



Buckybehandling/Grenz rays therapy för psoriasis eller eksem

HTA-rapport 2020:56
Metodrådet

Projektledning inom Metodrådet:

Kristina Tedroff, ansvarig, överläkare, docent, barnneurolog, medicinsk rådgivare, Hälsa- och sjukvårdsförvaltningen, Region Stockholm, kristina.tedroff@sll.se

Claes Lennmarken, överläkare, docent, medicinsk rådgivare, Metodrådet, claes.lennmarken@gmail.com

Eva Fjellgren, informationsspecialist, Metodrådet, eva.fjallgren@sll.se

Christina Lindberg, informationsspecialist, Metodrådet

Maria Kinderås, hälsoekonom, Hälsa- och sjukvårdsförvaltningen, Region Stockholm, maria.kinderas@sll.se

Metodrådet Stockholm–Gotland
Enheten Kunskapsstyrning och -stöd
Hälsa- och sjukvårdsförvaltningen
Region Stockholm

Webbplats: <http://vardgivarguiden.se/hta>

Innehållsdeklaration

Denna HTA-rapport är baserad på följande moment:

<input type="checkbox"/>	Metodbeskrivning
<input type="checkbox"/>	PICO
<input type="checkbox"/>	Uttömmande litteratursökning
<input type="checkbox"/>	Flödesschema
<input type="checkbox"/>	Urval relevans
<input type="checkbox"/>	Kvalitetsgranskning
<input type="checkbox"/>	Tabelldata
<input type="checkbox"/>	Sammanvägning av resultat
<input type="checkbox"/>	Metaanalys
<input type="checkbox"/>	Evidensgradering enligt GRADE
<input type="checkbox"/>	Sammanfattning
<input type="checkbox"/>	Ekonomi
<input type="checkbox"/>	Organisation
<input type="checkbox"/>	Etik
<input type="checkbox"/>	Pågående studier
<input type="checkbox"/>	Exkluderade artiklar
<input type="checkbox"/>	Expertgrupp deltar
<input type="checkbox"/>	Extern granskning
<input type="checkbox"/>	Kunskapsluckor identifierade
<input type="checkbox"/>	Jävsdeklaration inhämtad från projektdeltagarna

Health Technology Assessment, HTA

HTA är en systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende:

- effekten i form av patientnytta och risker,
- etiska aspekter,
- organisatoriska aspekter,
- kostnader och kostnadseffektivitet.

Metodrådet Region Stockholm – Gotland använder sig av det internationellt utarbetade GRADE-systemet (<http://gradeworkinggroup.org/>) för att gradera evidensstyrkan i det sammanlagda vetenskapliga underlaget för slutsatsen avseende en viss fråga. Evidensstyrkan graderas i fyra olika nivåer.

	GRADE	
◆ Starkt vetenskapligt underlag	⊕⊕⊕⊕	Det är mycket osannolikt att ytterligare forskning kommer att ändra nuvarande estimat av metodens effekt
◆ Måttligt starkt vetenskapligt underlag	⊕⊕⊕	Det är sannolikt att ytterligare forskning kan ändra nuvarande effekt estimat
◆ Begränsat vetenskapligt underlag	⊕⊕	Det är mycket sannolikt att ytterligare forskning kan ändra nuvarande effekt estimat
◆ Otillräckligt vetenskapligt underlag	⊕	Alla estimat av effekterna är mycket osäkra

Enligt SBU kan man tolka evidensstyrkan enligt följande:

GRADE ⊕⊕⊕⊕ och GRADE ⊕⊕⊕ innebär att det vetenskapliga underlaget är gott och motiverar sannolikt att metoden tillämpas under förutsättning att den ekonomiska, etiska och sociala analysen ger stöd för metoden,

GRADE ⊕⊕ kan motivera att metoden används under förutsättning att den uppfyller andra krav på acceptabel balans mellan risk och nytta, kostnadseffektivitet och är etiskt acceptabel,

GRADE ⊕ indikerar behov av mer forskning.

HTA-rapporten ger inga råd utan är ett underlag för beslutsfattande.

Innehåll

Projektledning och medverkande	2
Sammanfattning.....	3
HTA-processen.....	5
Identifierade publikationer	5
Pågående studier.....	5
Risk för utveckling av hudmaligniteter	6
Kvalitetsbedömning och evidensgradering	6
Ekonomi och hälsoekonomi	6
Organisatoriska aspekter.....	7
Etiska aspekter	7
Referenser.....	8
Appendix 1 - Preliminär litteratursökning	9
Appendix 2 - Inkluderade artiklar i “Grenz rays therapy for inflammatory skin conditions” (NICE 2007).....	10
Appendix 4 - Kompletterande litteratursökning, 2006-2020	13

Projektledning och medverkande

Frågan ställdes av:

Frågan ställdes till Metodrådet av *Lena Lundegren*, ordförande för Nationella Programområde (NPO) hud och könssjukdomar

Medverkande experter i HTA-gruppen

Iara Drakensjö, bitr. överläkare dermatolog, tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset

Olle Larkö, Professor dermatolog, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.

