
PULSED DYE LASER VERSUS NB-UVB BEHANDELING BIJ CHRONISCHE PLAQUE PSORIASIS.

Uitvoering van onderzoek



Naam student: Herma Muns
Studentnummer: 1545023
Email: Herma.muns@student.hu.nl

Naam student: Melissa van Nieuwenhuizen
Studentnummer: 1544227
Email: Melissa.vannieuwenhuizen@student.hu.nl

Tutor: Hania Bojanowicz

Datum: 19 december 2011

Illustratie voorpagina: www.mediawijzer.net

Auteursrechten

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding huidtherapie slechts vermelden: “na verleende toestemming”.

Samenvatting

Probleemstelling

Chronische plaque psoriasis is een complexe aandoening waarvan de behandelingen vaak langdurig en intensief zijn. Als aanvulling op corticosteroïden, kan licht- en/of lasertherapie worden toegepast. De Pulsed Dye laser wordt weinig toegepast op de chronische plaque psoriasis, wat de vraag opwekt: Wat is het verschil in de mate van afname van chronische plaque psoriasis tussen de Pulsed Dye laser ten opzichte van de NB-UVB behandeling?

Doelstelling

Het doel van dit onderzoeksrapport is het informeren van huidtherapeuten en patiënten over de effectiviteit van de behandeling met de Pulsed Dye laser op chronische plaque psoriasis

Methode

De volgende databanken zijn gebruikt naar de zoektocht van literatuur; Pubmed, Cochrane library of systematic reviews, Academic Search Premier. Aan de hand van de verkregen studies, naar de effectiviteit van de NB-UVB en de PDL bij chronische plaque psoriasis, werd de level of evidence bepaald.

Resultaten

Uit de 20 gebruikte artikelen blijkt dat de NB-UVB en de PDL beide effectief zijn voor de behandeling van chronische plaque psoriasis.

Conclusie

De voorkeur gaat uit naar de behandeling van de NB-UVB, doordat deze behandeling veelal niet pijnlijk is en een betere afname van de chronische plaque psoriasis oplevert. De PDL is echter wel een alternatief voor patiënten die resistent zijn voor lokale middelen, zoals corticosteroïden en de NB-UVB.

Steekwoorden

Chronische plaque psoriasis, Pulsed Dye laser (PDL), Narrow Band UVB (NB-UVB)

Summary

Background

Chronic plaque psoriasis is a complex disease for which treatment is long and intense. As an addition to corticosteroids, light and/or lasertherapy can be used. The Pulsed Dye laser is rarely used for chronic plaque psoriasis, which arouses the question: What is the difference in the degree of reduction of chronic plaque psoriasis between the Pulsed Dye laser compared to NB-UVB treatment?

Objective

The aim of this research report is to inform skin therapists and patients about the effectiveness of treatment of plaque psoriasis with the Pulsed Dye laser.

Methods

The following databases were used in search of literature; Pubmed, Cochrane library of systematic reviews, Academic Search Premier. The level of evidence was based on studies on the effectiveness of NB-UVB and PDL with chronic plaque psoriasis.

Results

The 20 articles that are used for this research report, show that the NB-UVB and PDL are both effective in treating chronic plaque psoriasis.

Conclusion

The Preference is given to the treatment of NB-UVB, because this treatment is generally not painful and shows a better reduction of the chronic plaque psoriasis. The PDL however is a alternative for patients who are resistant to local agents, such as corticosteroids and NB-UVB.

The preference is given to the treatment with NB-UVB, because this treatment is generally not painful and shows a better reduction of the chronic plaque psoriasis. However, the PDL is an alternative for patients who are resistant to local means, such as corticosteroids and NB-UVB.

Keywords

Chronic plaque psoriasis, Pulsed Dye laser (PDL), Narrow Band UVB (NB-UVB)

Inhoudsopgave

<i>Inleiding</i>	6
<i>1. Materiaal en methode</i>	8
<i>2. Resultaten</i>	10
<i>2.1 Het effect van de Narrow band Ultra Violet B (NB-UVB) op de plaque psoriasis.</i>	10
<i>2.2 Het effect van de Pulsed Dye laser (PDL) op de plaque psoriasis.</i>	12
<i>2.3. NB-UVB versus PDL</i>	14
<i>Discussie</i>	16
<i>Conclusie</i>	17
<i>Aanbevelingen</i>	18
<i>Literatuurlijst</i>	19
<i>Bijlage 1; Stroomdiagram literatuur</i>	21
<i>Bijlage2; Ruwe data</i>	22

Inleiding

Psoriasis is een aandoening die gemiddeld bij 2% van de wereldbevolking voorkomt. Daarvan heeft 80% van de volwassenen en 75% van de kinderen het chronische plaque type (Van Vloten et al., 2007; Feldman., 2011). Chronische plaque psoriasis manifesteert zich bij de meeste patiënten in de puberteit, maar ook op latere leeftijd kunnen er laesies ontstaan. Dit komt zowel bij mannen als bij vrouwen voor. Erfelijke factoren liggen hieraan ten grondslag (Van Vloten et al., 2007; Feldman, 2011). Chronische plaque psoriasis typeert zich door hyperkeratose, parakeratose en inflammatie van de dermis en epidermis, waarbij infiltratie van de cellen voorkomt. Daarnaast is de bloedsomloop verhoogd. Dit alles resulteert in erythemateuze, squameuze, zilveren en jeukende plaques die variërend in grootte zijn (De Leeuw et al., 2009). Als gevolg van de hyperkeratose is de turn-over tijd van de epidermis vier dagen, in plaats van 28 dagen bij de gezonde huid (Feldman, 2011).

De standaardbehandeling van chronische plaque psoriasis is lokale toepassing van middelen als corticosteroïden klasse III en IV (NHG standaard psoriasis). Het nadeel van deze middelen is, dat er bij langdurig gebruik atrofie van de huid kan optreden en dat bij het staken hiervan in veel gevallen snel een recidief wordt gezien (Van Vloten et al., 2007). Naast lokale middelen wordt lichttherapie (NB-UVB) toegepast als aanvulling of monotherapie bij patiënten waar geen effect wordt gezien met lokale behandelingen.

Lasertherapie wordt steeds vaker gebruikt bij de behandeling van chronische plaque psoriasis. De Pulsed Dye laser werkt op het niveau van de bloedsomloop in de huid. Doordat deze behandeling weinig wordt toegepast, wordt de vraag opgeroepen wat het effect van deze behandeling is ten opzichte van de NB-UVB.

Wat is het verschil in de mate van afname van chronische plaque psoriasis tussen de Pulsed Dye laser ten opzichte van de NB-UVB behandeling?

Om het onderzoek af te bakenen wordt er in gegaan op de volgende *deelvragen*:

- Wat is het effect van de NB-UVB behandeling op de chronische plaque psoriasis?
- Wat is het effect van de Pulsed Dye laser op de chronische plaque psoriasis?

De volgende doelstelling is geformuleerd:

Het doel van dit onderzoeksrapport is het informeren van huidtherapeuten en patiënten over de effectiviteit van de behandeling met de Pulsed Dye laser op plaque psoriasis. Door de mogelijkheid om plaque psoriasis met de Pulsed Dye laser te behandelen vergroot dit het werkveld van de huidtherapeut. Hierdoor krijgen de patiënten met plaque psoriasis een andere behandelmogelijkheid die minder belastend is dan de NB-UVB behandeling.

De *aanleiding* voor dit onderzoek richt zich op de huidtherapeuten. Chronische plaque psoriasis is een complexe aandoening waarvan de behandelingen vaak langdurig en intensief zijn. De therapie van plaque psoriasis wordt vaak met corticosteroïden klasse III en IV gestart. Huidtherapeuten mogen geen medicijnen voorschrijven, waardoor zij geen deelname hebben aan de behandeling van plaque psoriasis. *Relevant* voor dit onderzoek is de vraag of er mogelijkheden zijn voor huidtherapeuten om deel te nemen aan de behandeling van plaque psoriasis. Doordat zij bekwaam zijn om met lasers te werken, zou plaque psoriasis door middel van de Pulsed Dye laser behandeld kunnen worden. Hierdoor wordt het werkveld van de huidtherapeut vergroot.

Centrale begrippen:

<i>Plaque Psoriasis:</i>	Erfelijke aandoening van de huid met squameuse, erythemateuse, jeukende laesies (<i>De Leeuw et al., 2009</i>).
<i>Hyperkeratose:</i>	Verdikking van de hoornlaag (<i>Van Vloten, 2007</i>).
<i>Parakeratose:</i>	Verdikking van de hoornlaag met resten van celkernen (<i>Van Vloten et al., 2007</i>).
<i>Erythemateus:</i>	Dilatatie van de bloedvaten, waardoor er een wegdrukbaar roodheid ontstaat (<i>Van Vloten et al., 2007</i>).
<i>Squamae:</i>	"...is een ophoping van de hoornlaag..." (<i>Van Vloten et al., 2007</i>).
<i>Induratie:</i>	De verhevenheid en verharding van de psoriasis plaque. Dit komt door de vorming van bindweefsel (<i>Erceg et al., 2006</i>).
<i>NB-UVB:</i>	Narrow band Ultra Violet B (UVB) heeft een golflengte van 311 Nanometer. UVB vermindert de proliferatie van keratonocyten en heeft een antibacteriële werking (<i>Lapolla et al., 2009</i>).
<i>Excimer laser:</i>	Laser met een golflengte van 308 Nanometer. De laesie kan precies behandeld worden, doordat de laser een monochromatisch en coherente lichtbundel heeft (<i>Hadi et al., 2010</i>).
<i>Pulsed Dye Laser: (PDL)</i>	Laser met een golflengte van 585 Nanometer. Door selectieve fotothermolyse worden de gedilateerde bloedvaten geocoaguleerd zonder het omliggende weefsel te beschadigen (<i>Rácz et al., 2010</i>).

Leeswijzer

In hoofdstuk 1 wordt ingegaan op materiaal en methode. Hier is terug te vinden op welke manier is gezocht naar literatuur, onder welke zoektermen, in welke databanken en naar het aantal hits. Tevens wordt de level of evidence bepaald. Hoofdstuk 2 zal volledig ingaan op de resultaten, deze worden kort en bondig beschreven. In de discussie worden onderzoekskeuzes en gebruikte onderzoeken kritisch bekeken. Aan de hand van de resultaten en de discussie wordt antwoord gegeven op de onderzoeksvraag en hieruit wordt een conclusie getrokken. De aanbevelingen zijn geschreven aan de hand van het uitgevoerde literatuuronderzoek.

