

利非斯特治疗干眼症有效性与安全性的 Meta 分析

李玲, 杨明, 李雪峰, 刘福

引用: 李玲, 杨明, 李雪峰, 等. 利非斯特治疗干眼症有效性与安全性的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2020;20(10):1769-1774

作者单位: (637000) 中国四川省南充市, 川北医学院附属医院药剂科

作者简介: 李玲, 毕业于中国药科大学, 大学本科, 初级药师, 研究方向: 临床药学研究。

通讯作者: 刘福, 毕业于四川大学, 大学本科, 主任药师, 主任, 研究方向: 临床药学研究. ncl91@163.com

收稿日期: 2019-12-30 修回日期: 2020-09-08

摘要

目的: 系统评价利非斯特治疗干眼症有效性与安全性, 为干眼症的药物治疗提供选择依据。

方法: 计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase 和 The Cochrane Library 数据库, 收集利非斯特相关临床研究, 检索时限从建库至 2019-03。根据制定的纳入标准、排除标准对收集的文献进行严格筛选, 采用 Cochrane 协作网偏倚风险评估工具对纳入的研究进行质量评价, 使用 Rev Man5.3 软件对疗效和安全性指标进行 Meta 分析。

结果: 本研究共纳入 5 项符合纳入标准的随机对照研究, 合计样本量 2465 例。Meta 分析结果显示: 与安慰剂比较, 在 84d 的治疗后, 角膜染色评分 (CSS) 变化 [$MD = -0.17, 95\% CI (-0.29, -0.05), P = 0.006$], 眼干燥评分 (EDS) 变化 [$MD = -7.95, 95\% CI (-11.96, -3.93), P = 0.0001$], 差异均有统计学意义。提示利非斯特滴眼液治疗干眼症的疗效优于安慰剂。安全性方面, 严重不良反应发生率 [$OR = 0.95, 95\% CI (0.50, 1.81), P = 0.88$], 差异无统计学意义; 常见不良反应方面, 在滴眼部位不适、滴眼部位反应及味觉障碍等不良反应的发生率利非斯特组高于安慰剂组 ($P < 0.05$)。

结论: 利非斯特治疗干眼症疗效确切, 安全性较好。

关键词: 利非斯特; 干眼症; 治疗效果; 安全; Meta 分析

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.10.23

Efficacy and safety of lifitegrast in the treatment of dry eye disease: a Meta-analysis

Ling Li, Ming Yang, Xue-Feng Li, Fu Liu

Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Fu Liu. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. ncl91@163.com

Received: 2019-12-30 Accepted: 2020-09-08

Abstract

• **AIM:** To systematically evaluate the efficacy and safety of lifitegrast in the treatment of dry eye disease, and to provide the basis for the selection of drug treatment for dry eye disease.

• **METHODS:** Randomized controlled trials about lifitegrast in the treatment of dry eye disease were searched in CNKI, VIP, CBM, PubMed, Embase and The Cochrane Library databases from inception to March 2019. The collected literatures were strictly screened according to the established inclusion and exclusion criteria, and the Cochrane collaborative network bias risk assessment tool was used to evaluate the quality of the included studies, RevMan 5.3 software was used for meta-analysis of efficacy and safety indicators.

• **RESULTS:** A total of 5 randomized controlled trials that met the inclusion criteria were included in this study, with a total sample size of 2465 participants. According to the result of Meta-analysis: compared with placebo, after 84d of treatment, the score of corneal staining (CSS) [$MD = -0.17, 95\% CI (-0.29, -0.05), P = 0.006$], the score of eye dryness (EDS) [$MD = -7.95, 95\% CI (-11.96, -3.93), P = 0.0001$], all the differences were statistically significant. It showed that lifitegrast eye drops had better effect than placebo in the treatment of dry eye disease. In terms of safety, the incidence of severe adverse reactions [$OR = 0.95, 95\% CI (0.50, 1.81), P = 0.88$]; in terms of common adverse reactions, the incidence of adverse reactions such as instillation site irritation, instillation site reaction and dysgeusia were higher than that of placebo ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Lifitegrast is effective and safe in the treatment of dry eye disease.