Metodrådets projektledning

Kristina Tedroff, ansvarig, överläkare, docent, barnneurolog, medicinsk rådgivare, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Region Stockholm, kristina.tedroff@sll.se

Claes Lennmarken, överläkare, docent, medicinsk rådgivare, Metodrådet, claes.lennmarken@gmail.com

Eva Fjallgren, informationsspecialist, Metodrådet, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Region Stockholm, eva.fjallgren@sll.se

Christina Lindberg, informationsspecialist, Metodrådet

Maria Kinderås, hälsoekonom, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Region Stockholm, maria.kinderas@sll.se

Jävsdeklaration

Iara Drakensjö, har angivit uppdrag som konsult för företaget Amgen vad gäller hudbiverkningar av coloncancerpreparatet Vectibix.

Olle Larkö, har angivit aktieinnehav i Intellego AB, företag som mäter ultraviolettt strålning vid solexposition för att förhindra hudcancer. Vidare sakkunnig arvode från Biogen (granskning Zibytabschyr), Aurena (granskning sårddokumentet) samt Leo (föreläsning om vårdval).

Dessa uppdrag bedöms av Metodrådet inte utgöra grund för jäv. Några intressekonflikter har inte uppgivits av övriga projektgruppsdeltagare.

Adress

Enheten för kunskapsstyrning och -stöd

Metodrådet Stockholm - Gotland

Region Stockholm

Hälso- och sjukvårdsförvaltningen

Box 6909, 102 39 Stockholm

Besöksadress: Lindhagensgatan 98

<https://vardgivarguiden.se/utveckling/vardutveckling/hta/>

Sammanfattning

I översikten från NICE (National Institute for Health Care Excellence) (1) konkluderades att evidensen för Bucky/Grenz rays therapy vid inflammatoriska hudsjukdomar är mycket begränsad och svår att utvärdera eftersom patientgrupperna är heterogena, antalet patienter är litet och olika behandlingsstrategier har tillämpats gällande dosering, antal behandlingstillfällen och doseringsintervall. I konklusionen anges också en tveksamhet till behandlingsmetoden beroende på en med tiden möjligen ökad risk för utveckling av hudmaligniteter. Rekommendationen är att Buckybehandling/Grenz rays therapy endast skall användas i forskningsverksamhet och kontrollerade studier.

Att erbjuda en behandling där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och där behandlingen kan ge oönskade långtidseffekter är ur såväl individ som hälso- och sjukvårdssystem inte etiskt försvarbart. I stället för Buckybehandling/Grenz ray therapy vid benigna hudsjukdomar bör behandlingen vara inriktad på att optimera de flertal alternativa effektiva behandlingar angivna i Socialstyrelsens nationella riktlinjer (2).

Ställd fråga:

Är behandling med Buckybehandling/ Grenz rays therapy av psoriasis/eksem effektivt och säkert jämfört med annan (lokal-) behandling? Frågan ställd av Lena Lundegren ordförande, NPO hud- och könssjukdomar.

En informationsspecialist utförde en preliminär litteratursökning enligt PICOT och identifierade en relevant översiktsartikel från NICE, 2007 (1). I NICE publikationen ingick sju randomiserade studier (3-9) samt en systematisk översikt (10) (se Appendix 2).

Med NICE-publikationen som utgångspunkt gjordes en kompletterande systematisk litteratursökning från 2006 till och med mars 2020. Sökningarna gjordes i databaserna PubMed, Embase, Web of Science och Cochrane Library. Enbart artiklar i refereegranskade tidskrifter inkluderades. Ingen ytterligare artikel identifierades då relevant att inkludera som vetenskapligt underlag.

NICE rapporten lästes i fulltext av HTA-gruppen (1).

Slutsatser

På frågan om Grenz rays therapy är en effektiv och säker metod vid behandling i rutinsjukvård av benigna hudsjukdomar som psoriasis och eksem är svaret nej. Kvaliteten på de ingående studierna i översiktsartiklarna är genomgående låg till mycket låg. Detta trots omfattande klinisk erfarenhet vid vissa centra. Det vetenskapliga underlaget är därmed inte tillräckligt för att motivera användning av Buckybehandling/Grenz rays therapy som behandlingsmetod för benigna hudsjukdomar som psoriasis och eksem inom Region Stockholm-Gotland.

Bakgrund

Buckybehandling eller Grenz rays therapy alternativt ”ultrasoft X-ray radiation” har använts sedan 1920 talet. Huvudsakligen har denna form av lågenergetisk strålningsterapi använts för benigna inflammatoriska hudsjukdomar med lokaliserade utbredning som varit terapieresistenta dvs inte svarat på sedvanliga kliniskt etablerade behandlingsstrategier. Fram till och med 1980-talet har användningen varit utbredd såväl i Europa som i Nordamerika men har därefter minskat.