1. Materiaal en methode

In dit hoofdstuk wordt beschreven welk *onderzoekstype (methode)* en *design* worden gebruikt, op welke manier gezocht is naar *literatuur*, onder welke *zoektermen*, in welke *databanken* en wordt de *level of evidence* bepaald.

Aan de hand van de vergelijkende onderzoeksvraag wordt een systematische review geschreven. Voor dit review wordt gebruik gemaakt van literatuur rondom het onderwerp. Om een antwoord te geven op de onderzoeksvraag, is er gekozen voor de kwantitatieve *methode*. Op basis van de literatuur wordt een samenvattende conclusie geformuleerd. Deze is gebaseerd op een longitudinaal *onderzoeksdesign*.

Na het kiezen van het onderwerp, is gestart met de literatuurzoektocht. De *MeSH termen* Psoriasis, laser therapy, laser excimer, laser dye, Ultraviolet therapy, UVB en NB-UVB zijn op verschillende manieren gecombineerd. Deze termen zijn in de volgende *databanken* gebruikt om informatie te verzamelen: Pubmed, Cochrane library of systematic reviews en Academic Search Primer. Boeken en richtlijnen zijn gebruikt als aanvulling op de gevonden literatuur. In tabel 1.1 is de *zoekstrategie* schematisch weergegeven.

Databanken e.a.	Zoektermen	Limits	Hits	Aantal na in-en exclusiecriteria	Nummer artikel	Level of evidence
Pubmed	Psoriasis AND laser therapy	<5 jaar	24	4	Hadi 2010 Rácz 2010 Noborio 2009 Bovenschen 2007	Level 3 Level 3 Level 3 Level 3
	Psoriasis AND Laser Excimer	<5 jaar	14	4	Lapolla 2009 Gattu 2010 He 2007 Stein 2008	Level 1 Level 3 Level 3 Level 4
	Psoriasis AND Ultra violet therapy	Engels <2 jaar, RCT, Links to full tekst	14	5	Chauhan 2010 Dayal 2010 Kleinpenning 2009 Salem 2010 Dawe 2011	Level 2 Level 3 Level 2 Level 2 Level 2
Cochrane	Psoriasis And NB-UVB	CT's 2006-2011	15	1	Hallaji 2010	Level 2
	Psoriasis AND laser dye	CT's 2006-2011	3	1	De Leeuw 2009	Level 2
	Psoriasis AND UVB	Reviews 2006-2011	9	1	De Jager 2010	Level 1
Academic Search Premier	Psoriasis AND lasers Dye	-	12	4	Erceg 2006 Ilknur 2006 Soliman 2011 De Leeuw 2006	Level 3 Level 3 Level 3 Level 3
Boek: Dermatologie en Venerologie	Nvt	Nvt	Nvt	Nvt	Nvt	Level 4
CBO	Nvt	Nvt	Nvt	Nvt	Nvt	Level 4

richtlijn psoriasis						
NHG standaard psoriasis	Nvt	Nvt	Nvt	Nvt	Nvt	Level 4

Tabel 1.1. Zoekstrategie

Aan de hand van de *in- en exclusiecriteria* worden de gevonden titels gescreend op relevantie voor dit onderzoek.

Inclusiecriteria:

- Patiënten in elke leeftijdscategorie met chronische plaque psoriasis.
- Minimaal 2 maanden stabiele plaques.
- Artikelen tussen 2006 en 2011 worden meegenomen in dit onderzoek.
- De onderzoekstypes, zoals in tabel 1.2 weergegeven, zijn gebruikt voor het onderzoek. De betrouwbaarheid van de artikelen zijn bepaald door de *level of evidence* (Kuiper et al., 2008). Level 1 is het hoogst haalbare en level 5 het minst betrouwbaar.

Exclusiecriteria:

- Andere types van psoriasis zijn ge-excludeerd uit dit onderzoek.
- Systemisch medicatie van elke soort.
- Artikelen ouder dan 2006 worden niet meegenomen in dit onderzoek.

Level of evidence	Gebruikte artikelen
Level 1 <i>Systematische review of meta-analyse van (kwalitatief goede) RCT's</i>	2
Level 2 <i>Gerandomiseerde gecontroleerde trials (randomized controlled trials of RCT's)</i>	6
Level 3 <i>Gecontroleerde klinische trials (clinical controlled trials of CCT's)</i>	11
Level 4 <i>Niet-experimentele (kwalitatieve, beschrijvende) studies</i>	1
Level 5 <i>Mening van deskundigen of 'algemeen aanvaard' handelen</i>	-

Tabel 1.2. Level of evidence (Kuiper et al., 2008)

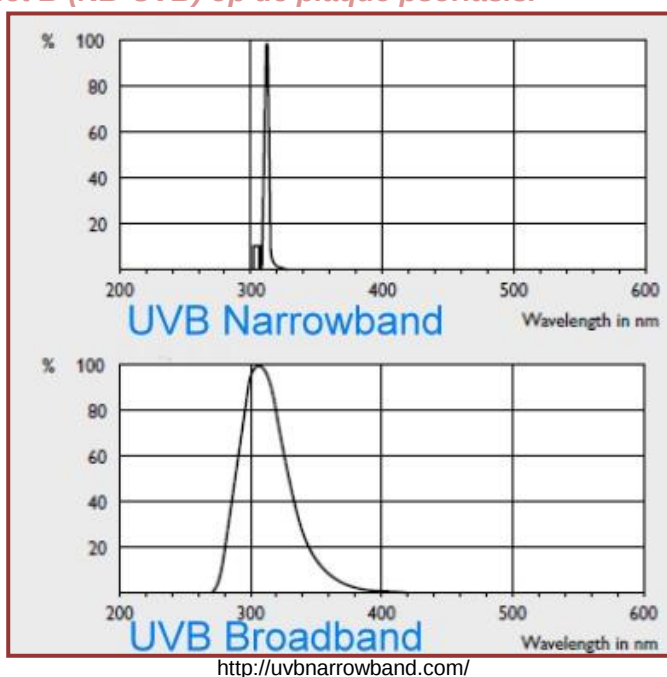
De gevolgde *analyse procedure* is als volgt tot stand gekomen. Uit de oorspronkelijke 79 titels zijn na de *in- en exclusiecriteria* nog 20 relevante artikelen over, die stof leveren voor dit onderzoek. Er worden twee reviews gebruikt. Bij beide reviews is sprake van RCT's, CT's en/of andere onderzoeken. Er is gebruik gemaakt van zes RCT's waarbij de behandeling random wordt toegewezen aan de patiënt. Ook wordt in die studies een controlegroep ingesteld, wat eveneens het geval is bij de elf CT's die zijn gevonden. Level 4 wordt gebruikt, omdat deze groep twee richtlijnen en één boek bevat, maar ook één artikel dat de moeite waard is om meegenomen te worden in de resultaten.

2. Resultaten

In dit hoofdstuk wordt zowel het effect van de Narrow Band Ultra Violet B (NB-UVB) als het effect van de Pulsed Dye laser (PDL) beschreven. Daaropvolgend wordt er ingegaan op de resultaten uit de gevonden onderzoeken. Deze zijn in tabel 2.1 en 2.2 terug te vinden. Hierna worden deze resultaten vergeleken.

2.1 Het effect van de Narrow band Ultra Violet B (NB-UVB) op de plaque psoriasis.

Als medicamenteuze therapieën bij psoriasis niet meer volstaan, dan is NB-UVB standaard de tweede therapie (Dawe *et al.*, 2011). De toename van de keratonocyten leidt tot een verhoorde en squameuze plaque. De NB-UVB beperkt zich tot de cellen in de epidermis en de papillaire dermis. De interventie remt de proliferatie van de keratonocyten en beïnvloedt het cutane immuunsysteem (Rácz *et al.*, 2010; De Leeuw *et al.*, 2009; Hallaji *et al.*, 2011). NB-UVB heeft een golflengte van 311 nanometer (nm) dit is te vergelijken met de 308nm Excimer laser (Hallaji *et al.*, 2011; Hadi *et al.*, 2010). Het effect van de behandeling is afhankelijk van de dosis en de frequentie (Kleinpenning *et al.*, 2009). In vitro studies tonen aan dat T-cellen worden beïnvloed door een lage dosis tussen de 50-100 mJ/cm² (Hallaji *et al.*, 2011).



Figuur 2.1 Golflengte NB-UVB vs. BB-UVB

In dit onderzoek zijn 12 onderzoeken over de NB-UVB opgenomen, waaronder twee reviews. Broad Band UVB (BB-UVB) stelt het hele lichaam bloot aan UVB straling (figuur 2.1). Dit geeft schadelijke effecten op korte en langere termijn (Hadi *et al.*, 2008).

NB-UVB en de Excimer laser daarentegen zijn beide effectief en veilig voor de behandeling van psoriasis (Stein, Pearce & Feldman, 2008). Lapolla, Yentzer, Bagel, Halvorson en Geldman (2011) gebruiken in hun review het onderzoek van Kleinpenning en collega's (2009). Hierbij werden 54 patiënten behandeld met de NB-UVB lage dosis en 55 patiënten met de NB-UVB hoge dosis (Kleinpenning *et al.*, 2009; Lapolla *et al.*, 2011). De interventie vond drie keer per week plaats. Er was geen significant verschil in afname tussen beide groepen. In totaal bereikte 77 patiënten remissie waarvan 41 uit de hoge doseringsgroep en 36 uit de lage doseringsgroep. Bij de hoge doseringsgroep waren significant minder behandelingen nodig dan in de lage doseringsgroep, aldus Kleinpenning en collega's (2009). Volgens Cameron (2002, zoals geciteerd in Lapolla, 2011) zijn met een hoge dosis minder behandelingen nodig en heeft deze een betere werkzaamheid op de lange termijn. De NB-UVB behandeling van drie keer per week is effectiever dan die van twee keer per week (Lapolla *et al.*, 2011).

