as unit of analysis. Because SD are similar to the studies reporting participants as unit of analysis, data was treated as such.
Risk of bias	Some concerns

Author [reference nr]	Yiqin Chen [11]
Year	2021
Country	China
Study design	RCT
Setting	Eye Hospital and School of Ophthalmology and Optometry, Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang, China
Recruitment	Patients were enrolled from April to November 2018 at the Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Hangzhou.
Population	<p>Gender n (%): Male: 34 (34%), Female: 66 (66%)</p> <p>Mean age (SD): 46.13 (15.14)</p> <p>Diagnosis: Meibomian gland dysfunction</p> <p>Severity of symptoms: not mentioned</p> <p>Duration of symptoms: not mentioned</p>
Inclusion criteria	<p>Age ≥ 18 years old, proportion of upper and lower meibomian gland dropout < 50%, the number of upper and lower glands that secrete clear liquid < 6, complete three times of treatment and follow up regularly.</p> <p>Exclusion: Various factors including history of ocular surgery, trauma, or lacrimal duct surgery, use of contact lenses in the last 2 weeks, long-term history of ocular medication, among others</p>
Follow up	Patients were followed for 3 months and were examined before treatment, at 1 month, and at 3 months after the last treatment.

Intervention	IPL+ Meibomian Gland Expression 3 sessions, 3 weeks apart
Participants, n	35 patients
Drop-outs, n (%)	1 (2.86%)
Comparison	Meibomian Gland Expression The study also had a group that received IPL only (not reported here).
Participants, n	32 patients
Drop-outs, n (%)	2 (6.25%)
Primary outcomes	Dry eye symptoms (OSDI, min= 0; max= 100; higher= worse); mean (SD): Baseline I (n= 35)= 28.19 (16.77) C (n= 32)= 23.38 (17.39) Follow up at 3 months after the last treatment I (n=)= 15.93 (14.60) C (n=)= 15.83 (13.37) Group difference; mean(95%CI)= NA
Reported adverse events	Mild pain and burning sensation during the IPL therapy, but no sustained skin injury occurred after the treatment. Overall, no complications were observed.
Comments	
Risk of bias	Some concerns

Author [reference nr]	Ally L. Xue [20]
Year	2020
Country	New Zealand
Study design	RCT
Setting	Department of Ophthalmology, New Zealand National Eye Centre, The University of Auckland, New Zealand
Recruitment	Participants were recruited prospectively from the community
Population	Gender n (%): 58 females (66.7%), 29 males (33.3%) Mean age (SD): 53 (16 years) Diagnosis: Meibomian gland dysfunction

<p>Inclusion criteria</p>	<p>Severity of symptoms: not specified</p> <p>Duration of symptoms: not specified</p> <p>Age 18 years or older with symptoms of dry eye disease (McMonnies dry eye questionnaire score ≥ 10 and/or Ocular Surface Disease Index score ≥ 13); Clinically significant signs of MGD(eyelid margin or mucocutaneous junction abnormalities, meibomian gland orifice capping, and/or decreased expressed meibum quality); No contact lens wear or use of systemic medications known to affect the eye; Non-pregnant; No history of major systemic, dermatologic, or ocular conditions; No ocular surgery or dermatologic treatments in the previous three months; No implants, tattoos, semi-permanent makeup, or pigmented lesions in the treatment area; No contraindications to IPL therapy, including the use of photosensitive medications.</p> <p>Exclusion: Not specified in the text</p>
<p>Follow up</p>	<p>Assessments were conducted on days 0, 15, 45, 75, and four weeks after treatment course completion on day 105.</p>
<p>Intervention</p> <p>Participants, n</p> <p>Drop-outs, n (%)</p>	<p>Intense Pulsed Light (IPL) therapy with four or five homogeneously sequenced light pulses on days 0, 15, 45, and 75. E-eye Intense Regulated Pulsed Light, E-Swin, France</p> <p>4 flashes group (n= 28)</p> <p>5 flashes group (n=29)</p> <p>NONE</p>
<p>Comparison</p> <p>Participants, n</p> <p>Drop-outs, n (%)</p>	<p>placebo treatment</p> <p>n= 30</p> <p>none</p>
<p>Primary outcomes</p>	<p>Dry eye symptoms (OSDI, min= 0; max= 100; higher= worse); mean (SD):</p> <p>Baseline</p> <p>I with 4 flashes (n= 28)= 28 (16)</p> <p>I with 5 flashes (n= 29)= 28 (20)</p> <p>C (n= 30)= 34 (16)</p> <p>Follow up four weeks after treatment course completion on day 105</p> <p>I with 4 flashes (n= 28)= 22 (18)</p> <p>I with 5 flashes (n= 29)= 21 (17)</p> <p>C (n= 30)= 31(22)</p> <p>Group difference; mean(95%CI)= NA for the comparison of interest</p>
<p>Reported adverse events</p>	<p>No adverse effects</p>
<p>Comments</p> <p>Risk of bias</p>	<p>Some concerns</p>