En bidragande orsak till minskad användning är att Buckybehandling/Grenz rays therapy väsentligen ersatts av andra alternativa och effektiva behandlingsformer som; steroider

lokalt applicerade eller i systemisk form, fototerapi i form av ultraviolettt ljus, med eller utan, i kombination med psoralen (PUVA) men också immunosuppressiv systemisk behandling.

En annan bidragande orsak till minskad användning är en oro för att behandling med elektro magnetisk strålning som vid Buckybehandling/Grenz rays therapy kan leda till senefekter i form av hudmaligniteter (11-13).

Psoriasis är en kronisk, immunmedierad, inflammatorisk systemsjukdom (IMID = immune mediated inflammatory disease) som huvudsakligen drabbar huden och ibland även lederna. Sjukdomen går i skov men läker sällan spontant ut helt. Psoriasis lokaliserad till händer alternativt fötter eller hårbotten är de vanligast förekommande formerna där Buckybehandling/Grenz rays therapy har använts. Kronisk palmoplantar pustulosis kan vara en variant av psoriasis (14, 15). Kronisk palmoplantar pustulosis har också kommit ifråga för Buckybehandling /Grenz rays therapy.

För eksem kan denna strålbehandling vara indicerad för kronisk lichen simplex när avgränsade hudområden är uttalat förändrade som vid "lichenifierade eksem" på händer.

Vid Buckybehandling/Grenz rays therapy används en långvågig röntgenstrålning med lågt energiinnehåll 8–15 kV, 10 mA. Strålningsenergin absorberas nästan helt inom 2 mm och cirka 50% absorberas redan inom 0,5 mm (9). Denna typ av strålning anses inte ha någon direkt effekt eller mycket begränsad sådan på inflammatoriska processer i dermis och subcutana vävnader. Möjligen kan behandlingen indirekt påverka dermis.

Strålbehandlingen ges i fraktionerade doser vanligen en gång per vecka. Vanlig dosering är 200 rad (R) vid varje behandlingstillfälle. En behandlingsperiod på 4-5 veckor motsvarar då en total dos om 800-1000 R. Strålbehandlingen ges lokalt och det bestrålade området avgränsas med en tratt. Avståndet mellan strålkällan och huden är 10-20 cm. Strålbehandlingen anses resultera i ett minskat antal dendritiska lymfocyter (Langerhans dendritiska celler) i huden (16, 17).

Lokala biverkningar av övergående karaktär förekommer i låg omfattning i form av hudrodnad, brännande känsla och hyperpigmentering. Även sårbildning har beskrivits.

Frågeställning

Är Buckybehandling/Grenz rays therapy hos patienter med psoriasis/eksem effektivt och säkert jämfört med annan lokal behandling?

Utvärderingens fråga har specificerats i ett PICO:
P=Patients, I= Intervention, C=Control, O=Outcome.

PICO

P Patienter med psoriasis eller eksem

I Buckybehandling/Grenz rays therapy

C Lokalbehandling, D-vitamin salva, steroidsalva eller sham Grenz rays/Bucky

O "Utläkning"

HTA-processen

En HTA-grupp utsågs med externa experterna Iara Drakensjö, och Olle Larkö. Från Metodrådet deltog i HTA-gruppen Kristina Tedroff, Eva Fjellgren, Christina Lindberg, Maria Kinderås och Claes Lennmarken.

En informationsspecialist utförde en preliminär litteratursökning enligt PICO och identifierade en relevant översiktsartikel (NICE, 2007) samt sju RCT och en systematisk Cochraneöversikt (3–10). Samtliga sju RCT samt Cochranerapporten var också underlag i NICE rapporten. En revision av rapporten var planerad till 2012. Då inget relevant ytterligare underlag tillkommit behölls rapporten oförändrad.

Med publikationen från NICE som utgångspunkt gjordes en kompletterande systematisk litteratursökning från 2006 till och med mars 2020. Sökningarna gjordes i databaserna PubMed, Embase, Web of Science och Cochrane Library. Enbart artiklar i referensgranskade tidskrifter inkluderades. I den kompletterande systematiska litteratursökningen bedömdes ingen ytterligare artikel vara relevant att inkludera som vetenskapligt underlag.

I NICE publikationen ingick 9 artiklar (3–9, 11, 18) samt en systematisk översikt (10). NICE rapporten (se Appendix 2) lästes i fulltext av HTA-gruppen.

HTA-gruppen har, på grund av Covid-19 pandemin våren 2020, träffats vid endast ett tillfälle. Kvalitetsgranskning har gjorts enligt SBU:s mallar. En preliminär rapport har därefter tagits fram och slutsatser har diskuterats via mail mellan Metodrådet och HTA-gruppen.

Identifierade publikationer

I publikationen ”Interventional procedure overview of Grenz rays therapy for inflammatory skin conditions, 2007” (NICE 2007) var ett inklusionskriterium att tillstånden skulle vara terapiresistenta för sedvanliga behandlingar.