• **KEYWORDS:** lifitegrast; dry eye disease; treatment outcome; safety; Meta-analysis

Citation: Li L, Yang M, Li XF, et al. Efficacy and safety of lifitegrast in the treatment of dry eye disease: a Meta-analysis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(10):1769-1774

0 引言

干眼症 (dry eye disease), 又称角结膜干燥症, 是一种多因素的泪液和眼表疾病, 随着年龄的增长, 患病率也在增加^[1]。它在世界各地的患病率 5%~34%^[2]。症状因患者而异包括眼干、刺激、灼烧、异物感觉和波动的视觉障碍。除慢性眼部不适外, 干眼病可明显损害视力相关的质量生活, 如读书、开车、在电脑显示器前工作, 以及从事专业工作^[3-4]。虽然病因尚未完全阐明, 但其可能的发病机制包括泪膜的高渗和眼表及泪腺的炎症^[5]。尽管有一些

方法可以缓解这些症状比如局部使用糖皮质激素,但长期使用可引起眼内压升高、白内障等不良反应^[6]。5.0%利非斯特滴眼液于2016-07-11获得美国FDA批准上市,成为首个治疗干眼症症状和体征的新药^[7]。利非斯特是一种新型小分子整合素抑制药,可与整合素的淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)结合,阻断LFA-1与同源配体细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的相互作用,抑制T细胞黏附、迁移、活化,以及细胞因子的释放从而减少T细胞的增殖达到抗炎的作用^[8-9]。目前,利非斯特滴眼液用于干眼症的治疗尚未有较为全面的系统评价,故本研究收集利非斯特滴眼液治疗干眼症的相关临床随机对照试验方面的文献,并采用Meta分析的研究方法对所纳入研究进行系统评价,为临床合理应用提供循证参考。

1 资料和方法

1.1 资料

1.1.1 研究类型 国内外利非斯特治疗干眼症的临床随机对照试验(RCT):(1)严格采用盲法;(2)一般资料完整,研究组患者基线可比。

1.1.2 研究对象 纳入标准:双侧干眼症病史的患者,眼睛结膜发红,角膜荧光素染色评分2.0分,年龄 ≥ 18 岁,其种族、国籍和性别不限。

1.1.3 干预措施 研究组采用5.0%利非斯特滴眼液;对照组采用安慰剂治疗。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括:角膜染色评分(CSS)变化、眼干燥评分(EDS)变化;安全性指标:严重不良反应、常见不良反应。

1.1.5 排除标准 (1)非中、英文文献;(2)重复发表、数据相同的文献;(3)无法提取结局指标的文献。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase和The Cochrane Library数据库,同时手工检索临床试验注册网(ClinicalTrials.gov),收集关于利非斯特滴眼液治疗干眼症患者疗效及安全性的临床随机对照试验,检索时限从建库至2019-03。追溯纳入文献的参考文献,提高纳入文献的查全率。中文检索词包括“利非斯特”、“滴眼液”、“干眼症”、“随机试验”、“对照试验”等;英文检索词“lifitegrast”、“eye drops”、“dry eye disease”、“randomized controlled trial”、“randomized”、“controlled”、“trial”,采用主题词和自由词结合组成检索策略。

1.2.2 文献筛选及资料提取 数据由两位研究员独立完成,根据纳入与排除标准通过EndNote X7去重,阅读文章标题及摘要,纳入符合标准的文献。通过已制定的标准的数据抽取表独立收集数据,需要收集的数据资料包括:纳入研究(第一作者、出版年份),NCT编号,干预措施、样本例数、性别及比例、年龄、基线评分、疗程和结局指标。原始文献无法提取数据,将联系作者以获取数据信息,仍无法获取将会排除。如遇分歧,交由第3名研究员协助判断。

1.2.3 纳入研究的偏倚风险评价 由两位研究员按照Cochran协作网推荐的手册,针对RCT偏倚风险评估工具的具体内容评价纳入研究的偏倚风险程度,包括:(1)随机序列生成情况;(2)采用盲法情况;(3)分配方案隐藏情况;(4)结果数据不完整情况;(5)选择性报道结果情况;