Author [reference nr]	Bei Rong (a) [17]
Year	2018
Country	China
Study design	Prospective, randomized, double-masked, controlled study
Setting	Departments of Ophthalmology and Dermatology, Peking University First Hospital, Beijing, China
Recruitment	Consecutive MGD patients treated at the Ophthalmology Department of Peking University First Hospital between March and July 2016.
Population	Gender n (%): 12 men (27%) and 32 women (73%) Mean age (SD): 46.3 (16.9) Diagnosis: Meibomian gland dysfunction (MGD) Severity of symptoms: Chronic, diffuse abnormality of the meibomian gland Duration of symptoms: Not stated
Inclusion criteria	Age above 18 years; Obstruction of MG orifices observed under slit lamp examination; Meibomian gland yielding secretion score (MGYSS) of lower eyelid of no more than 12; Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED) questionnaire score of at least 6 in both eyes; Fitzpatrick skin types 1–4 according to sun sensitivity and appearance of the skin Exclusion: Any intraocular inflammation, ocular surgery, or ocular trauma in the past 6 months; Ocular infection or allergy; Any eyelid structural abnormality; Any systemic diseases that may lead to dry eye disease; Tanning in the past 4 weeks; Skin cancer or pigmented lesion in the treatment zone; Pregnancy or lactation.
Follow up	Not stated, but the study involved three treatment sessions at 4-week intervals.
Intervention	Intense Pulsed Light (IPL) Meibomian Gland Expression, and artificial tears
Participants, n	IPL was applied directly on the eyelids using the M22 IPL system with optimal pulse technology, set to 14–16 J/cm ² , and a 560-nm filter. The eye was protected with a Jaeger lid plate during treatment. the study involved 44 patients with one eye randomly selected for IPL treatment and the other serving as a control.
Drop-outs, n (%)	Two patients quit the study for reasons not related to the study and were not included in the analysis. (4.55%)
Comparison	sham IPL treatment, Meibomian Gland Expression, and artificial tears three times a day, in both eyes.
Participants, n	the study involved 44 patients with one eye randomly selected for IPL treatment and the other serving as a control.
Drop-outs, n (%)	Two patients quit the study for reasons not related to the study and were not included in the analysis (4.55%)

Primary outcomes	<p>Dry eye symptoms (SPEED, min= 0; max= 28; higher= worse); mean (SD):</p> <p>Baseline</p> <p>I (n=42 eyes)= 17.4 (5.55)</p> <p>C (n= 42 eyes)=17.4 (5.55)</p> <p>Follow up, mean difference from baseline (SD; not clear if SD is that of the difference or of the mean):</p> <p>I (n= 42 eyes)= -10.1 (6.7)</p> <p>C (n= 42 eyes)= -10.0 (6.7)</p> <p>Group difference; mean(95%CI)= NA; p= 0.510</p>
Reported adverse events	Mild pain and burning during IPL treatment in five patients, mild redness of the eyelids in their study eyes, and one patient suffered partial eyelash loss. No irreversible eyelid skin injury occurred, and no intraocular inflammation, iris transillumination defects, or ocular surface or fundus injuries were observed.
Comments	Wrong unit of analysis: Intervention and control data is from the same patients because they had one intervention eye and one control eye. Same cohort as in the reference Rong (b) 2018.
Risk of bias	Some concerns

Author [reference nr]	Bei Rong (b) [23]
Year	2018
Country	China
Study design	Prospective, randomized, double-masked, controlled study
Setting	Department of Ophthalmology, Peking University First Hospital, Beijing, China
Recruitment	Patients were recruited from the Department of Ophthalmology of Peking University First Hospital between January 2016 and April 2017.
Population	<p>Gender n (%):10 men (35.7%), 18 women (64.3%)</p> <p>Mean age (SD): 42.17 years (17.62)</p> <p>Diagnosis: Meibomian Gland Dysfunction (MGD)</p> <p>Severity of symptoms: Not mentioned</p> <p>Duration of symptoms: Not mentioned</p>
Inclusion criteria	<p>Age above 18 years; Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED) questionnaire score of at least 6 for both eyes; Meibomian gland yielding secretion score (MGYSS) of no more than 12 for the lower eyelid; Fitzpatrick skin type 1–4;</p> <p>Exclusion: Intraocular inflammation, ocular surgery, or ocular trauma in the past 6 months; Ocular infection or allergy; Any eyelid structural abnormality; Any systemic diseases that may lead to dry eye disease; Tanning in the 4 weeks before enrollment; Skin cancer or pigmented lesion in the treatment zone; Pregnancy or lactation</p>

Follow up	9 months
Intervention	Intense Pulsed Light (IPL) Meibomian Gland Expression, and artificial tears
Participants, n	IPL was applied directly on the eyelids using the M22 IPL system with optimal pulse technology, set to 14–16 J/cm ² , and a 560-nm filter. The eye was protected with a Jaeger lid plate during treatment. 44
Drop-outs, n (%)	16 (36.36%) -28 patients completed the entire 9-month follow-up assessment and were included in the analysis.
Comparison	sham IPL treatment, Meibomian Gland Expression, and artificial tears
Participants, n	44
Drop-outs, n (%)	16 (36.36%)
Primary outcomes	Dry eye symptoms (SPEED, min= 0; max= 28; higher= worse); mean (SD): Baseline I (n= 42 eyes)= 16.82 (5.5) C (n= 42 eyes)=16.82(5.5) Follow up I (n= 28 eyes)= -10.04 C (n= 28 eyes)= -9.71 Group difference; mean(95%CI): NA
Reported adverse events	No serious adverse ocular and dermal effects were detected during the study.
Comments	28 patients completed the entire 9-month follow-up assessment and were included in the analysis.- long term continuation from RONG short Wrong unit of analysis: Intervention and control data is from the same patients because they had one intervention eye and one control eye. Same cohort as in the reference Rong (a) 2018.
Risk of bias	High

Author [reference nr]	Piyacomn [14]
Year	2020
Country	Thailand
Study design	Randomized, double-masked, sham-controlled clinical trial
Setting	Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand
Recruitment	Consecutively enrolled from the eye clinic, Department of Ophthalmology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand, from August 2018 to March 2019
Population	Gender n (%): Not stated

<p>Inclusion criteria</p>	<p>Mean age (SD): Not stated</p> <p>Diagnosis: Meibomian gland dysfunction (MGD)</p> <p>Severity of symptoms: Stages 1–4 of MGD</p> <p>Duration of symptoms: Not state</p> <p>Age between 18 and 80 years; Fitzpatrick skin types 1 to 5; Able and willing to comply with the treatment/follow-up schedule and requirements; Presence of meibomian glands on each lower eyelid’s meibography; Diagnosed at any stage of MGD in both eyes, according to the International Workshop on MGD</p> <p>Exclusion: Contact lens wearers within the past 1 month and throughout the study; Use of any antiglaucoma eye drops within the past 3 months and throughout the study period; Recent ocular or eyelid surgery, neuroparalysis in the planned treatment area, and subjects who have undergone refractive surgery within the past 6 months; IPL treatment and single-dose vectored thermal pulsation treatment or any equivalent treatments within the past 12 months; Current use of punctal plugs, presence of precancerous lesions, skin cancer, or pigmented lesions in the planned treatment area, uncontrolled infections or uncontrolled immunosuppressive diseases, diseases in the planned treatment area that could be stimulated by light, use of photosensitive medications and/or herbs such as isotretinoin or tetracycline, pregnancy and lactation, radiation therapy to the head or neck within the past year or planned radiation therapy throughout the study period, treatment with a chemotherapeutic agent within the past 8 weeks or planned chemotherapy throughout the study period, and declared legally blind in 1 eye</p>
<p>Follow up</p>	<p>3 months (also on day 0, day 15 and 6 months)</p>
<p>Intervention</p>	<p>Intense pulsed light (IPL) + artificial tears 4 times daily</p>
<p>Participants, n</p>	<p>IPL treatment was performed on days 0, 15, and 45. using the E.Eye (E-SWIN, Paris, France) device, applied below the inferior lid margin divided into 5 areas according to the company’s recommendations.</p>
<p>Drop-outs, n (%)</p>	<p>57</p> <p>2 (3.51%)</p>
<p>Comparison</p>	<p>sham IPL on days 0, 15, and 45 + artificial tears 4 times daily</p>
<p>Participants, n</p>	<p>57</p>
<p>Drop-outs, n (%)</p>	<p>7 (12.28%)</p>
<p>Primary outcomes</p>	<p>Dry eye symptoms (OSDI, min= 0; max= 100; higher= worse); mean (SD):</p> <p>Baseline</p> <p>I (n= 57) = 38.76 (21.11)</p> <p>C (n= 53) = 36.02 (21.28)</p> <p>Follow up at month 3</p> <p>I (n=57) = 25.04 (16.97)</p> <p>C (n= 53) = 29.12 (16.89)</p> <p>Group difference; mean(95%CI)= -3.91 (-11.11 to 3.28)</p>
<p>Reported adverse events</p>	<p>No adverse events occurred after IPL treatment</p>

Comments	
Risk of bias	Low

Author [reference nr]	Toyos [19]
Year	2022
Country	United States
Study design	Prospective, interventional, multi-site, parallel-group, two-arms, randomized, active-controlled with a 1:1 allocation ratio.
Setting	The study was conducted at three clinics in the USA: Dell Laser Consultants in Austin, Texas; Toyos Clinic in Nashville, Tennessee; Eye Institute of West Florida in Largo, Florida.
Recruitment	Patients were recruited between January 2018 and May 2019.
Population	<p>Gender n (%): In the control arm, there were 33 women (76.7%) and 10 men (23.3%). In the study arm, there were 22 women (56.4%) and 17 men (43.6%)</p> <p>Mean age [95% confidence interval]: control= 56.8 [52.9, 60.7]; Intervention= 54.3 years [49.8, 58.7]</p> <p>Diagnosis: Dry eye disease due to MGD (Meibomian Gland Dysfunction)</p> <p>Severity of symptoms: Moderate to severe symptoms of dry eye.</p> <p>Duration of symptoms: Not mentioned</p>
Inclusion criteria	<p>Adults aged 22 to 85 years with signs and symptoms of dry eye disease due to MGD; Tear break-up time (TBUT) \leq 7 seconds in the study eye; Meibomian gland secretion (MGS) \geq 12 in the study eye (evaluated based on Lane et al.'s scoring system); At least 5 non-atrophied meibomian glands in the lower eyelid of the study eye; Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire score \geq 23 (indicating moderate to severe symptoms of dry eye).</p> <p>Exclusion: Fitzpatrick skin type V or VI; Use of prescription eye drops within 7 days prior to recruitment (excluding artificial tears or glaucoma drops); Facial IPL treatment within the past 12 months; Any thermal treatment of the eyelids or meibomian gland expression within the past 6 months; Ocular surface and eyelid abnormalities, any systemic condition that may cause dry eye; Use of photosensitive drugs within the past 3 months; Pre-cancerous lesions, skin cancer, or pigmented lesions within the treatment area; Overexposure to the sun within the past 1 month; Ocular infections within the past 6 months; Uncontrolled infections or immunosuppressive diseases; Unwillingness or inability to abstain from the use of medications known to cause dryness.</p>
Follow up	4 weeks after the fourth treatment session
Intervention	IPL treatment followed by meibomian gland expression. Each patient underwent four treatment sessions, two weeks apart. IPL treatment was administered using a Lumenis M22 system with specific parameters. Treatment areas included the malar region and the peri-ocular area
Participants, n	45 patients
Drop-outs, n (%)	6 (13.33%)
Comparison	sham IPL followed by meibomian gland expression

Participants, n	43 patients
Drop-outs, n (%)	NONE
Primary outcomes	<p>Dry eye symptoms (OSDI, min= 0; max= 100; higher= worse); mean [95%CI]:</p> <p>Baseline</p> <p>I (n= 39)= 53.8 [47.1, 60.5]</p> <p>C (n= 43) = 60.2 [54.6, 65.9]</p> <p>Follow up</p> <p>I (n= 39) = 27.9 [21.5, 34.3]</p> <p>C (n= 43) = 34.3 [27.5, 41.1]</p> <p>Group difference; mean(95%CI)= NA, p= 0.9984</p>
Reported adverse events	not mentioned
Comments	
Risk of bias	High

Author [reference nr]	X. Yan et al.[21]
Year	2021
Country	China
Study design	Randomized Controlled Trial (RCT)
Setting	Multi-center study conducted in four sites in China
Recruitment	Subjects were recruited between November 2017 and April 2018
Population	<p>Gender n (%): women=92 (77%); men= 28 (23%)</p> <p>Mean age (SD): I= 42.46 years (14.2); C= 41.86 years (14.1)</p> <p>Diagnosis: meibomian gland dysfunction (MGD)</p> <p>Severity of symptoms: not mentioned</p> <p>Duration of symptoms: not mentioned</p>
Inclusion criteria	<p>Male or female subjects over the age of 18; Fitzpatrick skin types I-IV; Symptoms of Dry eye disease (SPEED score of at least six points); Bilateral evidence of meibomian gland obstruction; Bilateral TBUT shorter than 10 sec; Bilateral evidence of corneal punctate staining or corneal lesions on CFS examination.</p> <p>Exclusion: Contraindications to IPL; Recent or current dry eye management; Obvious scar or severe keratinization of the lid margin; Pregnant/lactating women; Subjects with ocular surface diseases (OSDs)</p>
Follow up	12 weeks after the baseline

Intervention	Intense pulsed light (IPL) therapy (with a M22 OPT system) followed by manual expression of the meibomian glands 3 times at the clinic, at 3-week intervals + artificial tears (Systane, Alcon, 5 mL) 3 times daily.
Participants, n	60
Drop-outs, n (%)	1 (1.67%)
Comparison	Warm compress therapy followed by manual expression of the meibomian glands 3 times at the clinic, at 3-week intervals + artificial tears (Systane, Alcon, 5 mL) 3 times daily
Participants, n	60
Drop-outs, n (%)	5 (8.33%)
Primary outcomes	<p>Dry eye symptoms (SPEED, min= 0; max= 28; higher= worse); mean (SD):</p> <p>Baseline</p> <p>I (n= 60)= 15.2 (4.7)</p> <p>C (n= 60)= 14.1 (4.9)</p> <p>Follow up</p> <p>I (n= 59)= 9.2 (4.8)</p> <p>C (n= 55)= 10.7 (4.7)</p> <p>Group difference; mean(95%CI)= NA; p=0.08</p>
Reported adverse events	<p>No adverse events related to the device or the procedure.</p> <p>In the control group, one patient developed lower eyelid edema during the study and had to stop participation in the study.</p>
Comments	
Risk of bias	Some concerns

Author [reference nr]	Song [18]
Year	2022
Country	China (with participation from the United Kingdom)
Study design	Randomized, single-masked, sham-controlled study
Setting	He Eye Specialist Hospital, Shenyang, China
Recruitment	Consecutive subjects recruited from He Eye Specialist Hospital, Shenyang outpatient department between January 2019 to January 2020.
Population	<p>Gender n (%): not specified</p> <p>Mean age (SD): IPL group: 28.16 (3.59) years; Sham group: 28.07 (3.71) years</p> <p>Diagnosis: Dry eye disease (DED) due to meibomian gland dysfunction (MGD)</p> <p>Severity of symptoms: Not stated</p>

Inclusion criteria	<p>Duration of symptoms: Not stated</p> <p>Age ≥ 18 years; Fitzpatrick skin types 1 to 4; Willing to comply with treatment/follow-up schedule; Diagnosis of Dry eye disease based on ocular symptoms, NITBUT ≤5 sec, fluorescein staining score ≥1, visualization of meibomian glands, bilateral diagnosis of any stage of MGD.</p> <p>Exclusion: Excluded: Fitzpatrick skin type 5, eyelid structural abnormality, intraocular inflammation, recent ocular surgery or trauma, ocular infection or allergy, certain systemic diseases or medications, pterygium, corneal neovascularization, glaucoma, rheumatic immune systemic diseases, history of herpes zoster infection, skin cancer, pregnancy or breastfeeding, fluorescein allergy, contact lens wear</p>
Follow up	3 months
Intervention	IPL treatment + artificial tears
Participants, n	IPL with 12 homogeneously spaced pulsed light to both eyes (with a M22 system), utilizing the Toyos protocol, administered at 3-week intervals (day-0, day-21, day-42) 53
Drop-outs, n (%)	8 (15.09%)
Comparison	Sham treatment + artificial tears
Participants, n	53
Drop-outs, n (%)	12
Primary outcomes	<p>Dry eye symptoms (OSDI, min= 0; max= 100; higher= worse); mean (SD):</p> <p>Baseline</p> <p>I (n= 45)= 35.40 (9.39)</p> <p>C (n= 41)= 34.38 (9.57)</p> <p>Follow up</p> <p>I (n= 45)= 19.02 (6.7)</p> <p>C (n= 41)= 35.13 (9.41)</p> <p>Group difference; mean (95%CI)= NA; F =169.557; p< 0.001-15.93</p>
Reported adverse events	0 significant changes or adverse effects observed
Comments	
Risk of bias	Some concerns

Author [reference nr]	Li [13]
Year	2023
Country	China

Study design	Randomized controlled study
Setting	Dry Eye Clinic, Department of Ophthalmology, He Eye Specialist Hospital, Shenyang, China
Recruitment	Participants diagnosed with dry eye were recruited from January to October 2021 at the Dry Eye Clinic.
Population	<p>Gender n (%):IPL= 28 Females (56%); CONTROL= 27 Females (54%)</p> <p>Mean age (SD): IPL: 29.88 (4.68) years, Control: 28.52 (3.77) years</p> <p>Diagnosis: Dry eye disease (DED), specifically evaporative dry eye (EDE)</p> <p>Severity of symptoms: mild to severe</p> <p>Duration of symptoms: not mentioned</p>
Inclusion criteria	<p>Age <18 years; Fitzpatrick skin types I–IV; Capable and willing to comply with treatment and follow-up obligations; Determination of severe Dry eye disease based on: Ocular Surface Disease Index (OSDI; a score of 33 indicates severe Dry eye disease), Noninvasive tear film breakup time (NITBUT) of <5 sec, Corneal conjunctival staining (CS) score of <3 points according to the Asian Dry Eye Consensus.</p> <p>Exclusion: Existing ocular trauma, infectious diseases, and recent surgical history; Skin defects, pigmentation, moles, scars in the treatment area, and skin cancer; Autoimmune diseases and skin allergies; Pregnancy or breastfeeding; Fitzpatrick skin types V or VI.</p>
Follow up	84 days (D0, D21, D42, D84)
Intervention	IPL therapy. IPL sessions were administered on D0, D21, and D42 with a M22 system (Lumenis, Yokneam, Israel) with a xenon lamp emitting light with a wavelength ranging from 515 to 1200 nm.
Participants, n	(a second group, not used in this review, received IPL with heated eye mask (HEM)). 50 eyes
Drop-outs, n (%)	
Comparison	control group (no treatment)
Participants, n	50 eyes
Drop-outs, n (%)	
Primary outcomes	<p>Dry eye symptoms (OSDI, min= 0; max= 100; higher= worse); mean (SD):</p> <p>Baseline</p> <p>I (n= 50)= 32.30</p> <p>C (n= 50)= 33.42</p> <p>Follow up at day 42</p> <p>I (n= 50)= 27.16 (3.90)</p> <p>C (n= 50)= 35.04 (8.84)</p> <p>Follow up at day 84</p> <p>I (n= 50)= 22.56 (4.60)</p>

	C (n= 50)= 36.08 (7.83) Group difference; mean(95%CI)= NA
Reported adverse events	Not mentioned
Comments	
Risk of bias	Some concerns

Author [reference nr]	Craig [12]
Year	2015
Country	New Zealand
Study design	Prospective, double-masked, placebo-controlled, paired-eye study
Setting	Ocular Surface Laboratory, Department of Ophthalmology, New Zealand National Eye Centre, University of Auckland, Auckland, New Zealand
Recruitment	Not mentioned
Population	Gender n (%): 20 female participants (no mention of male participants) Mean age (SD): 45 (15) years Diagnosis: Meibomian Gland Dysfunction (MGD) Severity of symptoms: Mild to moderate Duration of symptoms: Not mentioned
Inclusion criteria	Participants with mild to moderate clinical signs of Meibomian Gland Dysfunction (MGD). Exclusion: Individuals for whom light therapy was contraindicated; Those who had received clinical skin treatments within the prior 2 months; Individuals with implants beneath the treatment area; Those with tattoos, semipermanent makeup, or pigmented lesions in the treatment area; Contact lens wearers within 48 hours of commencing the study or during the study.
Follow up	45 days
Intervention	Intense pulsed light (IPL) applied to the periocular area, during three separate treatment sessions on Day (D) 1, D15, and D45, using a third-generation IPL device designed specifically for periocular application with multiple homogenously sculpted light pulses (E-Eye; E-SWIN, Paris, France)
Participants, n	28 participants
Drop-outs, n (%)	none
Comparison	Comparison between treated eyes and control eyes (sham)
Participants, n	28 participants
Drop-outs, n (%)	none
Primary outcomes	Dry eye symptoms (SPEED, min= 0; max= 28; higher= worse); mean (SD):

	<p>At follow-up on day 45</p> <p>I (n= 28 eyes)= 8.5 (NA)</p> <p>C (n= 28 eyes)= 8.5 (NA)</p> <p>Group difference; mean(95%CI)= NA; "no significant differences between the treated and control eye SPEED scores at any visit."</p>
Reported adverse events	Not mentioned
Comments	Excluded from meta-analysis for wrong unit of analysis
Risk of bias	Some concerns

Author [reference nr]	Arita [9]
Year	2019
Country	Japan
Study design	Prospective, randomized controlled study
Setting	Conducted at Itoh Clinic, Saitama, Japan
Recruitment	Patients with refractory MGD attending Itoh Clinic were enrolled
Population	<p>Gender n (%): I= female 9 (41%) male 13 (59%); C= female 8 (40%) male 12 (60%)</p> <p>Mean age (SD): 61.0 (18.0)</p> <p>Diagnosis: Refractory meibomian gland dysfunction (MGD)</p> <p>Severity of symptoms: Refractory MGD, failed to respond over a period of at least 2 years to at least three types of conventional therapy.</p> <p>Duration of symptoms: Not stated</p>
Inclusion criteria	<p>Age of at least 20 years; Diagnosis of MGD according to Japanese MGD diagnostic criteria; Fitzpatrick skin type of 1–4; Refractory MGD as defined by the failure to respond over a period of at least 2 years to at least three types of conventional therapy.</p> <p>Exclusion: Not stated</p>
Follow up	24 weeks after treatment onset (data also available for 32 weeks)
Intervention	Combination of intense pulsed light (IPL) and meibomian gland expression (MGX). IPL therapy was administered as a series of eight treatment sessions at 3-week intervals. using the M22 IPL machine (Lumenis, Yokneam, Israel) with a range of 11–14 J/cm ² . MGX was performed using an Arita Meibomian Gland Compressor (Katena, Denville, NJ).
Participants, n	22
Drop-outs, n (%)	None
Comparison	Meibomian gland expression alone
Participants, n	23 patients

Drop-outs, n (%)	3 (13.04%)
Primary outcomes	<p>Dry eye symptoms (SPEED, min= 0; max= 28; higher= worse); mean (SD):</p> <p>I Baseline</p> <p>I (n= 22)= 14.7 (3.4)</p> <p>C (n= 20)= 12.7 (4.8)</p> <p>Follow up</p> <p>(n= 22)= 5,9 (6.0)</p> <p>C (n= 20)= 9.1(3.8)</p> <p>Group difference; mean(95%CI)= NA; p= 0.24</p>
Reported adverse events	No adverse events were reported
Comments	
Risk of bias	Some concerns

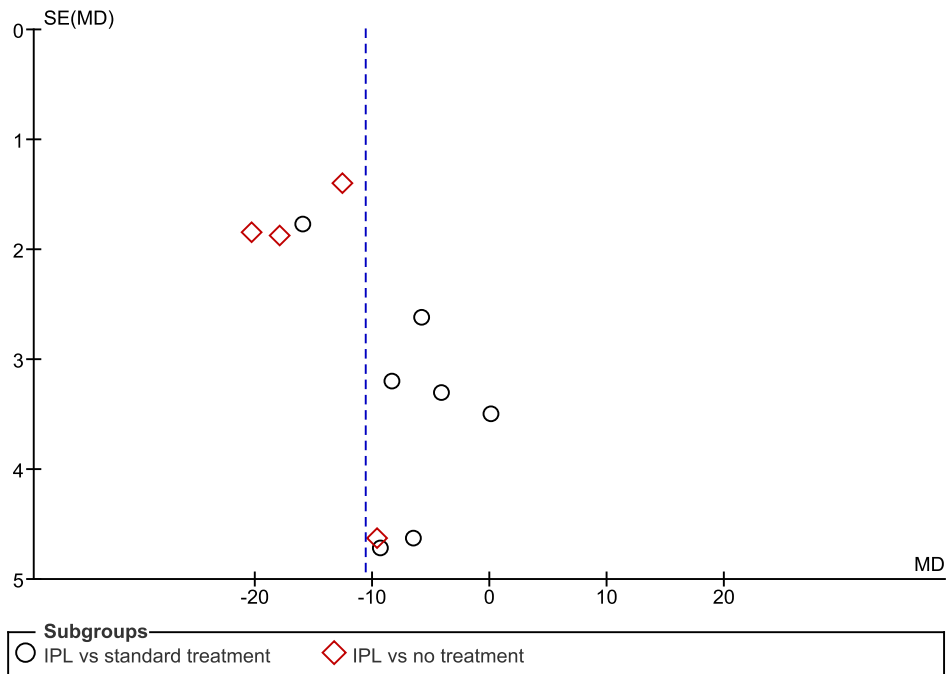
Author [reference nr]	Zarei-Ghanavati [22]
Year	2022
Country	Iran
Study design	Randomized controlled trial
Setting	University hospital tertiary referral center
Recruitment	Participants were enrolled based on clinical diagnosis and met eligibility criteria.
Population	<p>Gender n (%): Males: 31 (31%), Females: 69 (69%)</p> <p>Mean age (SD): 44 (15)</p> <p>Diagnosis: Meibomian gland dysfunction (MGD)</p> <p>Severity of symptoms: Mild, moderate, and severe MGD</p> <p>Duration of symptoms: Not mentioned</p>
Inclusion criteria	<p>Symptomatic patients with a clinical diagnosis of mild, moderate, and severe Meibomian Gland Dysfunction (MGD); Patients who did not receive any dry eye treatment for at least one month; Participants aged 18 or older; Participants with clinically significant signs of MGD; Participants with signs and symptoms of dry eye disease, including reporting symptoms of ocular surface discomfort and an Ocular Surface Disease Index (OSDI) score ≥ 13; Participants with a fluorescein tear break-up time (FTBUT) < 10 seconds.</p> <p>Exclusion: Patients with active ocular infection or disease other than dry eye; Patients with a history of ophthalmic surgery; Patients who used contact lenses within 3 months of or during the study; Patients with any systemic disease</p>