I översikten från NICE konkluderades att evidensen för behandling med Grenz rays av inflammatoriska hudsjukdomar är begränsad och svår att utvärdera eftersom patientgrupperna är heterogena, antalet patienter är litet och olika behandlingsstrategier har tillämpats gällande dosering, antal behandlingstillfällen och doseringsintervall. I konklusionen är rekommendationen att Buckybehandling/Grenz rays therapy endast skall användas i forskningsverksamhet och kontrollerade studier.

Sjukdomen kronisk palmoplantaris pustulosis (PPP) anses som en klinisk variant av psoriasis (14, 15). I Cochrane översikten av Marsland et al 2006 (10), som ingick som underlag i NICE rapporten, utvärderades flera olika behandlingsalternativ däribland Buckybehandling/Grenz rays therapy. Konklusionen i översikten var att viss evidens fanns för att Buckybehandling/Grenz rays therapy kan ge en förbättring men inte för utläkning av hudförändringarna.

Pågående studier

Inga pågående studier där Buckybehandling/Grenz rays therapy med psoriasis/eksem utvärderas fanns registrerade i ClinicalTrials.gov och The Australian New Zealand Clinical Trials Registry ANZCTR (mars 2020).

Risk för utveckling av hudmaligniteter

En oro har diskuterats i flera publikationer (11-13) för risken att Buckybehandling/Grenz rays therapy kan leda till seneffekter i form av hudmaligniteter. Av det skälet har olika maxdoser föreslagits som 2000 R (20 Gy) per år alternativt en kumulativ maxdos per behandlingsserie på 5000 R (50Gy) vilket bedömts som säker dvs inte leda till en ökad risk för malignitetsutveckling (12, 13). Av samma skäl har den maximala kumulativa dosen under en individs livstid föreslagits inte överstiga 10 000 R (100 Gy) (12, 13).

Under 1980 talet genomförde Bernt Lindelöf och medarbetare en (för dåtiden) unik studie där man med hjälp av det svenska nationella cancerregistret utvärderade 14 140 individer som erhållit Buckybehandling/Grenz rays therapy under åren 1949–1975 (18). I studien fann man lägre förekomst av maligna melanom och högre förekomst för övriga hudmaligniteter än den förväntade för de patienter som behandlats med Buckybehandling/Grenz rays therapy. Författarna påpekar att inga av patienterna med malignt melanom och 8/39 i gruppen med andra hudmaligniteter hade erhållit Bucky/Grenz rays therapy mot det område där maligniteten senare identifierades. Sammanfattningsvis konkluderade Lindelöf och medförfattare att Buckybehandling/Grenz rays therapy kan vara en riskfaktor för utveckling av non melanoma skin cancer (NMSC), men att risken däremot är liten. En avsevärd svårighet vid bedömning av risken för carcinogen seneffekt efter behandling med Buckybehandling/Grenz rays är att patienterna inte sällan även har erhållit andra potentiellt carcinogena behandlingar.

Kvalitetsbedömning och evidensgradering

De ingående studier som utgör underlag i NICE guidelines är små och med begränsad uppföljningstid. Strategierna som tillämpades i olika studier gällande administrerad strålningsterapi varierade genom användning av olika strålningsdoser, antal behandlingstillfällen, olika behandlingintervall liksom olika strategier gällande samtidig lokalbehandling. Ingen av publikationerna har tillräckligt lång uppföljningstid för att utvärdera risken för utveckling av hudcancer. Patienter som erhållit Buckybehandling/Grenz rays therapy kan ha behandlats också med andra potentiellt cancerogena behandlingsformer varför risken för utveckling av hudcancer efter Buckybehandling/Grenz rays therapy inte säkert kan värderas. Det vetenskapliga underlaget bedöms därför som otillräckligt.

Ekonomi och hälsoekonomi

Då den vetenskapliga litteraturen ej påvisat någon effekt och den dessutom inte påvisat att Buckybehandling/Grenz rays therapy är en säker behandlingsmetod, kan Buckybehandling/Grenz rays therapy inte vara ett behandlingsalternativ gällande benigna hudsjukdomar. Således finns inget underlag eller relevans för en hälsoekonomisk analys. Istället har Bucky-behandling/Grenz rays therapy utvärderats genom en kostnadsberäkning.

Antal utförda behandlingar och kostnaderna för dessa är hämtade från Region Stockholm och representerar således inte kostnaderna nationellt.

Företag	Antal satta åtgärds-koder	Antal individer
Psoriasisföreningen i Stockholms län	1 685	313
Praktikertjänst AB	690	127
Karolinska Universitetssjukhuset	91	15
GHP Hudkliniken Sophiahemmet HB	208	36
Södersjukhuset AB	113	20
Diagnostiskt Centrum Hud	1	1
Totalt	2 788	512

Tabell 1: Antal satta diagnoskoder och individer per vårdaktör, 2019 [GUPS, HSF, Region Stockholm]

I Region Stockholm ersätts Buckybehandling/Grenz rays therapy i största utsträckning via Vårdval. Ersättningen motsvarar 570 kr per behandling. Utifrån antalet behandlingar som utfördes under 2019 (2 788 st) genererar det en totalkostnad på ca. 1 589 160 kr/år.