De vraag of drie of vijf keer per week behandelen met de NB-UVB het meest effectief is, is onderzocht door Hallajin en collega's (2011). 45 patiënten deden mee aan dit onderzoek. Zij werden verdeeld in twee groepen. De PASI score lag bij aanvang van het onderzoek bij beide groepen op 16,4. Er werd behandeld totdat er 75% afname was bereikt. Na 17 weken van het onderzoek lag de PASI score bij de groep met de interventie van drie keer per week op 1,9. 18 (78%) patiënten hadden een remissie. Na 10 weken lag de PASI score op 4,9 in de vijf keer per week interventie groep en hadden 15 (68%) patiënten remissie (Hallaji *et al.*, 2010).

Chauhan, Kaur, Dogra en Kanwar, (2010) hebben een onderzoek gedaan bij 26 patiënten naar de effectiviteit met de NB-UVB. Gemiddeld was er bijna 10 weken nodig om minimaal 75% remissie van de Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score te bereiken. PASI beoordeelt de ernst van de laesie in het getroffen gebied in een score. Hierbij is een score van 0 geen ziekte en 72 zeer ernstige psoriasis. Bij 17 patiënten was een duidelijk afname zichtbaar van meer dan 75% (Chauhan et al., 2010). In het onderzoek van Dayal, Mayanka en Jain (2010) varieerde de PASI score van 12,2 tot 30,6. 30 patiënten waren geselecteerd. Na drie maanden varieerde de PASI score van 0 tot 3,2. In een soortgelijk onderzoek werden in totaal 16 patiënten behandeld (tabel 2.1) (Salem, Barakat en Morcos, 2010). De gemiddelde PASI score bij aanvang van het onderzoek was 20,74 en aan het einde lag het gemiddelde op 12,5 (Salem et al., 2010). De Jager, de Jong, van de Kerkhof en Seyger (2010) beschrijven in hun review de mogelijkheid en effectiviteit van de NB-UVB bij kinderen met plaque psoriasis. In vijf artikelen is de effectiviteit van de NB-UVB aangetoond; in totaal waren er 110 kinderen opgenomen (Jain et al., 2007; Tay et al., 1996; Jury et al., 2006; Pasic et al., 2003; Al Fouzan en Nanda., 1995). Deze kinderen waren tussen de 14 maanden en 16 jaar oud. Zij ontvingen de interventie voor een periode van zes tot twintig weken. De Jager en collega's concluderen het volgende: "NB-UVB toonde goede resultaten in de behandeling van plaque psoriasis in de kinderleeftijd en heeft relatief minder bijwerkingen voor de duur van het onderzoek." (De Jager et al., 2010).

Minimale Erytheem Dosis (MED) is de minimale dosis die nodig is om geen zichtbare roodheid te krijgen. Onderzoek naar de MED is gedaan bij drie groepen (Dawe et al., 2011). De individuele MED vs. de effectiviteit van 50% of 70% MED. In totaal waren er 210 patiënten beschikbaar voor dit onderzoek. In elke groep zaten 70 patiënten. In de 50% MED groep bereikte 90% van de patiënten een afname van meer dan 75% van de PASI score. Bij de 70% MED groep bereikte zelfs 97% een afname van meer dan 75%. Een afname van 75% werd door 94% van de patiënten in de individuele MED groep bereikt (Dawe et al., 2011).

In dit onderzoek zijn ook drie effectiviteitsmetingen opgenomen van de Excimer laser. De 308 nm Excimer laser zit met zijn golflengte dicht bij de 311 nm van de NB-UVB. Doordat de laser een monochromatische en coherente lichtbundel heeft, is het mogelijk om een specifiek gebied te behandelen en de gezonde huid te sparen (Hadi et al., 2010; He, Zhang, Dong, Xu & Wang., 2007). 98 patiënten werden met de Excimer laser behandeld, waarvan 59 (60.2%) patiënten een afname van 70% of meer van de PASI score bereikten (Hadi et al., 2010). Hiervoor waren gemiddeld 17 behandelingen nodig. 24 patiënten bereikten een afname tussen de 50 en 70%. Uit deze studie blijkt dat de Excimer laser effectief en veilig is voor de behandeling van psoriasis, zelfs op resistente gebieden zoals handpalmen, voetzolen en de hoofdhuid (Hadi et al., 2010). Gattu en collega's (2010) onderzochten ook de effectiviteit van de Excimer laser. Van de 13 patiënten voltooiden 12 patiënten de 24 behandelingen. 54% van de patiënten bereikte een PASI afname van 75% of meer. Een PASI afname van 50% werd door 46% van de patiënten bereikt. De gemiddelde duur van het therapeutisch effect (PASI 50%) was 20 weken. (Gattu et al., 2010). In het laatste onderzoek waren 40 patiënten opgenomen (He et al., 2007). Deze groep werd twee keer per week behandeld totdat er afname van 90% was bereikt; daarna werd er nog één keer per week behandeld. Bij aanvang van het onderzoek lag de PASI score op 14,73. Tijdens de vijfde, tiende en 15^{de} interventie werden de PASI scores genoteerd. Na 15 interventies daalde de PASI score tot 2,42 (He et al., 2007).

Onderzoek NB-UVB	Aantal patiënten	Aantal behandelingen	PASI, sum, PGA of %.
Chauhan et al., 2010	26	33 (3x p/w)	75 – 95%
Dawe et al., 2011	210	31 (3x p/w)	75 – 90%
Dayal et al., 2010	30	10-32 (3x p/w)	0 - 3,2
De Leeuw et al., 2009	27	30-33 (3x p/w)	60%
Gattu et al., 2010	13	13(2x p/w)	50 – 90%
Hadi et al., 2010	98	17 (2x p/w)	50 – 90%
Hallaji Et al., 2010	45	45 (3 of 5x p/w)	1.9 (3x p/w) 4.9 (5x p/w)
He et al., 2007	40	14(2x p/w)	2.42
Kleinpenning et al., 2009	109	39 (3x p/w)	90%
Rácz et al., 2010	14	30-33 (3x p/w)	52%
Salem et al., 2010	16	24 (3x p/w)	12.5

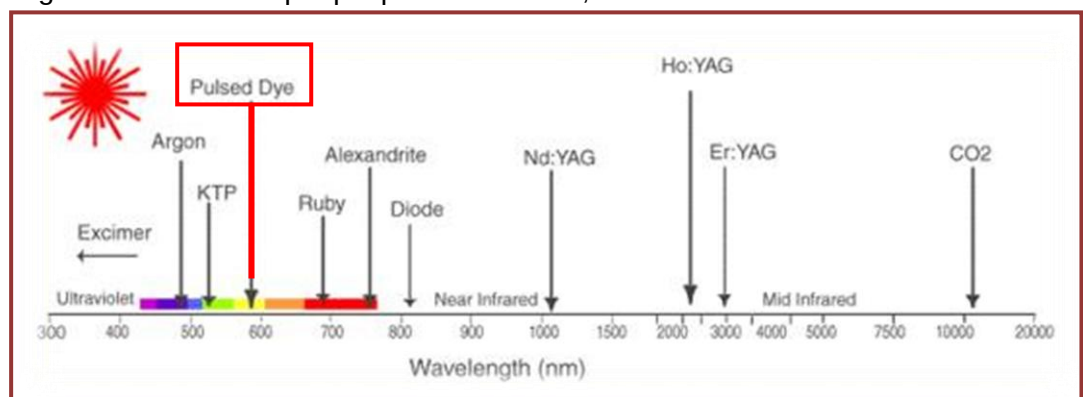
Tabel 2.1: Onderzoeksresultaten NB-UVB en Excimer

Uit de verschillende onderzoeken kwamen de volgende bijwerkingen naar voren. Erytheem en polymorfe licht eruptie (Kleinpenning et al., 2009; Gattu et al., 2010; Dawe et al., 2010). Blaren, hyper- en hypopigmentatie kwamen met name voor bij de Excimer. Dit is ook een enkele keer bij de NB-UVB genoemd (Salem et al., 2010; Hallaji et al., 2010 Hadi et al., 2010).

2.2 Het effect van de Pulsed Dye laser (PDL) op de plaque psoriasis.

In het onderzoek van Rácz en collega's (2010) en De Leeuw en collega's (2009) is te lezen dat de eerste veranderingen in een nieuwe plaque psoriasis laesie, dilatatie van de dermale papillaire

vasculatuur is. Door deze verandering migreren leukocyten naar de laesie, deze cellen onderhouden de inflammatie die ontstaat (Rácz et al., 2010).



<http://my.opera.com/Lymfatische%20malformatie/blog/index.dml/tag/info%20laserbehandeling>

Figuur 2.2: Golflengte PDL

De PDL is ontwikkeld voor de behandeling van vasculaire aandoeningen (figuur 2.2). Oxyhemoglobine in het bloed absorbeert de golflengte van 585 nanometer (nm), waardoor er selectieve fotothermolyse ontstaat (Noborio, Kurokawa, Kobayashi, & Morita, 2009). Zie ook figuur 2.2. De gedilateerde vaten worden gecoaguleerd en het omliggende weefsel blijft intact (Rácz et al., 2010). Zowel Rácz en collega's (2010) als De Leeuw en collega's (2009) zien het kapot maken van de gedilateerde microvasculatuur als een therapeutische interventie voor plaque psoriasis.

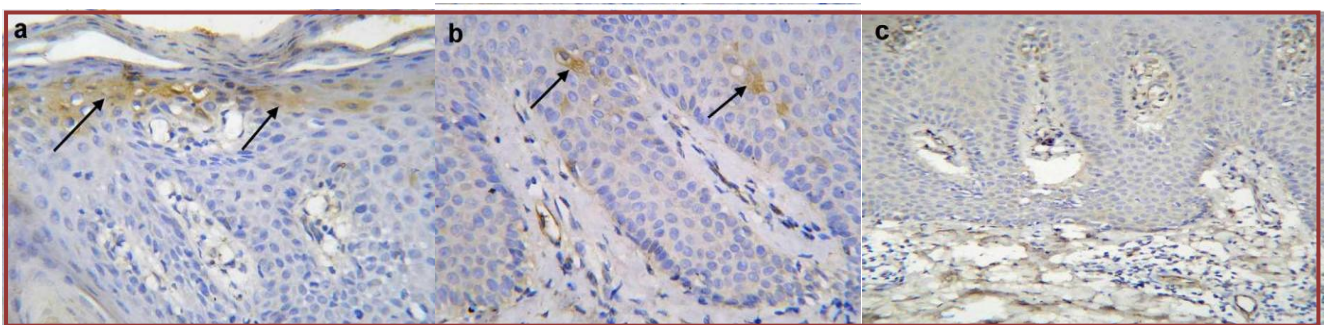
In de acht artikelen die in dit onderzoek zijn meegenomen over de PDL, is er één die de effecten heeft gemeten op de microvasculatie.