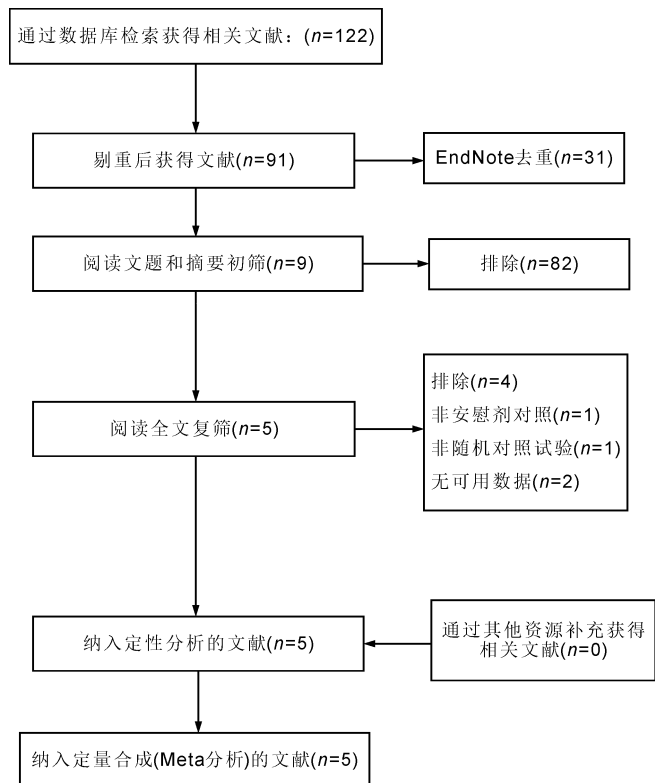


图1 检索流程图。

(6)是否进行意向性(ITT)分析。

统计学分析:采用Cochrane协作网推荐的Rev Man 5.3软件进行Meta分析。采用Q检验进行异质性检验,采用 I^2 定量描述异质性的程度,连续性变量的效应值指标采用均数差(MD)和95%置信区间(CI),二分类变量的效应值指标采用比值比(OR)及95%置信区间(CI)。若研究结果 $P>0.10$ 或 $I^2\leq 50\%$,表示研究间异质性较小,选择固定效应模型(fixed effect model)分析;若 $P\leq 0.10$ 或 $I^2> 50\%$,则首先分析异质性产生的原因,若异质性仍明显,则选择随机效应模型(random effect model)分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 根据检索策略,初步检索共获得122篇相关文献,通过EndNote去重后共获得91篇。阅读标题及摘要后,排除动物实验、综述、病例报道、会议报道、重复发表的文献等,对剩下的9篇文献进行全文阅读,排除4篇不符合纳入标准的文献,最终纳入定量Meta分析文献5篇^[10-14]。检索流程见图1。

2.2 文献基本特征 本研究共筛选出5篇文献^[10-14],合计2465例患者。纳入文献采用统一制定的纳入研究数据提取表收集资料,将基本信息资料进行汇总,发表年份为2012/2017年。患者均来自美国不同实验中心,种族均为白人、亚洲人、黑人及其他种族,样本具代表性,干预措施均为利非斯特与安慰剂比较,基线相当,疗程相同,结局指标基本相同,可靠性强,见表1。

2.3 纳入研究 偏倚风险评价结果对文献进行系统的质量评价,随机方法均是计算机生成^[10-14],5项研究^[10-14]均通过中心分配进行分配隐藏,5项研究^[10-14]均对患者、试验人员、结局评估者施盲,数据完整性、选择性报告均为低风险,总体研究质量较高,可靠性强,见图2、3。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 角膜染色评分 纳入的研究中共有4篇文献^[11-14]

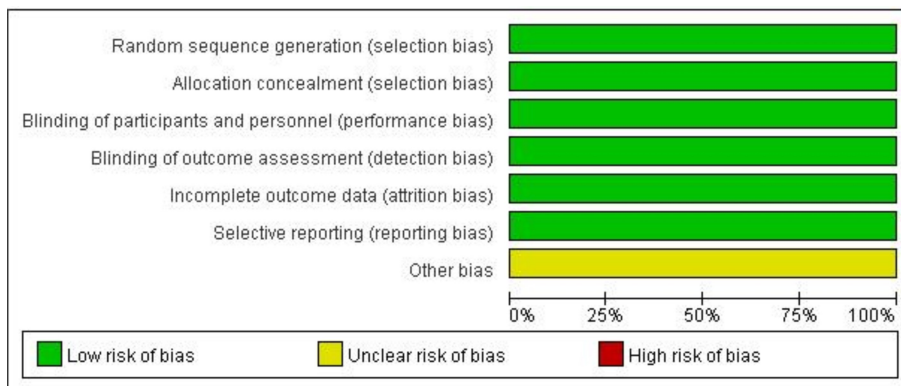


图2 偏倚风险条图。

表1 纳入文献的基本信息表

纳入研究	NCT 编号	干预措施	例数	女性(例,%)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	CSS($\bar{x}\pm s$,分)	EDS($\bar{x}\pm s$,分)	疗程(wk)	结局指标
Semba 等 2012 ^[10]	00926185	5.0%LIF bid	58	47(81.0)	62.3±12.2	1.77±0.52	51.58±24.69	12	①②③④
		安慰剂	58	45(77.6)	60.4±12.9	1.65±0.51	51.81±23.55		
Sheppard 等 2014 ^[11]	01421498	5.0%LIF bid	293	229(78.2)	60.2±12.2	1.84±0.60	40.18±28.65	12	①②③④
		安慰剂	295	217(73.6)	61.1±11.8	1.81±0.60	41.62±29.69		
Tauber 等 2015 ^[12]	01743729	5.0%LIF bid	358	285(79.6)	58.7±13.9	2.39±0.76	69.68±16.95	12	①②③④
		安慰剂	360	265(73.6)	58.9±14.3	2.40±0.72	69.22±16.76		
Donnenfeld 等 2016 ^[13]	01636206	5.0%LIF bid	221	165(74.7)	58.8±12.4	—	—	12	③④
		安慰剂	111	85(76.6)	61.0±13.2	—	—		
Holland 等 2016 ^[14]	02284516	5.0%LIF bid	355	268(75.5)	58.8±14.1	2.46±0.74	68.3±16.88	12	①②③④
		安慰剂	356	269(75.6)	58.6±14.8	2.46±0.68	69.0±17.08		

注:LIF:利非斯特;bid:每日2次;CSS:角膜染色评分;EDS:眼干燥评分;①:CSS变化;②:EDS变化;③:严重不良反应;④:常见不良反应。

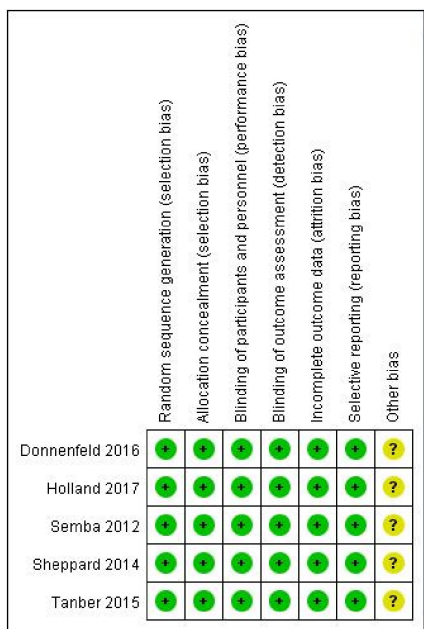


图3 偏倚风险总结图。

提供了利非斯特与安慰剂对照后 CSS 变化情况,经异质性检验提示: $I^2=57%$,异质性较大,故用随机效应模型进行分析,Meta 分析结果显示:经利非斯特治疗 [$MD=-0.17$, $95\%CI(-0.29,-0.05)$, $P=0.006$],提示在 CSS 评分减少情况下,随着用药时间的增加,利非斯特疗效显著优于安慰剂,见图 4。

2.4.2 眼干燥评分 有 4 项研究^[12-15] 提供了利非斯特与安慰剂眼干燥评分(EDS)变化情况。经异质性检验提示:

$I^2=59%$,异质性较大,故用随机效应模型,利非斯特与安慰剂在 84d 后 [$MD=-7.95$, $95\%CI(-11.96,-3.93)$, $P=0.0001$],提示在 EDS 减分情况下,随着治疗时间的增加利非斯特效果优于安慰剂,差异具有统计学意义,见图 5。