Organisatoriska aspekter

Inom Region Stockholm kan för närvarande Buckybehandling/Grenz rays therapy erbjudas vid Nya Karolinska universitetssjukhuset och hos vissa vårdgivare inom Vårdval hud. Under 2019 registrerades inom regionen Buckybehandling/Grenz rays therapy som åtgärds-kod vid 2788 vårdtillfällen för behandling av totalt 512 individer.

Behandlingen används även i Västra Götalands Regionen. Användandet i övriga delar av landet är ofullständigt känt inom projektgruppen för denna HTA rapport.

Etiska aspekter

Att erbjuda en behandling där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och där behandlingen kan ge oönskade långtidseffekter är ur såväl ett individ- som ur ett hälso- och sjukvårdssystemers perspektiv inte etiskt försvarbart.

Då det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för Buckybehandling/Grenz ray therapy vid benigna hudsjukdomar bör behandlingsstrategin istället vara inriktad på att optimera de flertal alternativa behandlingar som finns angivna i Socialstyrelsens nationella riktlinjer (2).

För den enskilde individen innebär behandlingen en stor mängd besök som endast kan ges hos ett begränsat antal vårdgivare. Besöken innebär att den enskilde patienten kan behöva ta ledigt från arbete och behöver resa. Detta samtidigt som behandlingseffekt är osäker och risken för oönskade seneffekter i form av hudmalignitet inte kan uteslutas. Det finns en föreslagen maximal dosering för given mängd strålning under livet. Trots det, och enligt försiktighetsprincipen samt principen att inte göra skada, bör behandlingen inte användas då strålbehandlingen kan vara associerad med en viss, om än liten, risk för utveckling av maligna hudförändringar. Även gällande risken för malignitetsutveckling är det vetenskapliga underlaget otillräckligt.

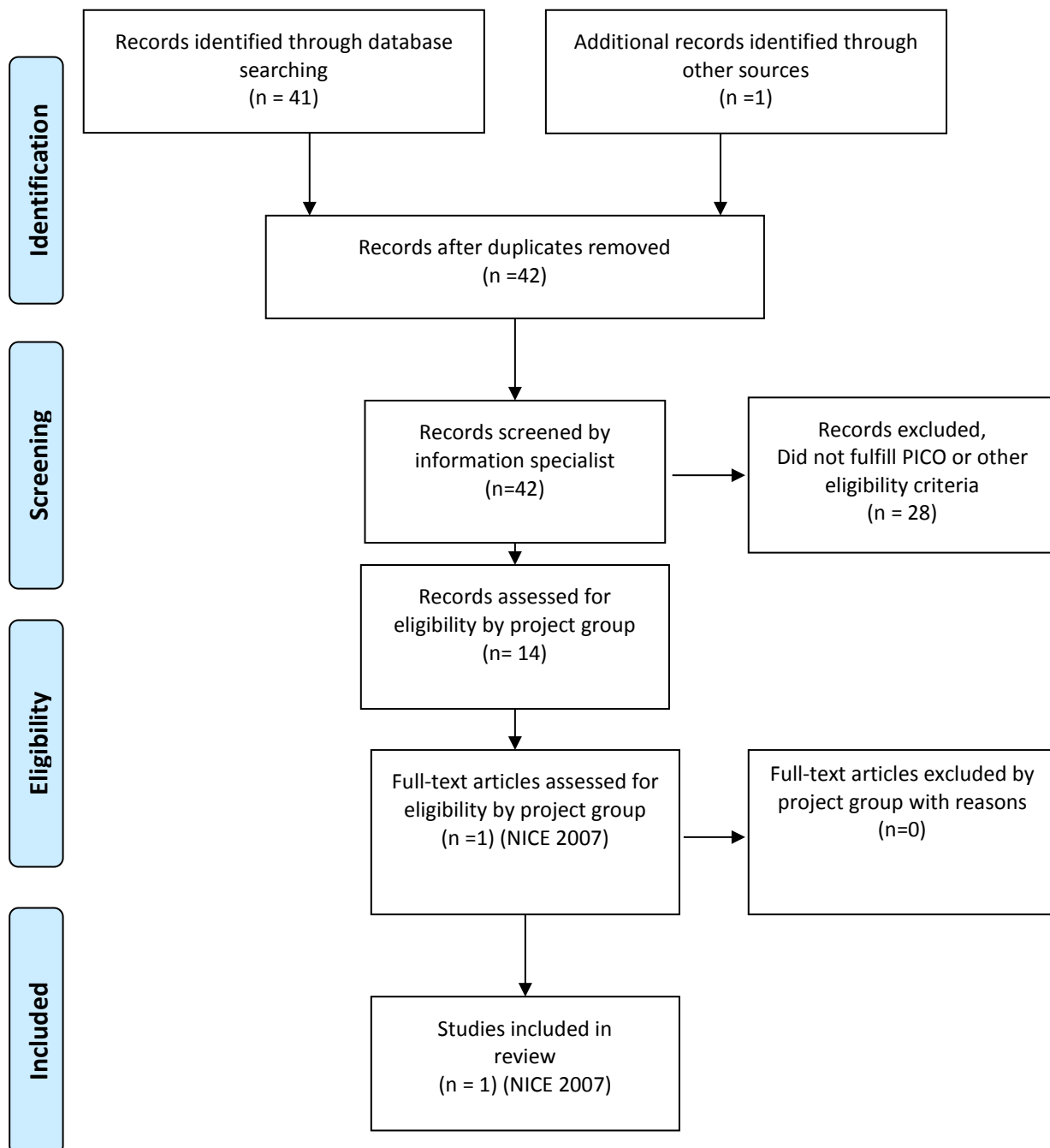
Ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv innebär fortsatt användning av Buckybehandling/Grenz rays therapy att begränsade resurser används felaktigt och därmed på ett icke etiskt sätt, då mindre resurser återstår till att erbjuda evidensbaserad och säkerbehandling för samma och andra tillstånd.