Noborio en collega's (2009) onderzoeken of het klinische effect (afname van psoriasis) verband houdt met het therapeutische effect op de microvasculatie. 11 patiënten werden behandeld met de PDL. Voor de eerste behandeling en één maand na de laatste werd er een biopt genomen. Uit dit biopt werden het aantal bloedvaten en de diameter daarvan bepaald. De gemiddelde afname na negen behandelingen in de PASI score was 42%. Twee patiënten hadden een PASI score van >75%. Vier patiënten hadden tussen de 51-74% plaatselijke remissie. Er is een relatie tussen de afname van de bloedvaten en de afname

van de plaque psoriasis in relatie tot de PASI score. Een verminderde diameter van de bloedvaten daarentegen leidt niet altijd tot een goed klinisch effect (Noborio et al., 2009).

De PDL is geen eerstelijns behandeling voor psoriasis, doordat het tijdrovend en pijnlijk is (Erceg, Bovenschen, van de Kerkhof, & Seyger, 2006; De Leeuw et al., 2009). Aangezien er patiënten zijn die niet goed reageren op andere therapieën, is de PDL een uitkomst. Acht patiënten kregen voor vier weken, in totaal 3 keer een PDL behandeling (tabel 2.2) (Erceg et al., 2006; Bovenschen et al., 2007). Om de schilvering te verminderen werd er 10% salicylzuur voor twee weken lang aangebracht op de plaque psoriasis. De afname van de psoriasis werd gemeten met de sum (som) score. Deze som telt het aantal scores op die gegeven kunnen worden voor erytheem, induratie en squamae (Erceg et al., 2006; Bovenschen et al., 2007). In week 0 gaf deze een score van 7,6 en in week 12 een score van 2,9. Deze score was statistisch significant. Vier van de zeven patiënten hadden een complete remissie (Erceg et al., 2006). Na elke behandeling werd de Visual Analogue Scale (VAS) gebruikt om de pijn te meten. Het gemiddelde van alle patiënten over alle behandelingen was een 6,5. Dit was voor alle patiënten een aanvaardbare pijn (Erceg et al., 2006). Met dezelfde variabelen heeft Bovenschen en collega's (2007) een gelijk onderzoek verricht. Van de zeven patiënten, was er een significante daling van 62% van de som score. Dit bevestigt de conclusie van Erceg en collega's (2006). Het langdurige therapeutisch effect van de PDL is te verklaren doordat bloedvaten worden vernietigd. Hierdoor kunnen T-cellen niet meer infiltreren. In beide onderzoeken is de patiëntengroep klein, waardoor de betrouwbaarheid van de onderzoeken afneemt.

Volgens Ilknur en collega's (2006) leidt het aanbrengen van salicylzuur op de plaque psoriasis tot een verbeterde laserpenetratie. Salicylzuur is een keratolytisch product dat ervoor zorgt dat de dikte van de epidermis afneemt, in dit geval de squamae van de plaque psoriasis (Ilknur et al., 2006; Erceg et al., 2006). 21 patiënten ontvingen zeven dagen voor de eerste behandeling, twee maal daags op één plaque 10% salicylzuur (sPDL). De andere plaque ontving niets (PDL). In totaal zijn er drie behandelingen gegeven, waarbij elke drie weken de PASI-score werd genoteerd. In week 0 zaten beide groepen op een score van 7,94. In week 15 was de PDL groep gezakt naar 3,79 en de sPDL groep naar 2,79. Beide groepen waren statistisch significant in de afname van de psoriasis, maar niet in de vergelijking met elkaar. Ilknur en collega's (2006) concluderen dat de sPDL groep een betere afname heeft in schilvering, erytheem en induratie dan de PDL. Twee patiënten hadden na twee behandelingen een complete remissie.



Figuur 2.3;

De bruine verkleuring staat voor ICAM-1. In afbeelding A is de 0-meting te zien. Afbeelding B is een afname te zien na vier weken. Afbeelding C heeft een afname na zes weken (Soliman et al., 2011).

Intercellulair adhesie molecuul 1 (ICAM-1) is een belangrijk molecuul die een rol speelt in de migratie van T-cellen naar de epidermis (Soliman et al., 2011). Door de ICAM-1-expressie te onderzoeken, kan er gekeken worden of de PDL effect heeft op de plaque psoriasis laesie. Bij alle 60 patiënten werden biopsies genomen en werd een som score berekend. Na vier weken en drie behandelingen is de som score met 2,8 punten gezakt. Dit houdt in dat de

schilvering, erytheem en induratie veelal is verbeterd. De biopsies werden vergeleken met de resultaten van de som score en deze waren statistisch significant in relatie tot elkaar. Er is dus een relatie in de afname van het ICAM-1 en de klinische afname van de psoriasis. Er kan gezegd worden dat ICAM-1 als een parameter kan worden gebruikt, om de effectiviteit te meten van de PDL (Soliman et al., 2011).

De Leeuw en collega's (2006) onderzochten de veiligheid en effectiviteit bij psoriasis met de PDL. Negen van de 41 patiënten haalden een remissie van >71% (goede verbetering) na 4,2 behandelingen. 22 patiënten hadden een remissie van >91% (hele goede verbetering) na 4,9 behandelingen. De duur van remissie was voor de >71% groep 10,7 maanden en de >91% groep 12 maanden.

Het gemiddeld aantal PDL behandelingen is in diagram 2.1 weergegeven. 50% van de acht onderzoeken heeft een gemiddelde van drie behandelingen. Gebaseerd op tabel 2.2.

Gemiddeld aantal PDL behandelingen

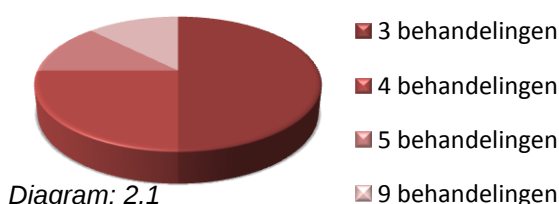


Diagram: 2.1

Bijwerkingen die bij de PDL worden beschreven zijn purpura, welke na gemiddeld twee weken weer weg getrokken waren (Rácz et al., 2010; De Leeuw et al., 2009). Ongemakken en pijn tijdens en na de behandeling (Ilknur et al., 2006; Noborio et al., 2009; Erceg et al., 2006). 20 van de 27 patiënten uit het onderzoek van De Leeuw en collega's (2009) rapporteerden tijdelijke hyperpigmentaties, zoals ook in andere studies beschreven staat (Erceg et al., 2006; Rácz et al., 2010; Soliman et al., 2011).

Onderzoek PDL	Aantal patiënten	Aantal behandelingen	PASI, sum, PGA of %.
Bovenschen et al., 2007	8	3 (elke 2 weken)	62%
De Leeuw et al., 2006	41	5 (elke 5 weken)	71%-100%
De Leeuw et al., 2009	27	4 (elke 3 weken)	>60%
Erceg et al., 2006	8	3 (elke 2 weken)	2.9 (PASI)
Ilknur et al., 2006	23	3 (elke 3 weken)	3.7 (PASI)
Noborio et al., 2009	11	9 (elke 4 weken)	42%
Rácz et al., 2010	14	4 (elke 3 weken)	46%
Soliman et al., 2011	60	3 (elke 2 weken)	3.90 (sum)

Tabel 2.2: Onderzoeksresultaten PDL

2.3. NB-UVB versus PDL

Er zijn twee onderzoeken die de effecten van de NB-UVB en de PDL met elkaar vergelijken. In tabellen 2.1 en 2.2 zijn de resultaten schematisch weergegeven voor de eerder beschreven onderzoeken.

In het onderzoek van De Leeuw en collega's (2009) worden 27 patiënten behandeld met de PDL. Het doel van het onderzoek is het effect en de veiligheid van de PDL te vergelijken met de resultaten van de behandeling met NB-UVB. De patiënten moesten minimaal vier laesies hebben. Één werd met de PDL behandeld, één met NB-UVB en de derde met beide interventies. De laatste werd verdeeld in tweeën (PDL/NB-UVB). Tien weken lang kregen patiënten de PDL en NB-UVB op de aangegeven laesie. In totaal zijn er vier behandelingen gegeven. De meting werd verricht met de Physician's Global Assessment-Score (PGA). Level 5 is extreme psoriasis (extreem erytheem, squamae en induratie) en level 0 geeft totale remissie aan (De Leeuw et al., 2009; Rácz et al., 2010). 60% van de patiënten had een verbetering van twee levels voor beide interventies van de PGA-score. Dit houdt in: minder erytheem, matige squamae en matige induratie. 20% had een verbetering van drie levels of totale remissie. De andere 20% had helemaal geen verbetering. Statistisch gezien is het

verschil van de PDL niet significant in vergelijking met de NB-UVB. Patiënten die niet of slecht reageren op systemisch en lokale middelen kunnen baat hebben bij PDL.

Rácz en collega's (2010) meten de effecten van de PDL op cellulair en moleculair niveau en vergelijken deze met de NB-UVB. Om klinische verbetering waar te nemen is gebruik gemaakt van de PGA score (*De leeuw et al., 2009; Rácz et al., 2010*). Na 13 weken is er 52% afname van de PGA score van de NB-UVB en 46 % bij de PDL. Statistisch gezien is dit een vergelijkbare score. Zes van de 14 patiënten hadden een hoge klinische reactie. Zij gingen van een PGA score 1 (minimale erytheem, discrete induratie en <5% squamae) naar een PGA score 0,3 (*De leeuw et al., 2009; Rácz et al., 2010*). Dit is te vergelijken met bijna een complete remissie van de laesie.