2.4.3 安全性

2.4.3.1 严重不良反应 5 篇文献均报道了严重不良反应。Meta 分析结果显示:利非斯特组严重不良反应发生率与安慰剂组相当(1.63% vs 1.44%),差异无统计学意义 [$OR=0.95$, $95\%CI(0.50,1.81)$, $P=0.88$],见图 6。

2.4.3.2 常见不良反应 5 篇文献均报道了常见不良反应,其中滴眼部位不适、滴眼部位反应及味觉障碍等不良反应的发生率利非斯特组高于安慰剂组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。各不良反应森林图见图 7~10,汇总分析见表 2。

2.4.4 敏感性分析 因疗效指标 CSS 评分 $I^2>50%$,因此进行敏感性分析,结果发现在剔除 Tauber 2015^[12] 研究后异质性 $I^2=0$,因此采用固定效应模型,结果显示: [$MD=-0.22$, $95\%CI(-0.31,-0.13)$, $P<0.00001$],利非斯特疗效显著优于安慰剂。提示造成异质性较大的原因为该研究,结果显示处理前后的结果未发生较大的变化,提示敏感性低,结果的稳定性高,见图 11。

对疗效指标 EDS 进行敏感性分析,结果发现在剔除 Tauber 2015^[12] 研究后异质性 $I^2=0$,因此采用固定效应模型,结果显示: [$MD=-5.99$, $95\%CI(-8.99,-2.99)$, $P<0.0001$],提示利非斯特疗效显著优于安慰剂。造成异质性较大的原因为该研究,结果未发生较大的变化,提示敏感性低,稳定性高,见图 12。