Referenser

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Grenz rays therapy for inflammatory skin conditions. Interventional procedures guidance [IPG236] [Internet]. [London]: NICE; 2007 [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg236>.
2. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2019 [cited 2020 June 15]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/slutliga-riktlinjer/psoriasis/>.
3. Brodersen I, Reymann F. Effect of grenz rays on psoriasis treated with local corticosteroids. *Dermatologica*. 1981;162(5):327-9.
4. Cartwright PH, Rowell NR. Comparison of Grenz rays versus placebo in the treatment of chronic hand eczema. *Br J Dermatol*. 1987;117(1):73-6.
5. Fairris GM, Jones DH, Mack DP, Rowell NR. Conventional superficial X-ray versus Grenz ray therapy in the treatment of constitutional eczema of the hands. *Br J Dermatol*. 1985;112(3):339-41.
6. Johannesson A, Lindelöf B. The effect of grenz rays on psoriasis lesions of the scalp: a double blind bilateral trial. *Photodermatol*. 1985;2(6):388-91.
7. Lindelöf B. Psoriasis of the nails treated with grenz rays: a double-blind bilateral trial. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(1):80-2.
8. Lindelöf B, Beitner H. The effect of grenz ray therapy on pustulosis palmoplantaris. A double-blind bilateral trial. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(6):529-31.
9. Lindelöf B, Wrangsjö K, Lidén S. A double-blind study of Grenz ray therapy in chronic eczema of the hands. *Br J Dermatol*. 1987;117(1):77-80.
10. Marsland AM, Chalmers RJ, Hollis S, Leonardi-Bee J, Griffiths CE. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD001433.
11. Frenz G, Sørensen JL, Flod K. Non melanoma skin cancer of the scalp. On the etiology. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(2):142-6.
12. Rowell N. Adverse effects of superficial X-ray therapy and recommendations for safe use in benign dermatoses. *J Dermatol Surg Oncol*. 1978;4(8):630-4.
13. Rowell NR. A follow-up study of superficial radiotherapy for benign dermatoses: recommendations for the use of X-rays in dermatology. *Br J Dermatol*. 1973;88(6):583-90.
14. Brunasso AM, Puntoni M, Aberer W, Delfino C, Fancelli L, Massone C. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1243-51.
15. Brunasso AMG, Massone C. Psoriasis and palmoplantar pustulosis: an endless debate? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(7):e335-e7.
16. Lindelöf B, Forslind B. Electron microscopic observations of Langerhans' cells in human epidermis irradiated with grenz rays. *Photodermatol*. 1985;2(6):367-71.
17. Lindelöf B, Lidén S, Ros AM. Effect of grenz rays on Langerhans' cells in human epidermis. *Acta Derm Venereol*. 1984;64(5):436-8.
18. Lindelöf B, Eklund G. Incidence of malignant skin tumors in 14,140 patients after grenz-ray treatment for benign skin disorders. *Arch Dermatol*. 1986;122(12):1391-5.

Appendix 1 - Preliminär litteratursökning

PRISMA Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
For more information, visit www.prisma-statement.org.