Discussie

De gevonden onderzoeksresultaten en de gemaakte keuzes worden hier beoordeeld. Hierdoor kunnen de resultaten beter worden geïnterpreteerd.

Chronische plaque psoriasis heeft meerdere behandelmogelijkheden, waar de huidtherapeut nog geen deel aan neemt. Dit was de aanleiding voor deze literatuurstudie. Om chronische plaque psoriasis in remissie te brengen, wordt de NB-UVB al enkele jaren toegepast. Bij de start van de literatuurzoektocht is gezocht naar literatuur over de PDL, NB-UVB, maar ook over de Excimer laser, in gedachten houdend dat de golflengte van beide apparaten vergelijkbaar zijn. Drie van de 20 artikelen gaan over de Excimer laser. De beslissing om het onderwerp toe te spitsen op de NB-UVB en niet de Excimer laser kwam te laat in het proces, waardoor de betrouwbaarheid van het onderzoek afneemt. Achteraf gezien was er genoeg literatuur te vinden over de NB-UVB behandeling.

De kwaliteit van de gebruikte literatuur verschilt per artikel. De artikelen zijn ingedeeld in een level of evidence, maar in verscheidene artikelen ontbreekt een 0-meting (*De Leeuw et al., 2006*) en een goede beschrijving van de materiaal en methode. Zoals het aantal behandelingen en de instellingen van de apparaten (*Stein et al., 2008; Hadi et al., 2010; Chauhan et al 2010; Gattu et al 2010;*). De resultaten zijn niet altijd compleet, waardoor het lastig wordt om de interventies met elkaar te vergelijken. Bij aanvang van het onderzoek had er kritischer gekeken moeten worden naar de zoektermen en de inhoud van de artikelen. Als hier meer aandacht aan was geschonken, hadden er gerichter artikelen kunnen worden gezocht, met een hogere level of evidence. Tijdens het schrijven van de resultaten zijn drie artikelen ge-excludeerd en vervangen. Dit houdt in dat de in- en exclusie criteria aangevuld hadden kunnen worden met één soort meetinstrument, waardoor de vergelijking veel betrouwbaarder zou zijn geweest.

De Pulsed Dye laser is een laser die ontwikkeld is voor de vaatproblematiek, zoals bijvoorbeeld wijnvlekken en couperose. In 1992 is één van de eerste studies gedaan naar de werking van de PDL op de chronische plaque psoriasis (*Ilknur et al., 2006*). Sindsdien zijn er maar weinig studies over de PDL beschreven. Acht van de 20 gebruikte artikelen gaan over de PDL, waarvan twee een vergelijkende studie hebben gedaan met de NB-UVB. Deze studies zijn allemaal anders van opzet. In drie onderzoeken wordt salicylzuur voor aanvang van de behandeling aangebracht, om schilfering te verminderen en reflectie te voorkomen. Dit geeft een onbetrouwbaar beeld op de werking van de PDL. De patiëntenaantallen verschillen van acht tot 60 patiënten. Ook is de behandelfrequentie verschillend. Deze varieert van twee tot vier weken. De helft van de studies heeft een gemiddelde van drie behandelingen. Een uitschieter is de studie van Noborio en collega's (2011); deze heeft een gemiddelde van negen behandelingen. De instellingen van de laser zijn belangrijk om een juiste vergelijking te maken. Deze zijn verschillend in het aantal Joule, milliseconde en de spotgrootte. Verschillende meetinstrumenten in de studies maken de resultaten moeilijk te interpreteren en te vergelijken met een andere, soortgelijke studie. De manier waarop deze staan beschreven in percentages of enkele cijfers, maakt het in het geheel moeilijk om een conclusie te trekken.

In de gebruikte reviews (*Lapolla et al., 2011; De Jager et al., 2010*) en het artikel van Stein et al (2008) wordt te weinig antwoord gegeven op de vragen die zijn gesteld voor dit onderzoek. Veelal staan de leeftijdsgroepen, de hoeveelheid behandelingen, de instellingen van het apparaat en soms zelfs de PASI score, niet tot nauwelijks beschreven. Voor de review van de Jager et al (2010) is gekozen om de gebruikte artikelen ter ondersteuning te raadplegen.

Conclusie

Aan de hand van de gevonden onderzoeksresultaten kan een conclusie getrokken worden. Bij het formuleren van de conclusie is gelet op behandelperiode en tijd, intensiviteit van de interventie en remissie van de laesie.

Het effect van de NB-UVB vindt op cellulair niveau in de epidermis en papillaire dermis plaats. Door toename van keratinocyten ontstaat er een verhoorde squameuze plak die kenmerkend is voor psoriasis. De NB-UVB heeft een remmende werking op de keratinocyten, waardoor geleidelijk de plaques tijdens de behandeling afnemen (*Rácz et al., 2010; Hallaji et al., 2011*).

Het effect dat de PDL in de huid heeft op de chronische plaque psoriasis is het vernietigen van de microvasculatie. Door de laesie met de PDL te behandelen, vermindert het aantal bloedvaten in de laesie, waardoor de inflammatie niet meer in stand gehouden kan worden (*Noborio et al., 2009*). Hierdoor kan er een plaatselijke of gehele remissie ontstaan. De remissie is afhankelijk van de duur van de behandeling, aantal behandelingen en laser instellingen.

Wat is het verschil in mate van afname van chronische plaque psoriasis tussen de Pulsed Dye laser ten opzichte van de NB-UVB behandeling?

De NB-UVB heeft een gemiddelde van drie behandelingen per week, wat verschilt met de PDL die een gemiddelde heeft van één behandeling in de drie weken. Over de gehele behandelperiode (gemiddeld 2.5 maand) heeft de NB-UVB 32 behandelingen in totaal nodig, terwijl de PDL vier behandelingen nodig heeft. Hierdoor valt te concluderen dat de behandeling met de NB-UVB vele malen intensiever is dan die met de PDL. Er wordt rekening gehouden met het feit, dat de NB-UVB behandeling pas werd gestaakt, als er een afname van >70% ontstond. Dit is niet het geval met de PDL. Enkele patiënten haalden een plaatselijke of zelfs geen remissie. Doordat beide interventies op een ander niveau in de laesie werken, is de vergelijking tussen beide moeilijk te maken. De afname van de chronische plaque psoriasis is afhankelijk per patiënt en zijn reactie op de desbetreffende interventie. De voorkeur gaat uit naar de behandeling van de NB-UVB, doordat deze behandeling veelal niet pijnlijk is en een betere afname van de plaque psoriasis oplevert. De PDL is echter wel een alternatief voor patiënten die resistent zijn voor lokale middelen, zoals corticosteroïden en de NB-UVB.

Aanbevelingen

De effectiviteit van de PDL op de chronische plaque psoriasis is nog weinig onderzocht. Om een goed oordeel te kunnen formuleren op de vraag of huidtherapeuten kunnen deelnemen aan de behandeling van plaque psoriasis is het van belang dat hiernaar meer onderzoek wordt gedaan.

Daarnaast is het van belang dat er meer vergelijkend onderzoek wordt gedaan met hetzelfde meetinstrument naar de effectiviteit van de PDL ten opzichte van NB-UVB bij chronische plaque psoriasis.

Er zou onderzoek gedaan moeten worden naar de effectiviteit van de PDL zonder de combinatie met salicylzuur. Dit is van belang om de effectiviteit van de PDL beter te beoordelen.

Langetermijneffecten van de PDL en de NB-UVB zijn tot nu toe bekend tot maximaal zes maanden. Het is van belang om deze periode uit te breiden tot één jaar.

Voor de toekomst is het raadzaam om onderzoek te doen op macro- en microniveau van de huid. Dit geldt zowel voor de NB-UVB als de PDL. Hierdoor is beter te beoordelen wat de interventie op de plaque psoriasis doet. Zo kan bekeken worden welke behandeling meer effect heeft.

Doordat de huidtherapeut direct toegankelijk is, kan er gekeken worden of de patiënten met chronische plaque psoriasis behandeld kunnen worden door de huidtherapeut. Mits zij de juiste middelen heeft.

Literatuurlijst

- Bovenschen, H.J., Erceg, A., Vlijmen-Willems van, I., Kerkhof van de, P.C.M., & Seyger, M.M.B., (2007). Pulsed dye laser versus treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate for localized refractory plaque psoriasis: Effects on T-cell infiltration, epidermal proliferation and keratinization. *Journal of dermatological treatment*, 18, 32-39
- Chauhan, P.S., Kaur, I., Dogra, S., & Kanwas, D.A.J., (2010). Narrowband ultraviolet B versus psoralen plus ultraviolet A therapy for severe plaque psoriasis: an Indian perspective. *Clinical and Experimental Dermatology*, 36(2), 169-173
- Dawe, R.S., Cameron, H.M., Yule, S., Ibbotson, S.H., Mosely, H.H., & Ferguson, J., (2011). A Randomized Comparison of Methods of Selecting Narrowband UV-B Starting Dose to Treat Chronic Psoriasis. *Archives of Dermatology*, 147(2), 168-174.
- Dayal, S., Mayanka, & Jain, V.K., (2010). Comparative evaluation of NBUVB phototherapy and PUVA photochemotherapy in chronic plaque psoriasis. *Indian Journal of Dermatology, Venerology and Leprology*, 76(5), 533-537.
- Erceg, A., Bovenschen, H.J., van de Kerkhof, P.C.M., & Seyger, M.M.B., (2006). Efficacy of the pulsed dye laser in the treatment of localized recalcitrant plaque psoriasis: a comparative study. *Britisch Journal of Dermatology*, 155, 110-114.
- Feldman, S.R., (2011). Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of psoriasis. Up to Date, 19.2
- Gattu, S., Pang, M., Pugashetti, R., Malick, F., Hong, J., Bowers, E., et al, (2010). Pilot evaluation of supra-erythemogenic phototherapy with excimer laser in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of Dermalogical treatment*, 21, 54-60.
- Hadi, S.M., Phi, I M., Al-Quran, H., Sá Earp, A.P., Hadi, A.S., et al., (2010). The Use of the 308-nm Excimer Laser for the Treatment of Psoriasis. *Photomedicine and Laser Surgery*, 28(5): 693-695.
- Hallaji, Z., Barzegari, M., Balighi, K., Mansoori, P., Taheri, A., & Mansoori, P., (2010). A comparison of three times vs five times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicen*, 26, 10-15.
- He. Y., Zhang. X., Dong. J., Xu. J., & Wang. J., (2007). Clinical efficacy of a 308 nm excimer laser for treatment of psoriasis vulgaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 23, 238–241
- Ilknur, T., Akarsu, S., Aktan, S., & Özakn S., (2006). Comparison of the Effect of Pulsed Dye Laser, Pulsed Dye Laser + Salicylic Acid, and Clobetasole Propionate + Salicylic Acid on Psoriatic Plaques. *Dermatologic Surgery*, 32, 49-55.
- Jager de, M.E.A., Jong de, E.M.G.J., Kerkhof van de, P.C.M., & Seyger, M.M.B. (2010). Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: A systematic literature review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 62(6), 1013-1030.
- Kleinpenning, M.M., Smits, T., Boezeman, J., van de Kerkhof, P.C.M., Evers, A.W.M., & Gerritsen, M.J.P., (2009). Narrowband ultraviolet B therapy in psoriais Randomized double-

blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. *British Journal of Dermatology*, 161, 1351-1356.