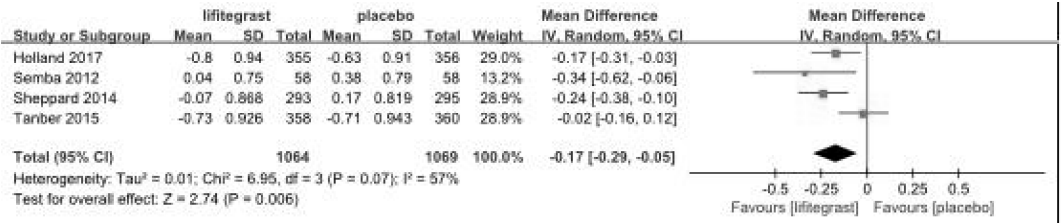


图4 CSS评分变化情况森林图。

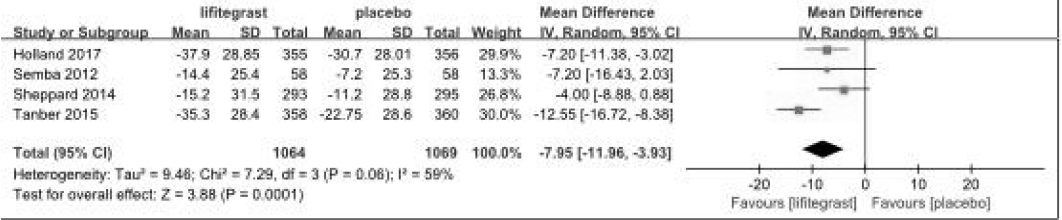


图5 EDS评分变化情况森林图。

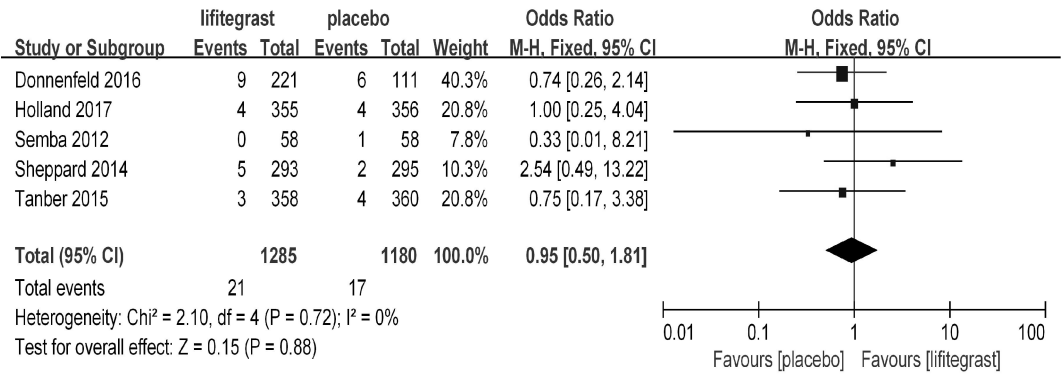


图6 严重不良反应比较的森林图。

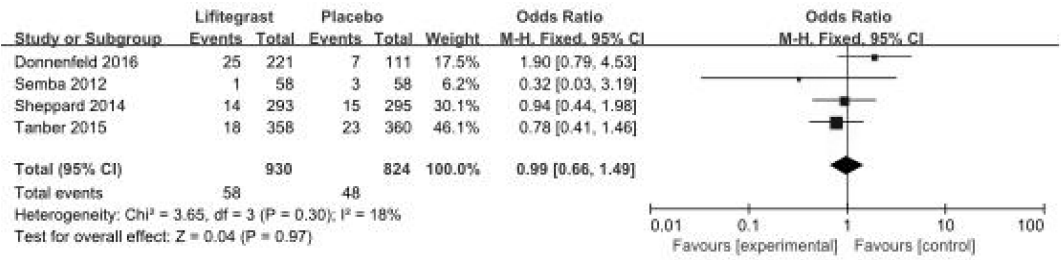


图7 视力敏锐度减退不良反应比较森林图。

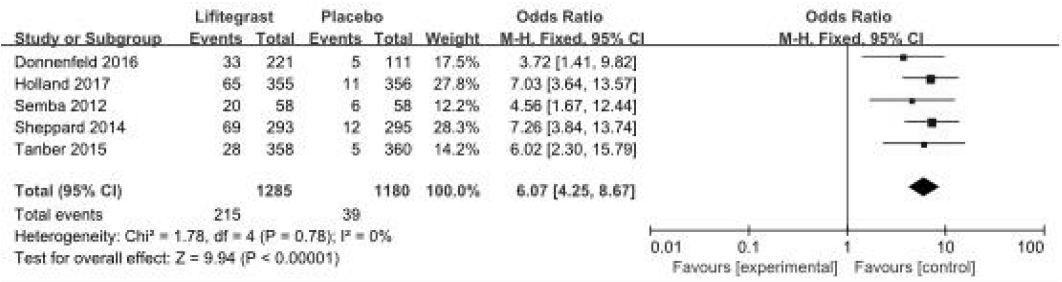


图8 滴眼部位不适不良反应比较森林图。

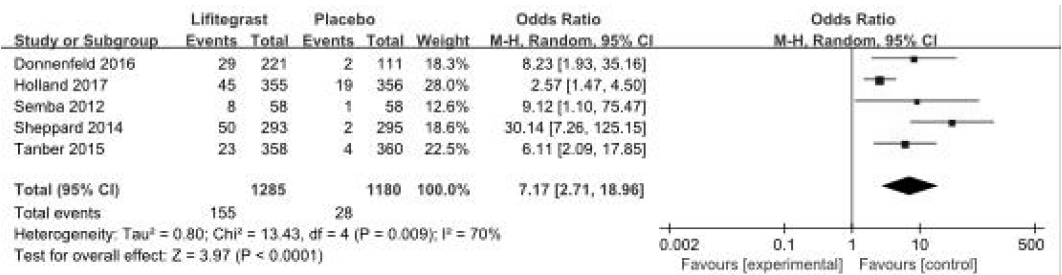


图9 滴眼部位反应不良反应比较森林图。

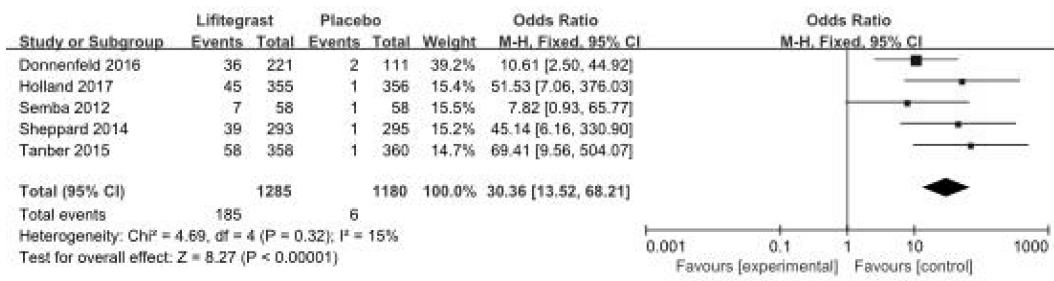


图 10 味觉障碍不良反应比较森林图。

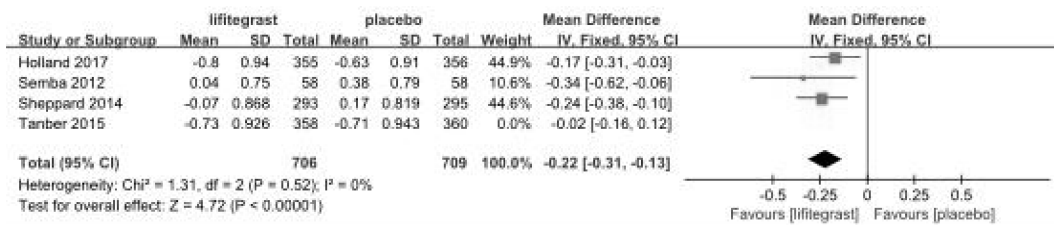


图 11 CSS 敏感性分析结果森林图。

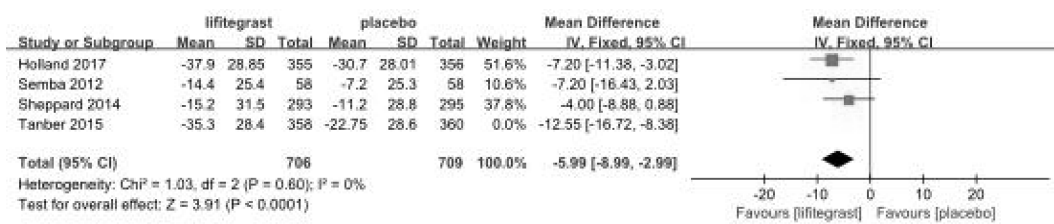


图 12 EDS 敏感性分析结果森林图。

表 2 常见不良反应的 Meta 分析

不良反应	研究数	例数	模型	效应估计值		
				OR	95% CI	P
视力敏锐度减退	4 ^[10-13]	1754	固定	0.99	0.66~1.49	0.97
滴眼部位不适	5 ^[10-14]	2465	固定	6.07	4.25~8.67	<0.00001
滴眼部位反应	5 ^[10-14]	2465	随机	7.17	2.71~18.96	<0.0001
味觉障碍	5 ^[10-14]	2465	固定	30.36	13.52~68.21	<0.00001

3 讨论

目前干眼症的常规治疗是以人工泪液为主,此外还有抑制炎症和激素疗法等,用于缓解干眼症症状的药物包括玻璃酸钠滴眼液、羧甲基纤维素钠滴眼液和环孢素 A 眼用乳剂等^[15]。但没有一种治疗方法对所有患者都是有效的,大多数眼科医生都采用指导原则和临床实践经验来确定每个患者的治疗方法^[16]。之前仅有 0.05% 环孢素 A 眼用乳剂被美国 FDA 批准用于干眼症的临床治疗,但该药使用后有引起灼烧感的不良反应,许多患者已停止使用^[17]。干眼症的理想治疗药物能直接作用于炎症的作用位点,改善干眼症患者的症状和体征,起效迅速,具有良好的疗效和安全性^[9],而利非斯特的出现为干眼症患者提供了新的选择^[18]。本研究对利非斯特滴眼液治疗干眼症进行系统评价,探讨其改善病情的疗效和安全性。为提高文献质量、减少偏倚以及增强结果的可靠性,将纳入标准限定为随机对照试验,在全面地检索后共纳入 5 篇文献进行定量 Meta 分析,质量较高,但国家均为美国,地区涉及范围较广,种族较多,敏感性分析表明研究结果稳定,漏斗图并未发现明显的发表偏倚。Meta 分析结果显示:利非斯特对干眼症患者治疗后 CSS 和 EDS 评分均优于安慰剂