Appendix 2 - Inkluderade artiklar i "Grenz rays therapy for inflammatory skin conditions" (NICE 2007)

Author, year	Study design, number of patients, withdrawals/drop-outs	Results Intervention and control group	Comments	Quality of study
Fairris GM et al. Conventional superficial X-ray versus Grenz ray therapy in the treatment of constitutional eczema of the hands. Br J Dermatol. Mar;112(3):339-41, 1985	RCT: Symmetrical constitutional eczema of the hands. Resistant to previous topical treatment, 25 pts, Randomised to GR treatment to one hand (300rad=3Gy, the other to conventional X-ray treatment (100rad=1 Gy), at 3 occasions every 21 days), double blind. Focus distance 30 cm. Topical treatment of both hands. Pts acting as own control Results graded by observer and (five stages) by pts (ten stages) at 3,6,12 and 18 weeks.	Conventional x-ray treatment, 100 rad (1 Gy) was superior to Grenz ray therapy 300 rad (3 Gy) given 3 times every 21 days. Pts evaluation superficial X-rays more effective (p<0,05). At 18 weeks there was no difference. After conventional x-ray therapy the mean grade of excema evaluated by observer was significantly better at all stages (3,6,12 and 18 weeks) than after Grenz ray therapy,	Pat selection not described Blinded? Two diff apparatuses! No side effects of Grenz therapy Conventional x-ray treatment of choice!	Low
Cartwright Rowell NR Comparison of >Grenz rays versus placebo in the treatment of chronic hand eczema Br J of Dermatol 117 (1):73-6, 1987.	RCT: Symmetrical constitutional hand eczema of the hands, resistant to previous treatment. 30 pts. Grenz treatment was randomly given to only left or right hand side. Sham treatment on the contralateral side. Both sides continued local treatment of tar or steroids. 10 kv, 10mA, half value layer 0,03 mm, focus skin distance 30 cm, 3 Gy, 3 occasions, 21 days intervals. Sham treatment not described. Evaluation every third week up to 18 weeks. Results graded by observer, Grade 0-4 and by pats graded the eczema 0-10. Patients and observer blinded.	From the patients or the observers point of view no stat diff at any time of evaluation.	Two different methods for assessment. Sham treatment not described. Pts lost due to spontaneous healing of eczema.	Low
Lindelöf B et al A double blind study of Grenz ray therapy in chronic eczema of the hands. Br J of Dermatol 117, 77-80. 1987	RCT: Chronic symmetrical eczema of the hands, resistant to steroid treatment. 24 pts randomly allocated to Grenz rays treatment of one hand and to sham treatment of the other hand. Topical corticosteroid treatment was continued to both hands. Double blind study. 10 kv, 10 mA, 10 cm focal dist, 3Gy, 6 occasions, 1 week interval Erythema, scaling, itching, vesicles fissures and distribution were scored and added to a total score. Follow up 10 weeks after start of treatment	Better respons with better total scores for the active treated hand at 5 and 10 weeks, p< 0.01 and p<0.001 resp. Some improvement also in the control side. 5/24 pts showed slight pigmentation after Grenz ray treatment.	Several diseases: 13 allergic contact dermatitis, 5 atopic dermatitis, 3 irritant eczema, 2 tylotic eczema, 1 pompholyx "it is beyond the scope of this study to discuss the long term effect of radiation"	Low

Author, year	Study design, number of patients, withdrawals/drop-outs	Results Intervention and control group	Comments	Quality of study
Johannesson A, Lindelöf B The effect of grenz rays on psoriasis lesions of the scalp: a double blind bilateral trial. <i>Photodermatol. Dec;2(6):388-91.,1985</i>	RCT: Symmetrical psoriasis lesions of the scalp. 16 pts, 27-71 yrs. Randomized to Grenz therapy on one side of the scalp and sham treatment on the other til a 50% diff in severity. After that Grenz therapy over the whole scalp. Double blind study. Pts acting as own control. 11 kv, 10mA half value layer 0,03 mm, focus skin distance 20 cm, 4 Gy, 6 occassions,1 week intervals,	A stat sign better result on the Grenz ray treated side $p<0,0001$. 16/16 improved and 14/16 (87,5%) were healed completely after 6 weeks treatment (i e after treatment of the whole scalp after 50% improvement). 9/14 pts were free of lesions at 3 months after start of the treatment and 3/14 remained healed after 6 months.	Pat selection not described. Side effects not described.	Low
Lindelöf B Psoriasis of the nails with Grenz rays: a double blind bilateral trial <i>Acta Derm Venerol, 69:80-82, 1989.</i>	Nails of one hand received active Grenz ray therapy the other side was given sham treatment. Various degrees of disease. 24 pts, 29-75 yrs. Double blind study. 5 Gy, 10 occassions, 1 week intervals, 10 kv, 10 mA, 10 cm focal dist. After 10 weeks treatment to both sides and followed up after 6 months.	Moderate therapeutic respons $p<0.05$ after 10 weeks. After 6 months no change.	Pigmentation in 5/22 (23%) pts Half value depth to short?	Low
Brodersen I et al. Effect of grenz rays on psoriasis treated with local corticosteroids. <i>Dermatologica. 162(5):327-9, 1981;</i>	RCT: Symmetrical psoriasis on hands. 20 pts. 20-60 yrs. Grenz treatment randomly given to only left or right hand side. Sham treatment on the contralateral side. Both sides recieved local steroides. Double blind study. 12 kv, 150 rad3 sessions, weekly sessions 4 weeks follow up	After 4 weeks 12/18 pts showed a side difference favouring Grenz treatment, $p<0,05$. In 6/20 pts no diff. 2/20 pts were lost to follow up. Combination of Grenz ray and local steroids better than local steroids alone $p<0,05$)	Lot allocation. Difference after three treatments. "Difficult to answer the question about induction of skin malignancies.."	Low
Lindelöf B et al. The effect of Grenz ray therapy on pustulosis palmoplantaris. <i>Acta derm Venerol, 70:529-531, 1990.</i>	RCT: Symmetrical pustulosis palmoplantaris. 17 pts. 26-84 yrs. One side randomised to active Grenz rays treatment the other to sham treatment. Pts acting as own control. Double blind study. 4 Gy, 6 occassions, 1 week intervals, 10 kv, 10 mA, 10 cm focal dist. An observer graded the results after 6 treatments and after additional 6 weeks. Salicyl acid on both sides throughtout the study.	Moderate therapeutic respons $p<0.01$ No side effects.	Active treatment also on the control side after 6 occassions. The control pts not evaluated 6 weeks after treatment.	Low