Lapolla, W., Yentzer, Y.A., Bagel, J., Halvorson, C.R., & Feldman, S.R., (2011). A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(5), 936-949.

Leeuw de, J., Lingen van, R.G., Both, H., Tank, B., Nijsten, T., & Neumann, H.A., (2009). A Comparative Study on the Efficacy of Treatment with 585 nm Pulsed Dye Laser and Ultraviolet B-TL01 in Plaque Type Psoriasis. *American Society for Dermatologic surgery*, 35(1), 80-91.

Leeuw de, J., Tank, B., Bjerring, P.J., Koetsveld, S., & Neumann, M., (2006). Concomitant treatment of psoriasis of the hands and feet with pulsed dye laser and topical calcipotriol, salicylic acid, or both: A prospective open study in 41 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54, 266-271

Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG). (2004). Psoriasis M39. Utrecht: Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG).

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). (2009). Richtlijn Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

Noborio, R., Kurokawa, M., Kobayashi, K., & Morita, A., (2009). Evaluation of the clinical and immunohistological efficacy of the 585-nm pulsed dye laser in the treatment of psoriasis. *European Academy of Dermatology and Venerology*, 23(4), 420-424.

Rácz, E., Leeuw de, J., Baerveldt, E.M., Kant, M., Neumann, H.A.M., et al., (2010). Cellular and Molecular Effects of Pulsed Dye Laser and Local Narrow-Band UVB Therapy in Psoriasis. *Lasers in surgery and medicine*, 42(3), 201-210.

Salem, S.A.M., Barakat, M.A.E., & Morcos, C.M.Z.M., (2010). Bath psoralen + ultraviolet A photochemotherapy vs. narrowband-ultraviolet B in psoriasis: a comparison of clinical outcome and effect on circulating T-helper and T-suppressor/cytotoxic cells. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 26, 235-242.

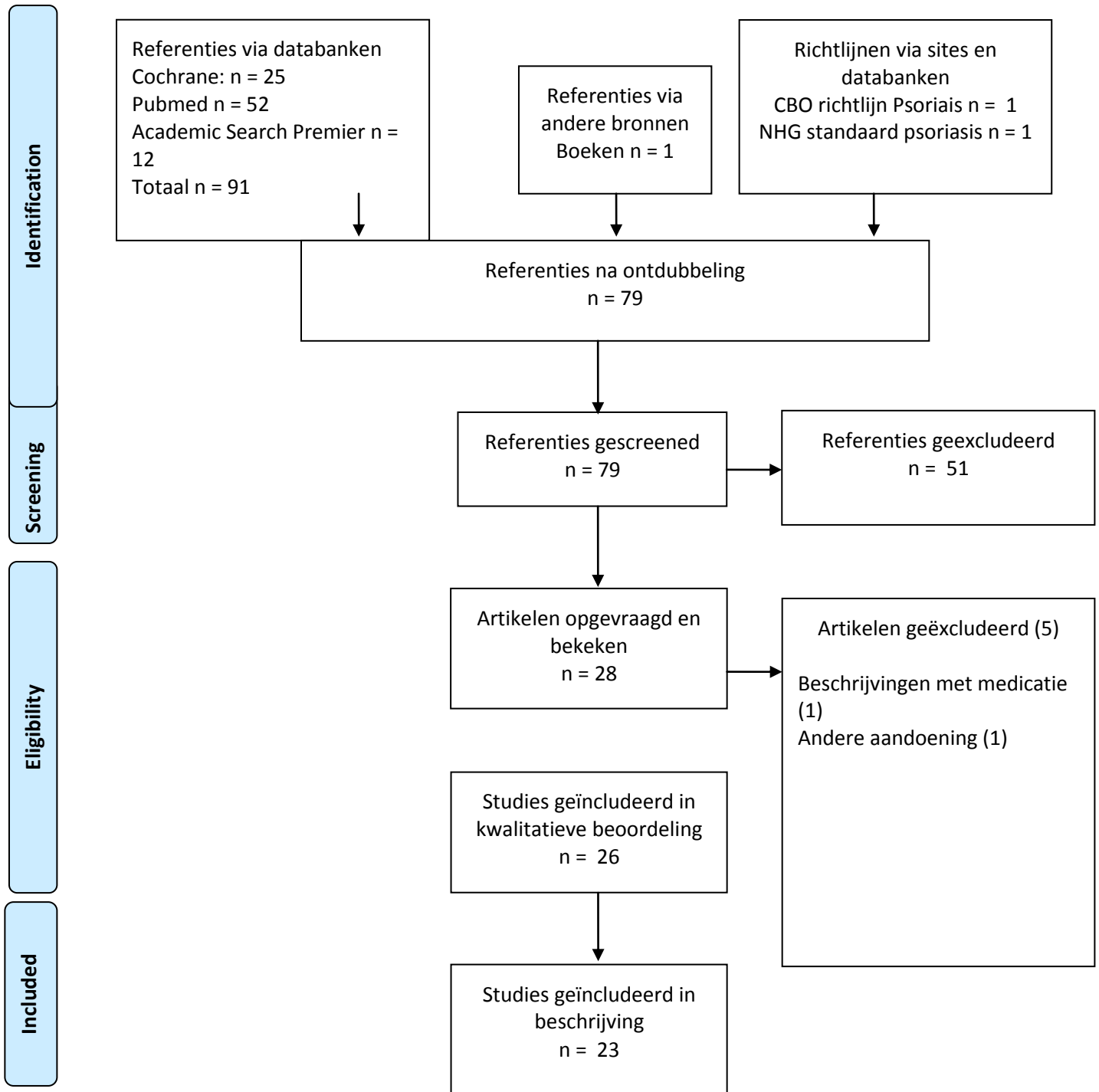
Solima, M., Zaher, H., El Danasouri, N., Attia, A., & Tawfik, W., (2009). Effect of pulsed dye laser on intercellular adhesion molecule -1 (ICAM-1) expression after treatment of psoriasis. *Medical Laser Application*, 26(1), 20-26.

Stein, K.R., Pearce, D.J., & Feldman, S.R., (2008). Targeted UV therapy in the treatment of psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*, 19, 141-145.

Vloten van, W.A., Degreef, H.J., Stols, E., Vermeer, B.J., & Willemze, R. (2007). Dermatologie en venereologie. Amsterdam: Reed business.

Bijlage 1; Stroomdiagram literatuur

Uit: 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



Bijlage2; Ruwe data

Auteur	Aantal patiënten	Leeftijd (gemiddeld)	Aantal behandelingen	Score.follow up
Rácz et al. (2010) Art2 PDL	14	Tussen de 20-65 jaar (49)	Elke 3 weken 4 behandelingen, voor 10 weken. Instellingen: 5.5 – 6.5 J/cm2 0.50 Ms 7 mm spot 20% overlap	PGA (0=symptoom vrij, 5=verergering van laesie) Week 13 46% reductie (pga score) Van 1 (week 0) naar 0.6 in week 13. 6 van de 14 patiënten hadden een hoge klinische reactie
Rácz et al. (2010) UVB	14	20-65 jaar (49)	UVB-TL01 S (311 nm) Gemiddelde UV output: 19.4 mW/cm2 Behandelkop 5*10 cm2 MED bepaald. Gemiddelde 0.86 J/cm2) 3 keer per week behandeling Start met 70% of de MED. Na elke behandeling 20% verhogen totdat er vasthoudende erytheem ontstaat of de clearing ontstaat. Totaal 30-33 behandelingen. 11 weken. Initial dose 0.62 J/cm2, cumulatieve dosis 0.84 J/cm2	Week 13 52% voor de uvb Van 1 naar 0.48. Statistisch gezien gelijk.
Noborio et al (2009) Art3	11	Tussen de 28-71 jaar (42)	Maximaal 9 behandelingen 1 keer per maand. Instellingen: 8 J/cm 2 0.45 Ms 10 mm spot Geen overlap	De gemiddelde afname in de PASI score was 42%. Bij 3 van de 11 patiënten was er binnen een maand een recidief en 2 ervan zijn gestopt na 3 behandelingen. 2 van de 11 patiënten hadden een pasi score van >75%. (7 maanden in remissie) 4 patiënten hadden tussen de 51-74% plaatselijke remissie. Daarvan hadden 2 patiënten 6 maanden clear.
De Leeuw et al (2009) Art 6	27	Tussen de 20-65 jaar (44.4)	Elke 3 weken, max 4 behandelingen voor 10 weken Instellingen: 5.5 – 6.5 J/cm2 0.45 ms 7 mm spot 20% overlap	Salicyl zuur 5% in alle plaques Week 13 60% had 2 levels improvement, 20 % had geen verbetering, 20% had verbetering van 3 of meer levels In de plaques van behandeling A zijn er 6 patiënten met verbetering van de uvb en 4 met verbetering in pdl. PGA

			Tussen door salicylzuur op alle plaques op verstrooiing van licht tegen te gaan. 2 dagen voor de PDL behandeling werd daar mee gestopt.	Goede klinische resultaten bij 7 plaques (25.9%) bij UVB, bij 9 plaques (33.3%), 5 voor de PDL en UVB(18.5%), en 2 (7.4%) PGA 0 in UVB 5 plaques (18.5%) PDL 5 plaques (18.5%). In de PDL en UVB 2 (7.4%)
De leeuw et al UVB			Minimal erythema dose (MED) was determined by placing a metal cover with 6 test squares (each 1 cm ²) on the MultiCare device. The squares allowed the penetration of 100%, 83%, 65%, 49%, 34%, and 17% of UVB-TL01 irradiance of the device (19.4mW/cm ²). After 24 hours, the test squares were examined. The square showing just observable erythema was considered as MED. Mean MED was 0.86 J/cm ² (range 0.34–1.2 J/cm ²).	Total clearance (PGA score of 0) was achieved in the UVB-treated sides of five (18.5%) plaques, in the PDL-treated sides of five (18.5%) plaques, in the PDL1UVB-treated side of two (7.4%) plaques, and in a nontreated side of one (3.7%) plaque. In one
Erceg et al (2006) Art 12	8	(52)	Elke 2 weken totaal 3 keer Instellingen: 8.5 J/cm ² 0.45 ms 5 mm spot 10 tot 20% overlap	1 patiënt is na 1 behandeling gestopt, deed te veel pijn. 2 andere hadden de behandelingen in week 0, 3 en 6 (i.v.m. korst vorming) i.p.v. 0, 2 en 4. Week 12 was de follow up. SUMS score: Gemiddeld in week 0 score 7.6 In week 12 score 2.9 4 patiënten met een complete respons hadden na 6 maanden nog steeds clearance, maar 3 ervan hadden tussentijds systemische middelen gebruikt voor hun exacerbaties. Om de instellingen te bepalen is er 1 patiënt behandeld (excluded in het onderzoek) deze is met 4 verschillende fluences behandeld. 5.5, 6.5, 7.5, 8.5. Na 1 maand gekeken naar foto's. Fluence 8.5. Complete clearing.
Ilknur et al (2006) Art 17	21	34-65 (46)	3 keer elke 3 weken. Instellingen: 7 -8 J/cm ²	1 patiënt is na de eerste behandeling gestopt, omdat het te veel pijn deed. 1 plaque was na 2 behandelingen met de PDL en salicylzuur gecleard. PDL van

			0.35 ms 5 mm spot Geen overlap	week 0 7.9 PASI naar 3.7 PASI week 15 5 plaques hadden complete clearance. (26.3%). In vergelijking met de andere behandelingen het minste afgenomen, maar er zit wel een afname in.
Soliman et al (2011) Art 18	60	18-65 jaar (41.9)	Elke 2 weken behandelingen, totaal 3 behandelingen Instellingen: 7 -8.5 J/cm ² 0.45 ms 7 mm spot 20%overlap	3 patiënten zijn na de eerste behandeling gestopt In week 0, 2, 4 en 6 werden er biopsies genomen Sums-score. Week 0 7.40 Week 2 6.90 Week 4 4.60 Week 6 3.90 de controlegroep bleef veelal gelijk.
Bovenschen et al (2007) Art 19	8		Elke 2 weken, 3 behandelingen totaal. Instellingen: 8.5 0.45 ms 5 mm spot 10-20% overlap	Twee weken voor de aanvang van de behandeling 10% salicylzuur. 1 patiënt is er mee gestopt na 1 behandeling, door pijn. 2 patiënten hadden in 0, 3 en 6 weken behandeling i.p.v. 0, 2 en 4 weken. De SUM-score is 62% verminderd van de PDL plaques.
De leeuw et al. (2006) Art 20	41	11-70 jaar (46.4)	Instellingen: 5-6.5 J/cm ² 0.45 Ms 7 mm spot 20% overlap	10% had 71% of minder en worden als behandelings failure beschouwd. 10.7 maanden clear! Meer dan 90% clear 12 maanden
Hadi et al., (2010)	98 (41 mannen en 57 vrouwen)	Tussen de 10 – 84 jaar (51,4)	Instellingen: Energie dichtheid 3mJ/cm ² per puls Puls breedte is 30 Nano-seconde 2x2cm spot Puls herhalingsfrequent ie <200 Hz Gegeven energie 100, 150, 200, 250, 300 3n 350mJ/cm ² (MED niveaus 1 t/m 6) Energie stapsgewijs verhoogd in stappen van 50 tot 100mJ/cm ²	59 patiënten (60,2%) bereikten 70% klaring of hoger. Het gemiddelde aantal behandeling om dit te bereiken was 17, de gemiddelde cumulatieve dosis was 6,36J/cm ² . 24 patiënten (24,5%) bereikten 50% tot 70% klaring. Het gemiddelde aantal behandelingen om dit te bereiken was 12, de gemiddelde cumulatieve dosis was 5,36J/cm ²
Gattu et al., (2010)	13	Tussen de 29 – 66 jaar (47,6)	Maximaal 24 behandelingen. 2 keer per week gedurende 12 weken op niet	54% van alle patiënten bereikte een PASI klaring van >75% of meer. Van deze 54% bereikte 86% een PASI klaring van 90% of meer en 14% bereikte een PASI klaring van tussen de 75% en

			achtereenvolgende dagen. Instellingen:	90%. 46% van alle patiënten bereikte een PASI klaring van 50% Follow up fase maandelijks gedurende 6 opeenvolgende maanden. De gemiddelde duur van het therapeutisch effect (PASI 50) was 20 weken. 83% behield een therapeutisch effect van gedurende 24 weken tijdens de follow up fase.
He et al., (2007)	40 (22 mannen en 18 vrouwen)	Tussen de 14 – 55 jaar (38,1)	2x per week. Als PASI 90% was bereikt 1x per week. Gemiddeld aantal behandelingen 13,7 Instellingen: Golflengte 308nm Energie dichtheid 6,5mJ/cm² per puls Puls breedte is 60 Nano-seconde 10, 20 en 25 mm Spot Puls herhalingsfrequentie 200Hz Gegevens energie Energie stapsgewijs verhoogd in stappen van 20-30% elke 2 tot 3 behandelingen	PASI score pre-behandeling 14,73 ± 4,37 PASI scores werden genoteerd na 5, 10 en 15 behandelingen. PASI na 5 behandelingen 9.22 ± 4.64 PASI na 10 behandelingen 5.13 ± 4.02 PASI na 15 behandelingen 2.42 ± 2.91 Cumulatieve dosis (psoriasis vulgaris) 6,86 ± 2,48J/cm² nadat de patiënte gestratificeerd waren ging de gemiddelde cumulatieve dosis omhoog 9,13 ± 1,80J/cm² Cumulatieve dosis (plaque typen) 5,64 ± 1,86J/cm²
Stein et al., (2008)	20		Studie gedurende periode van 8 weken. Follow-ups tot 6 maanden	Om een klaring van >95% te bereiken waren er gemiddeld 10,6 behandelingen nodig met een dosis van 6,1J/cm². De gemiddelde remissie tijd, gedefinieerd als <25% terugkeer van de ziekte, was 3,5 maand.
	80		2 x per week tot 10 behandelingen Initiële dosis was drie keer de vooraf bepaalde MED.	PASI scores werden genoteerd bij aanvang, na 4 behandelingen, na 10 behandelingen of bij klaring als klaring plaats vond. 72% bereikte ten minste 75% klaring met gemiddeld 6,2 behandelingen. 84% bereikte >75% klaring bij 10 of minder

				behandelingen. 50% bereikte 90% klaring bij 10 of minder behandelingen.
	120		2x per week voor 3 weken. Gevolgd door 1x per week tot volledige verdwijning.	65,7 bereikte ten minste 90% klaring na een maximum van 10 behandelingen. 85,3% bereikte ten minste 90% klaring na 13 sessies. Cumulatieve UVB dosis 11,25J/cm ² met een gemiddeld aantal behandelingen van 7,2 weken.

Chauhan et al., (2010)	51 (26 NB-UVB)	(33,3)	3x per week op niet opeenvolgende dagen. Tot >75 klaring bereikt of bij een maximale behandeling van 4 maanden. Instellingen: NB-UVB 280mJ/cm² Energie stapsgewijs verhoogd in stappen van 20% bij elke volgende behandeling.	17 patiënten uit de NB-UVB groep lieten duidelijke verbetering zien (80,9%, 95% BI 64,15 tot 96,75) De gemiddelde tijd die nodig was om dit te bereiken was 9,9 ± 3,3 weken. Na 12 weken bereikte 50% een opmerkelijke verbetering. 6 maanden na de behandeling waren 15 patiënten Van deze patiënten waren er 4 in remissie (26,7%, 95% CI 4.29-49.05)
Hallaji et al., (2010)	45 (26 mannen en 19 vrouwen)	Tussen de 13 - 75 jaar (34,3) (32.6 + 36.1 / 2 = 34,4)	Gemiddelde aantal weken 3x per week behandelen 14,7 weken Gemiddelde aantal weken 5x per week behandelen 8,9 weken. Gemiddelde aantal behandelingen 3x per week behandelen 37,6 Gemiddelde aantal behandelingen 5x per week behandelen 37,8 Instellingen: Philips TL-01 100W TL-lampen Bestralingssterkte 3 – 5.9mW/cm² Belichtingstijden Aangepast aan vereiste doses. Gemiddelde cumulatieve	De gemiddelde PASI score bij aanvang van de behandeling was in beide groepen 16,4 Bij de 12^{de} behandeling was dit 11,9 voor de 3x per week groep en 12,4 voor de 5x per week groep Aan het einde van de behandeling was dit 1,9 voor de 3x per week groep en 4,9 bij de 5x per week groep. Bij 18 (78%) patiënten in de groep die 3x per week werden behandeld werd klaring gevonden. Bij 15 (68%) patiënten in de groep die 5x per week werden behandeld klaring gevonden. Bij 4 (17%) patiënten in de groep die 3x per week werden behandeld was complete klaring van alle blootgestelde laesies zichtbaar. Bij 5 (23%) patiënten in de groep die 5x per week werden behandeld was complete

			dosering 3x per week behandelen 43,0J/cm² Gemiddelde cumulatieve dosering 5x per week behandelen. 46,3J/cm²	klaring van alle blootgestelde laesies zichtbaar. De gemiddelde behandelingsperiode was significant korter in de 5x per week behandel groep (P=0.001) De gemiddelde PASI score was significant lager in de 3x per week behandel groep (P=0.02) Aan het einde van de behandel periode waren in de groep van 3x per week behandelen 18 (78%) patiënten tevreden 3 (13%) patiënten noch tevreden, noch ontevreden 2 (9%) patiënten was ontevreden. In de 5x per week behandeld groep was dit 14 (64%) patiënten tevreden 3 (14%) patiënten noch tevreden, noch ontevreden 5 (23%) patiënten was ontevreden. Het verschil tussen de groepen was niet statistisch significant (P=0,24)
Lapo-Lla et al., (2011)	109			Vergelijking tussen hoge dosis en lage dosis NB-UVB therapie. Hoge dosis NB-UVB laat geen verschil zien in klaring maar er zijn minder behandelingen nodig en heeft een betere werkzaamheid op de langere termijn.
	113		Vergelijking 2x per week Vs. 3x per week	Een behandeling met de NB-UVB op basis van 2x per week duurt 1,5 keer langer dan een NB-UVB behandeling op basis van 3x per week.
	27		Thuisbehandeling UVB 2 tot 3 sessies per week	

