

Lokale nitraten bij het fenomeen van Raynaud

CATS, critically appraised topics, proberen een evidence-based antwoord op een praktijkvraag te krijgen. De coördinatie van deze rubriek is in handen van dr. J.A.H. Eekhof • Correspondentie: j.eekhof@nhg.org.

Vraagstelling Als medicamenteuze behandeling van het fenomeen van Raynaud worden calciumantagonisten aanbevolen. Echter, vaak met teleurstellend effect en frequente bijwerkingen zoals hoofdpijn, flushes, oedeem en duizeligheid.¹ Met lokale behandeling zouden deze systemische bijwerkingen wellicht niet optreden. De vraag is of lokale nitraten effectiever zijn dan placebo wat betreft vermindering van de symptomen van het fenomeen van Raynaud en of ze gepaard gaan met weinig bijwerkingen.

Zoekstructuur Op 20 mei 2015 doorzochten we de Cochrane Library met de zoekterm 'Raynaud' (artikeltype 'Cochrane Reviews') en PubMed met (('Raynaud Disease'[MeSH]) AND ('Nitro Compounds'[MeSH]) AND ('Administration, Topical'[MeSH])). De zoekactie werd herhaald met vrije zoektermen. We hanterden de volgende inclusiecriteria: behandeling met lokale nitraten wordt vergeleken met placebo, symptoomvermindering is een uitkomstmaat, volledige tekst van het artikel is beschikbaar, artikel in Engelse taal.

Resultaten Wij vonden geen relevante Cochrane-review. In PubMed vonden wij 11 treffers waarvan 3 relevant voor onze vraagstelling. Hummers onderzocht 37 patiënten met primaire en secundaire Raynaud in 2 academische centra voor reumatologie.² In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, cross-over laboratoriumonderzoek ondergingen patiënten een koudeblootstellingstest. Gebruik van 0,5% nitraatgel gaf ten opzichte van placebo een statistisch significante afname van tintelingen ($p = 0,04$). Alle andere vergelijkingen met betrekking tot gerapporteerde symptomen waren niet-significant. Bijwerkingen kwamen bij nitraatgel niet vaker voor dan bij placebo.

Chung onderzocht in 18 klinieken in Canada en de Verenigde Staten 219 patiënten met frequente klachten van primaire en secundaire Raynaud.³ In een RCT gebruikten deelnemers gedurende 4 weken nitraatgel of placebo ten tijde van een aanval. Hij vond een significante verbetering ($p = 0,04$) op de Raynaud's Condition Score (een gevalideerde zelfscorelijst voor de ernst van Raynaudsymptomen zoals pijn, doofheid en handfunctie, uitgedrukt als een totaalscore van 0 tot 10) bij gebruik van nitraatgel ten opzichte van placebo. Wat betreft frequentie en duur van Raynaud-aanvallen, VAS-scores en bijwerkingen werden geen verschillen aangetoond.

Franks verrichtte vanuit de afdeling dermatologie een

dubbelblinde, placebogecontroleerde cross-overtrial onder 17 patiënten met ernstige, therapieresistente, secundaire Raynaud.⁴ Patiënten gebruikten driemaal per dag nitraatgel of placebo en zo nodig extra. Bij gebruik van nitraatgel verminderten het aantal aanvallen ($p < 0,01$), de ernst van de aanvallen ($p < 0,001$) en de grootte van ulcera ($p < 0,005$). Informatie over de grootte van deze verschillen en over het optreden van bijwerkingen ontbreekt.

Bespreking Geen van de onderzoeken werd in de eerste lijn uitgevoerd. In twee onderzoeken werden patiënten geïncludeerd met ernstige of therapieresistente symptomen, terwijl in de huisartsenpraktijk veel patiënten relatief milde klachten hebben.^{3,4} In een onderzoek werden zelfs alleen patiënten met secundaire Raynaud geïncludeerd, iets wat in de huisartsenpraktijk vrij zeldzaam is.^{4,5} De kwaliteit van twee onderzoeken was goed, met uitgebreide beschrijving van methodologie, intention-to-treatanalyses, beschrijving van ontbrekende gegevens en poweranalyse.^{2,3} Deze beide onderzoeken werden gefinancierd door de producent van de onderzochte nitraatgel. Het oudere onderzoek van Franks uit 1982 is dermate summier beschreven, dat geen betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kwaliteit. In ieder onderzoek worden significante verschillen beschreven, maar in geen van de artikelen wordt vermeld of het verschil ook klinisch relevant is. **Conclusie** Gebruik van lokale nitraten zou een positief effect kunnen hebben op de symptomen van het fenomeen van Raynaud, zonder veel bijwerkingen te veroorzaken. Bewezen is dit echter allerm minst; de resultaten van de onderzoeken zijn niet eenduidig, de klinische relevantie van de statistisch significante verschillen is onbekend en de gevonden onderzoeken zijn afkomstig uit een tweedelijns populatie.

Betekenis Er is geen reden om lokale nitraten toe te passen bij patiënten met het fenomeen van Raynaud, zolang de effectiviteit daarvan niet is aangetoond in kwalitatief goed uitgevoerd onderzoek. ■

LITERATUUR

- 1 Quirk IH, Coppens M. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;I:CD002069.
- 2 Hummers LK, Dugowson CE, Dechow FJ, Wise RA, Gregory J, Michalek J, et al. A multi-centre, blinded, randomised, placebo-controlled, laboratory-based study of MQX-503, a novel topical gel formulation of nitroglycerine, in patients with Raynaud phenomenon. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1962-7.
- 3 Chung L, Shapiro L, Fiorentino D, Baron M, Shanahan J, Sule S, et al. MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:870-7.
- 4 Franks AG Jr. Topical glyceryl trinitrate as adjunctive treatment in Raynaud's disease. *Lancet* 1982;319:76-7.
- 5 Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of frequency, rates, and predictors of transition to secondary disease. *Arch Intern Med* 1998;158:595-600.