Author, year	Study design, number of patients, withdrawals/drop-outs	Results Intervention and control group	Comments	Quality of study
<p>Marsland AM, Chalmers RJ, Hollis S, Leonardi-Bee J, Griffiths CE. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006(1):CD001433.</p>	<p>Systematic review. Based on 23 randomized trials including 724 pats diagnosed with chronic palmoplantar pustulosis (PPP). Objectives: to assess the effects of various treatments for PPP as systemic retinoids, oral PUVA, a combination of retinoids and PUVA, topical steroids, low dose ciclosporin, tetracycline, hydroxycarbamide and Grenz rays therapy.</p>	<p>In main results: It appears that Grenz rays therapy may be useful.</p>	<p>In authors conclusion: Many different interventions reported "improvement" in PPP. No standardized method for assessing response to treatment. The ideal treatment for PPP remains elusive. Need for standards of study design and reporting.</p>	

Appendix 4 - Kompletterande litteratursökning, 2006-2020

PubMed via NLM 2020-03-31		
	Search terms	Items found
1	"psoriasis"[Mesh] OR "eczema"[Mesh] OR psoriasis[ti/ab] OR psoriasis[ti/ab] OR eczema[ti/ab] OR eczemas[ti/ab] OR eczematous dermatitis[ti/ab]	70 380
2	"radiotherapy"[Mesh:NoExp] OR "radiation"[Mesh] OR "x-rays"[Mesh] OR "x-ray therapy"[Mesh] OR x-ray[ti/ab] OR radiation[ti/ab]	2 045 473
3	"low energy"[ti/ab] OR ultrasoft[ti/ab]	25 102
4	2 AND 3	5 325
5	grenz[ti/ab] OR bucky[ti/ab]	503
6	4 OR 5	5 824
7	1 AND 6	54
Final	7 AND English, publ. year 2006-2020	11

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

[ti/ab] = Term found in title and/or abstract

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Embase via Elsevier 2020-04-01		
	Search terms	Items found
1	'psoriasis'/exp OR 'eczema'/exp OR psoriasis:ab,ti OR psoriasis:ab,ti OR eczema:ab,ti OR eczemas:ab,ti	130 626
2	'radiation'/exp OR 'x ray'/exp OR radiation:ab,ti OR x-ray:ab,ti	1 259 525
3	"low energy":ab,ti OR ultrasoft:ab,ti	24 110
4	2 AND 3	6 436
5	grenz:ab,ti OR bucky:ab,ti	614
6	4 OR 5	7 046
7	1 AND 6	71
Final	7 AND English, article, review, publ. year 2006-2020	11

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

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

Web of Science, Science Citation Index, SCI 2020-04-01		
	Search terms	Items found
1	TS: psoriasis OR eczema	65 405
2	TS: bucky OR grenz OR "soft x-ray"	22 390
3	1 AND 2	35
Final	3 AND Article, review, publ. year 2006-2020	21

TS = Topic

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library (Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials) via Wiley 2020-04-01		
	Search terms (fritextsökning)	Items found
1	(psoriasis OR eczema): ti,ab,kw	10 837
2	(bucky OR grenz OR "soft x-ray"): ti,ab,kw	27
3	1 AND 2	14
Final	3 AND Cochrane Reviews, Cochrane Protocols and Trials, publ. year 2006-2020	2

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

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Totalt antal träffar: 45

Efter borttag av dubletter: 14

Relevanta: 0

Tänk nytt och välj rätt

Vill du veta mer, ladda ner rapporter eller ställa en fråga är du välkommen att ta kontakt med oss eller gå in på vår hemsida.

www.vardgivarguiden.se/utveckling/vardutveckling/hta/

Hälsa- och sjukvårdsförvaltningen
08-123 132 00
Datum: 2020-08-200
Dnr: