

# Fenomeen van Raynaud en wintertenen

V van der Meer, LC de Jong-Potjer, JAH Eekhof, A Knuistingh Neven

## Inleiding

Verkleurde pijnlijke vingers of tenen bij lage omgevingstemperatuur, dat zijn de kenmerkende verschijnselen van het fenomeen van Raynaud (FR) en wintertenen. Prevalentiecijfers van FR variëren van 5% tot 21% afhankelijk van geografische variatie, sekse en definitie. FR komt vaker voor in een koud klimaat, vaker bij vrouwen dan bij mannen en vaker in bepaalde families.<sup>1-3</sup> In huisartsgeneeskundige registratiesystemen valt het fenomeen van Raynaud onder de ICPC-code 'andere ziekten perifere arteriën' (K92). De incidentie en prevalentie van de gehele ICPC-code zijn respectievelijk 1-5 en 2-5 per 1000 patiënten per jaar.<sup>4,5</sup> De incidentie van wintertenen (onder 'schadelijke gevolgen fysische factoren' (A88)) is niet bekend.

## Achtergrond

### Definitie

Het fenomeen van Raynaud kenmerkt zich door een bleke of cyanotische verkleuring van de vingers (of tenen). Deze ischemische fase wordt uitgelokt door koude of emotie en gevolgd door reactieve hyperemie: de erythemateuze verkleuring van de huid. Tijdens de kleurverandering zijn de acra koud, is de sensibiliteit verminderd en kan pijn optreden.<sup>6-8</sup> Men spreekt van een *primaire* FR wanneer er geen duidelijke ziekte of oorzaak is en van een *secundaire vorm* wanneer dit wel het geval is. Klinische criteria voor de primaire vorm zijn: symmetrische vasospastische aanvallen voorafgegaan door koude of emotie, afwezigheid van weefselnecrose, ulceratie of gangreen, afwezigheid van een secundaire oorzaak op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek, normale capillairen van het nagelbed, negatieve test voor antinucleaire antilichamen en een normale bezinking.<sup>6,9</sup> Tien jaar na de diagnose FR had 12,6% van de ingesloten 639 patiënten toch een secundaire aandoening, waarvan systemische sclerose verreweg het vaakst voorkwam.<sup>10</sup>

Wintertenen of -handen (ook wel perniones of erythema pernio genoemd) zijn vlekkerige rode en gezwollen vingers of tenen. De klachten gaan gepaard met jeuk, een branderig gevoel en pijn. Het komt vooral voor aan de strekzijde van zowel tenen en vin-

gers. Niet zozeer de temperatuur als wel de vochtigheidsgraad van koude lucht speelt een rol. Dit wordt verklaard door de betere koudegeleiding in een vochtig milieu.<sup>11</sup>

### Etiologie

Bij het primaire FR is de normale vasculaire respons op kou plaatselijk verstoord. Abnormale vasoconstrictie van arteriën van de vingers en arteriolen van de huid kunnen leiden tot bovengenoemde symptomen. Er zijn aanwijzingen voor een verhoogde gevoeligheid van alfa-2-receptoren voor kou.<sup>12</sup> Ook bestaat er mogelijk een genetische predispositie voor het ontwikkelen van FR.<sup>13</sup> Bij de secundaire vorm hangen de pathofysiologische processen uiteraard samen met de onderliggende aandoening. Tekenen van de secundaire vorm van FR kunnen zijn: ulceraties en necrose van de acra, perifere pulsaties en tekenen van bindweefselziekten als arthritis, myalgieën, koorts, droge slijmvliezen, huiduitslag en cardiopulmonale afwijkingen.

Dat roken de klachten bij FR verergert, is niet eenduidig aangetoond.<sup>7</sup> Niet alleen kou, maar ook emotie, bediening van trillende apparatuur of van een toetsenbord kunnen het fenomeen van Raynaud veroorzaken.

Terwijl FR een ziekte van arteriën en arteriolen is, zijn wintertenen het gevolg van veneus disfunctioneren. Bij wintertenen functioneert het regulatiemechanisme van hypo- en hyperperfusie, zoals dat bij temperatuursveranderingen plaatsvindt, niet adequaat. Hierdoor kunnen op capillair niveau stasis en stuwung ontstaan. Op den duur leidt dit tot beschadiging van het vaatendotheel, vasculitis en chronische ontsteking van het subcutane weefsel en de huid.<sup>14</sup> De afwijkingen bij winterhanden/tenen zijn blauwrode, oedemateuze, vrij scherp begrensde verhevenheden (in ernstige gevallen ook bullae, ulcera of een secundaire infectie) die meestal bilateraal gelokaliseerd zijn aan de strekzijde van tenen en vingers. Perniones kunnen ook voorkomen op andere delen van het been, pols, neus, oorschelp en ter plaatse van een lipoom. Beide aandoeningen kunnen worden geluxeerd door bepaalde geneesmiddelen: FR door bètablokkers, ergotaminepreparaten en chemotherapeutica, wintertenen door bètablokkers.

### Diagnostiek

Anamnese en lichamelijk onderzoek vormen de basis van de diagnostiek van beide aandoeningen. Belangrijk zijn vragen naar relatie met kou, symmetrie, aard en frequentie van de aanvallen. Het is ook belangrijk te informeren naar symptomen die wijzen op een bindweefselziekte (secundaire FR) zoals gewrichtsklachten, proximale spierzwakte, droge ogen/mond en dyspnoe. Ook het geneesmiddelengebruik moet worden nagevraagd.

Als aanvullend onderzoek bij een vermoeden van de secundaire

### Auteursgegevens

Afdeling Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, LUMC, Postbus 2088, 2301 CB Leiden: dr. A. Knuistingh Neven en dr. J.A.H. Eekhof, huisartsen; drs. V. van der Meer en drs. L.C. de Jong-Potjer, huisartsen-in-opleiding.

Correspondentie: J.A.H.Eekhof@lumc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.



Wintertenen

vorm van FR worden in eerste instantie de bezinking en antinucleaire antilichamen bepaald.

### Veel gebruikte behandelingen

Bij beide aandoeningen zijn uitleg en geruststelling van belang. Het vermijden van kou en vocht en het dragen van handschoenen en warme kleding staan voorop. Medicamenten die een aanval kunnen uitlokken, moeten worden ontraden. Ook wordt roken afgeraden.

Als medicamenteuze behandeling bij het fenomeen van Raynaud wordt vaak voor calciumantagonisten gekozen. Ook andere vasodilatoren worden soms gegeven zoals angiotensine-II-antagonisten, SSRI's, alfa-2-blokkers, prostaglandines en lokale nitraten. Psychologische behandelmethoden als temperatuur-biofeedback zijn onderzocht, maar niet overtuigend effectief gebleken.<sup>15</sup> Bij de secundaire vorm van het fenomeen van Raynaud staat de behandeling van de onderliggende aandoening voorop.

Bij wintertenen geven huisartsen, zonder dat er een wetenschappelijke onderbouwing voor is, soms wel eens cholecalciferol (vitamine D<sub>3</sub>). Ook schrijven ze wel nifedipine voor.

### Methode

In mei 2003 zochten wij in Medline naar *systematic reviews* en *controlled trials* (vanaf 1982) onder de trefwoorden: *Raynaud*, *nifedipine*, *calcium channel blocker*, *alpha 2 receptor blocker*, *angiotensin II receptor blocker* en *serotonin re-uptake inhibitor*. Wat betreft wintertenen zochten wij naar *systematic reviews* en *controlled trials* (vanaf 1982) onder de trefwoorden: *chilblains* en *nifedipine*.

### Klinische vragen

De huisarts heeft vooral te maken met vragen over het primaire fenomeen van Raynaud. Bij de beschrijving van de uitkomsten wordt daarom onderscheid gemaakt in het effect dat gevonden is

van medicatie bij het primaire en bij het secundaire fenomeen van Raynaud.

### Welke medicamenten zijn effectief bij het fenomeen van Raynaud?

#### Calciumantagonisten

*Gunstig effect.* Wij vonden 10 RCT's naar het effect van calciumantagonisten bij het primaire fenomeen van Raynaud.<sup>16-25</sup> Het onderzoek van de *Raynaud's treatment study investigators* is het enige met een looptijd van 1 jaar en heeft de meeste patiënten geïncludeerd (n=158).<sup>16</sup> Bij gebruik van *slow-release* nifedipine (30 tot 60 mg per dag) hadden na een jaar de patiënten in de nifedipinegroep gemiddeld 0,20 aanvallen ten opzichte van 0,46 aanvallen per dag in de placebogroep (p<0,01). De overige 9 onderzoeken verschilden in opzet, duur van de onderzoeksperiode en in gerapporteerde uitkomstmaten.<sup>17-25</sup> In alle onderzoeken werd een statistisch significante reductie gevonden van de aanvalsfrequentie. Met verschillende evaluatieperioden voor het effect (2 tot 10 weken) was in alle onderzoeken de gemiddelde hoeveelheid aanvallen per week afgenomen (in de orde van 40-50% minder aanvallen per week). Er is geen bewijs dat wisselen tussen calciumantagonisten een voordeel oplevert indien de eerste keuze ineffectief was.<sup>6</sup>

Er bestaat één systematische review over de behandeling met calciumantagonisten van FR bij sclerodermie.<sup>26</sup> Hierin wordt geconcludeerd dat calciumantagonisten ten opzichte van placebo een frequentiereductie geven van 8,31 aanvallen per 2 weken (95%-BI 0,91-15,71). Wordt alleen naar nifedipine gekeken, dan geeft dit middel een aanvalsreductie van 10,21 (95%-BI 0,34-20,09) per 2 weken.

*Nadelig effect.* Frequent genoemde bijwerkingen waren: oedeem, flushes (>1%), hoofdpijn en duizeligheid.

#### Selectieve alfa-1-receptorblokkerende sympatholytica

*Gunstig effect.* Selectieve alfa-1-receptorblokkers geven vaatverwijding. Ketanserine heeft naast een zwakke alfareceptorblokkerende werking ook een serotonerge werking. Wij vonden drie RCT's naar het effect van prazosine bij FR. In een placebogecontroleerd onderzoek met 15 patiënten met primair FR hadden 5 van de 7 patiënten die prazosine kregen (tweemaal daags 1 mg) significant minder aanvallen. Geen van de patiënten was klachtenvrij met prazosine.<sup>27</sup> In een dubbelblind placebogecontroleerd cross-overonderzoek bij 24 patiënten gaf prazosine (tweemaal daags 1 mg) een significante vermindering in het aantal en de duur van de aanvallen. Er werd geen verschil gevonden in effect bij patiënten met primair of secundair FR.<sup>28</sup> In een onderzoek met 19 patiënten met secundair FR gaf prazosine (driemaal daags 1 mg) een significante vermindering van het aantal en de ernst van de aanvallen.<sup>29</sup>

In een Cochrane-review bij secundair FR bij sclerodermie was prazosine effectiever dan placebo (OR -3,50; 95%-BI -5,85 - -1,15).<sup>30</sup> In een andere Cochrane-review werd ketanserine (een serotonine 5-HT<sub>2</sub>-antagonist met zwakke alfa<sub>1</sub>-receptor blokkerende werking) niet effectief bevonden bij secundair FR bij sclerodermie.<sup>31</sup>

*Nadelig effect.* Prazosine geeft met name orthostatische hypotensie

in het begin van de behandeling (*first-dose effect*), waardoor de behandeling voorzichtig ingezet moet worden. Bij ketanserine moet men rekening houden met een mogelijk aritmogeen effect en met contra-indicaties die daarmee mogelijk samenhangen.