	196 (70% thuis behandeld 73% poliklinisch behandeld		Thuisbehandeling	Geen significante verschillen in werkzaamheid waargenomen. 50% vermindering van de PASI score. Patiënten gaven aan dat de kwaliteit van leven door onafhankelijk van de behandeling is vergroot. Patiënten die thuis worden behandeld gaven ook aan dat de behandeling minder belastend is dan mensen die poliklinisch worden behandeld.
	28		Totaal 16 weken. UVB-lamp Instellingen 290-320nm Start dosering varieerde van 150 tot 350mJ/cm2	PASI score verbeterde het meest na 6 weken, met 73% verbetering, en daalde tot 63% bij 16 weken. 36% van de patiënten had >75% klaring in PASI 21% van de patiënten toonde volledige klaring in PASI
Stein et al., (2008)	17 study, 24 control		3x per week Instellingen TL-01 UVB	Plaque (A) overdekt iedere behandeling. Plaque (B) gedekt voor 2 van de 3 wekelijkse behandelingen. Plaque © ongedekt elke behandeling. Gemiddelde daling SEI score overdekt (A) 3,2 vs. 7,6 onbedekt (C). Gemiddelde daling SEI van ongedekt (A) en 2 van de 3 wekelijkse behandeling bedekt (B) gaven geen significante verschillen. Plaque A bedekt gaf geen significant verschil tussen de controle groep. UVB therapie kan een systemisch effect hebben op de psoriasis, het primaire effect van UVB is alleen lokaal.
	13		1, 2,4 of 20 behandelingen. Instellingen MED varieerde van 114 tot 326mJ/cm2	Hoge energie (8-16 veelvoud van de MED) geeft significant meer verbetering dan laag energie (0,5-6 veelvoud van de MED) Tijdens de 4 maanden follow-up hadden de laag energie behandelde plaques recidieven. Hoge energie gaf na blootstelling een direct effect,

				maar geen lokaal effect van de UVB in de buurt van de plaques.
Dayal et al., (2010)	60 (30 NB-UVB)	Tussen de 21 – 40 jaar (32,1)	3x per week voor 3 maanden of zodra er 75% reductie was behaald. Instellingen: Standaards start dosering voor huidtype IV en V van 280mJ/cm²	Bij 21 mensen was 25% tot 50% van het lichaamsoppervlak bedekt met psoriasis plaques. Bij 9 mensen was 50% tot 75% van het totaal lichaamsoppervlak bedekt met psoriasis plaques. De PASI score was bij aanvang van de therapie gevarieerd van 12,2 tot 30,6. Aan het einde van de 3 maanden bereikte alle patiënten >75% of volledige klaring. Aan het einde van de therapie varieerde de PASI score van 0 tot 3,2. De gemiddelde cumulatieve dosering was 1,16J/cm² Het aantal behandelingen varieerde van 10 tot 32. Het aantal dagen varieerde van 45-86 met een gemiddelde van 65,6 tot klaring.
Klein-penn-ing et al., (2009)	109 (54 mannen en 55 vrouwen)	Tussen de 18 – 87 jaar (46,3)	Patiënten werden 3x per week behandeld. Instellingen: Waldmann UV-licht 7001K cabine met TL-01 lampen 311nm Toe gediende doses huidtype I en II 0.20, 0.40, 0.60, 0.80, 1.00, 1.20 J/cm² huidtype III en IV 0.50, 0.70, 0.90, 1.10, 1.30, 1.50 J/cm² Initiële dosis hoge doseringsgroep was 70% van de MED Initiële dosis lage doseringsgroep was 35% van de MED Bij elke behandeling werd de stralingsdosis verhoogd met 40% hoge doseringsgroep en met 20% voor de lage doseringsgroep.	Er was geen significant verschil tussen de twee doseringen en het aantal patiënten met klaring. In totaal behaalde 77 patiënten klaring. 41 patiënten uit de hoge dosis 36 patiënten uit de lage dosis. De cumulatieve dosis van de hoge dosering was 42.5 ± 30.8J/cm² De cumulatieve dosis van de lage dosering was 36.7 ± 25.9J/cm². Hierin is geen significant verschil aangetoond. Het aantal bestralingen tot klaring in de groep met hoge dosering was 20.6 ± 6.9 Het aantal bestralingen tot klaring in de groep met lage dosering was 24.1 ± 6.1 Bij de hoge bestralingsdosering was significant minder behandelingen nodig. Follow-up na 3 maanden.

				Geen significant verschil tussen beide groepen in recidieven. In beide groepen waren 3 patiënten met een recidief. De daling in PASI score in de hoge dosis groep was na 3 maanden 5.93 ± 4.1 in vergelijking met de uitgangssituatie. Er was ook een langere verbetering in de groep met de lage dosering na 3 maanden 4.14 ± 2.96. Echter werd een significant lager PASI in de follow-up periode gemeten in de groep met de hoge bestralingsdosering. Dit geeft aan dat een hoge bestralingsdosering een beter effect heeft op de langer termijn op psoriasis.
Salem et al., (2010)	34 (16 NB-UVB)	Tussen de 18 – 63 jaar (44,81)	3x per week tot een maximum van 24 sessies. Instellingen UV-100L Waldman TL-01 lampen. Fysieke instraling 7-10mW/cm² Biologische effectieve instraling 0.4-0.6mW.cm² Huidtype I en II 0,3J/cm² Huidtype III en IV 0.5J/cm² Huidtype V en VI 0,8J/cm² De dosis werd iedere behandeling met 20% verhoogt	De gemiddelde PASI score in deze groep was 20,74 3 patiënten waren ingedeeld als milde psoriasis 9 patiënten waren ingedeeld als matige psoriasis 4 patiënten waren ingedeeld als ernstige psoriasis Na de behandeling was de PASI score gedaald naar 12,5 Statistisch significant hogere percentages van de klaring en minder ernst cijfers na de behandeling in vergelijking met degen die voor de behandeling ($Z=?$ 3.17, $P=0.05$)
Dawe et al., (2011)	210	(41,9) (41.6 + 42.7 + 41.5 / 3 = 41.9)	Instellingen: Waldmann GmbH 24 Philips 100W TL01-lampen Startdosering 140mJ/cm² Werden 3 groepen gevormd: 50% MED	70 patiënten waren toegewezen aan de niet-MED-based startdosering van 140mJ/cm², 16 waren in feite behandeld met een lagere startdosering. 9 begonnen bij 100mJ/cm² 6 begonnen bij 70mJ/cm² 1 op 50mJ/cm Mediaan van het aantal

			70% MED 140mJ/cm² Toegediende dosis Huidtype I en II 25, 50, 70, 100, 140, 280, 390mJ/cm² Huidtype III 550 en 770mJ/cm²	behandelingen om klaring te krijgen was 29 behandelingen 50% MED 31 behandelingen 70% MED 32 behandelingen niet-MED-gebaseerde start. Mediaan dagen tot klaring 81 dagen 50% MED 78 dagen 70% MED 88 dagen niet-MED-gebaseerde start. In de 50% MED groep bereikte 53% van de patiënten een PASI van 75, 37% van de patiënten bereikte een PASI van 90. In de 70% MED groep bereikte 60% van de patiënten een PASI van 75, 37% van de patiënten bereikte een PASI van 90 In de niet-MED-gebaseerde start bereikte 63% van de patiënten een PASI van 75, 41% van de patiënten bereikte een PASI van 90.
Jager de et al., (2010)	Jain et al. 20 kinderen	Tussen de 12 – 14 jaar	Gedurende 20 weken	60% van de patiënten bereikte een PASI score van 90%. 15% van de patiënten bereikte een PASI score van 70-90%. 10% bereikte een PASI score van minder dan 50%. 5% bereikte een PASI reductie van 15-17%. Alle patiënten hadden een huidtype IV
	Tay et al. 10 kinderen	Tussen de 14 maanden – 12 jaar	6 tot 20 weken.	Na een gemiddelde behandelingsduur van 11,9 weken was klaring bereikt bij alle patiënten.
	Jury et al. 35 kinderen	Tussen de 12 – 16 jaar	Instellingen: NB-UVB werkte met behulp van slechts 50% van de minimale erytheem dosis van de patiënten.	Gemiddelde klaring werd bereikt in 63%. 88% bereikte een klaring van >80% 9% toonde geen verandering en in 28% werden er geen resultaten gegeven.
	Pasic et al. 20 kinderen.	Tussen de 4 – 16 jaar	In totaal 10 tot 39 behandelingen.	45% van de patiënten bereikte een PASI score van 90. 65% van de patiënten bereikte een PASI score van 70. 85% van de patiënten bereikte een PASI score van 50.
	Al Fouzan en Nanda 25 kinderen	Tussen de 5 – 12 jaar	Met een gemiddelde van 7,6 week was er een klaring bereikt van 90-50	Vonden een duidelijke verbetering (80% klaring) van 88% van de behandelde 25

				patiënten. Alle patiënten hadden een huidtype V
	Conclusie 110 kinderen	Tussen de 14 maanden – 16 jaar	6 tot 20 weken.	NB-UVB toonde goede resultaten in de behandeling van Plaque psoriasis in de kinderleeftijd en heeft relatief milde bijwerkingen voor de duur van het onderzoek.