	including diabetes and autoimmune disease; Patients using systemic, photosensitizing, or ocular medications except unpreserved lubricants one month before and during the study; Patients with contraindications to IPL therapy, including skin tattoos or cosmetic procedures in the treatment area, lactation, pregnancy, and dark skin type (Fitzpatrick skin type VI).
Follow up	Day 75 (data also available for Day 15 and 45)
Intervention	Three sessions on day 0, 15 and 45, of in-office IPL therapy using the E-eye IPL machine, with five sequential, overlapping IPL flashes applied to the inferior and temporal preocular area. IPL therapy was combined with conventional home-based therapy
Participants, n	50
Drop-outs, n (%)	none
Comparison	Conventional home care
Participants, n	50
Drop-outs, n (%)	3 (6%)
Primary outcomes	Dry eye symptoms (OSDI, min= 0; max= 100; higher= worse); mean (SD): Baseline I (n= 50)= 41.3 C (n= 47)=43.7 Follow up at day 75 I (n= 50)= 14.8 (11.6) C (n= 47)= 20.6 (14.0) Group difference; mean(95%CI)= NA; p(ANOVA treatment x time)=0.071
Reported adverse events	No significant adverse events were reported
Comments	
Risk of bias	Some concerns

Author [reference nr]	Chen [10]
Year	2023
Country	China
Study design	Prospective, randomized, controlled trial
Setting	He Eye Specialist Hospital, Shenyang, China
Recruitment	Participants were recruited at the Department of Ophthalmology, He Eye Specialist Hospital, Shenyang, China.
Population	Gender n (%): I= 11 (52%) female; C= 9 (50%) female

Inclusion criteria	<p>Mean age (SD): I= 32.23 (7.29) years ; C=32.26 (6.67) years</p> <p>Diagnosis: Participants diagnosed with dry eye disease (DED)</p> <p>Severity of symptoms: severe evaporative dry eye (EDE)</p> <p>Duration of symptoms: Not mentioned</p> <p>Age ≥ 18 years; Fitzpatrick skin types I–IV; Able and willing to comply with treatment and follow-up schedule; Bilateral diagnosis at any stages of meibomian gland dysfunction (MGD); Bilateral signs and symptoms of dry eye disease</p> <p>Exclusion: Existing ocular trauma, infectious diseases, recent surgical history; Skin defects, pigmentation, moles, scars in the treatment area, skin cancer; Autoimmune diseases, skin allergies; Pregnancy or lactation; Fitzpatrick skin type IV and V; Patients with corneal refractive surgery such as laser-assisted in situ keratomileusis (LASIK).</p>
Follow up	28 days
Intervention	Intense pulsed light (IPL) therapy for 2 sessions 2 weeks apart (using a M22 IPL system by Lumenis Ltd.)
Participants, n	22 participants (44 eyes)
Drop-outs, n (%)	none
Comparison	IPL sham therapy
Participants, n	22 participants (44 eyes)
Drop-outs, n (%)	none
Primary outcomes	<p>Dry eye symptoms (OSDI, min= 0; max= 100; higher= worse); mean (SD):</p> <p>Baseline</p> <p>I (n= not clearly reported)= 42.97 (8.78)</p> <p>C (n= not clearly reported)= 42.36 (7.10)</p> <p>Follow up</p> <p>I (n= not clearly reported)= 24.77 (4.68)</p> <p>C (n= not clearly reported)= 42.61 (7.49)</p> <p>Group difference; mean(95%CI)= NA for the comparison of interest</p>
Reported adverse events	No systemic adverse events were observed during the study, although rare cases of eye irritation, conjunctival hyperemia, eye pain, and sensitivity or fragility of the skin around the eye were reported.
Comments	Not clear if the means and standard deviations reported with participant or eye as unit of analysis. Because SD are similar to the studies reporting participants as unit of analysis, data was treated as such.
Risk of bias	Some concerns

Bilaga 5 – Trattediagram / Funnelplot



Figur: Trattediagrammet visar hur studiernas effektstorlek (medelvärde; MD) relaterar till studiestorlek i form av standardfel; SE(MD)/ The funnelplot is a scatterplot of treatment effect (mean difference; MD) against a measure of study precision.

Centrum för hälsoekonomi, informatik och sjukvårdsforskning består av Nationellt centrum för suicidforskning och prevention (NASP), Stockholm centrum för hälsoekonomi (StoCHE) och HTA Region Stockholm. CHIS är en universitetsjukvårdsenhet, vilket bland annat innebär att vi bedriver forskning av hög nationell och internationell kvalitet, bedriver utbildning av hög kvalitet samt bidrar till en evidensbaserad hälso- och sjukvård genom att överföra våra egna forskningsresultat till praktisk vård och fortlöpande utvärdera etablerade och nya metoder.