组,差异均有统计学意义,表明利非斯特对患者减轻病情及患者顺应性方面有着明显改善。安全性方面,利非斯特的严重不良反应发生率与安慰剂相当,虽差异无统计学意义,但在治疗时我们应密切注意这些情况可能发生。常见不良反应滴眼部位不适、滴眼部位反应及味觉障碍等不良反应的发生率利非斯特组高于安慰剂组,其中味觉障碍发生率最高,其他常见不良反应症状均为轻度至中度,并不影响药物的治疗。

本研究的局限性和不足之处在于:(1)本次研究一共纳入 5 篇英文文献,文献质量较好,但数量较少,有待更多高质量的研究加以补充。(2)5 篇文献均在美国进行,可能地域存在一定的偏倚风险。(3)疗效评估方面,EDS 评分异质性较大,可能是患者自主报告所产生。

综上所述,利非斯特滴眼液治疗干眼症具有良好的有效性和安全性。本研究结论有待更多设计优良和样本量大的研究证实,以期促进利非斯特滴眼液在干眼症治疗中的合理使用。

参考文献

1 McDonald M, Patel DA, Keith MS, et al. Economic and Humanistic Burden of Dry Eye Disease in Europe, North America, and Asia: A Systematic Literature Review. *Ocul Surf* 2016;14(2):144-167

- 2 Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(5):71-81
- 3 Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC. Dry eye as a mucosal autoimmune disease. *Int Rev Immunol* 2013;32(1):19-41
- 4 Le Q, Zhou X, Ge L, et al. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life in a non-clinic-based general population. *BMC Ophthalmol* 2012;12:22
- 5 Calonge M, Enríquez-de-Salamanca A, Diebold Y, et al. Dry eye disease as an inflammatory disorder. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18(4):244-253
- 6 Gomes JAP, Santo RM. The impact of dry eye disease treatment on patient satisfaction and quality of life: A review. *Ocul Surf* 2019;17(1):9-19
- 7 Abidi A, Shukla P, Ahmad A. Lifitegrast: A novel drug for treatment of dry eye disease. *J Pharmacol Pharmacother* 2016;7(4):194-198
- 8 Semba CP, Gadek TR. Development of lifitegrast: a novel T-cell inhibitor for the treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1083-1094
- 9 Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, et al. Lifitegrast, a Novel Integrin Antagonist for Treatment of Dry Eye Disease. *Ocul Surf* 2016;14(2):207-215
- 10 Semba CP, Torkildsen GL, Lonsdale JD, et al. A phase 2 randomized, double-masked, placebo-controlled study of a novel integrin antagonist (SAR 1118) for the treatment of dry eye. *Am J Ophthalmol* 2012;153(6):1050-1060
- 11 Sheppard JD, Torkildsen GL, Lonsdale JD, et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% for treatment of dry eye disease: results of the OPUS-1 phase 3 study. *Ophthalmology* 2014;121(2):475-483
- 12 Tauber J, Karpecki P, Latkany R, et al. Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% versus Placebo for Treatment of Dry Eye Disease: Results of the Randomized Phase III OPUS-2 Study. *Ophthalmology* 2015;122(12):2423-2431
- 13 Donnenfeld ED, Karpecki PM, Majmudar PA, et al. Safety of Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% in Patients With Dry Eye Disease: A 1-Year, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Cornea* 2016;35(6):741-748
- 14 Holland EJ, Luchs J, Karpecki PM, et al. Lifitegrast for the Treatment of Dry Eye Disease: Results of a Phase III, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial (OPUS-3). *Ophthalmology* 2017;124(1):53-60
- 15 Marshall LL, Roach JM. Treatment of Dry Eye Disease. *Consult Pharm* 2016;31(2):96-106
- 16 Alves M, Fonseca EC, Alves MF, et al. Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and a critical appraisal of therapeutic strategies. *Ocul Surf* 2013;11(3):181-192
- 17 Sheppard JD, Scoper SV, Samudre S. Topical loteprednol pretreatment reduces cyclosporine stinging in chronic dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27(1):23-27
- 18 Donnenfeld ED, Perry HD, Nattis AS, et al. Lifitegrast for the treatment of dry eye disease in adults. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(14):1517-1524