#### Angiotensine-II-antagonisten

**Gunstig effect.** We vonden 2 RCT's over het effect van de angiotensine-II-antagonist losartan. In een RCT bij 25 patiënten met primair FR en 27 patiënten met secundair FR ten gevolge van systemische sclerose werd 12 weken losartan (eenmaal daags 50 mg) vergeleken met nifedipine retard (tweemaal daags 20 mg). Alleen in de losartangroep was de vermindering in ernst en frequentie ( $p=0,009$ ) van de aanvallen significant. Het aantal aanvallen per dag nam bij patiënten met primair FR na 12 weken af van 2,7 aanvallen per dag tot 1,3 ( $p=0,005$ ) en de ernst (VAS-score) van 5,5 naar 1,8 ( $p=0,002$ ). De frequentie bij de patiënten met nifedipine steeg van 3,3 naar 4,8 aanvallen per dag en de ernst (VAS-score) nam af van 4,3 naar 3,6 (niet significant). Ook bij de patiënten met secundair FR gaf losartan (een kleiner maar ook significant) effect op frequentie en ernst ten opzichte van baseline en ten opzichte van nifedipine.<sup>32</sup> In een enkelblind cross-overonderzoek bij 15 patiënten met primair FR gaf losartan (eenmaal daags 12,5 mg) een significante vermindering in ernst (VAS-score 5,4 naar 2,5) van de klachten.<sup>33</sup>

**Nadelig effect.** Bij losartan kunnen duizeligheid, hyperkaliëmie (<1,5%) en orthostatische hypotensie (<1%) optreden.

#### SSRI's

**Gunstig effect.** We vonden één cross-overonderzoek bij 53 patiënten met secundair en primair FR, waarin fluoxetine (eenmaal daags 20 mg) werd vergeleken met nifedipine (eenmaal daags 40 mg) gedurende tweemaal 6 weken. In de fluoxetinegroep werd een vermindering gevonden van aanvalsfrequentie van gemiddeld 3,0 naar 1,7 aanvallen per dag ( $p = 0,003$ ) en ernst (VAS-score) van 4,4 naar 2,4 ( $p=0,0002$ ). In de nifedipinegroep waren deze effecten niet-statistisch significant.<sup>34</sup>

**Nadelig effect.** In de nifedipinegroep werden bijwerkingen gezien als hoofdpijn, misselijkheid en hartkloppingen. In de fluoxetinegroep kwamen vaker (niet vermeld hoe vaak) apathie en lethargie als bijwerkingen voor.<sup>34</sup>

#### Overige medicamenten

In een onderzoek met 30 patiënten was heparine na een periode van 4 weken significant effectiever dan placebo. Het gevaar voor bijwerkingen beperkt de toepassing.<sup>35</sup>

Nitroglycerinepleisters geven subjectief een vermindering van de ernst en het aantal aanvallen zowel bij patiënten met primair FR als met secundair FR. Het gebruik van deze pleisters wordt beperkt door frequent optredende hoofdpijn (>80%).<sup>36</sup>

#### Welke geneesmiddelen zijn effectief bij wintertenen?

Over de effectiviteit van cholecalciferol (vitamine-D<sub>3</sub>) hebben we geen onderzoek kunnen vinden.

#### Nifedipine

Wij vonden één RCT over de effectiviteit van nifedipine bij wintertenen. In dit cross-overonderzoek werden 10 patiënten ingesloten. Bij 7 van de 10 patiënten waren de klachten bij gebruik van nifedipine binnen 10 dagen verdwenen (gemiddeld 8 dagen). Van de 10 patiënten stopten er 3 direct bij overschakeling van nifedipine naar placebo vanwege de ernst van de teruggekeerde klachten. Bij de 7 patiënten die placebo gebruikten, ontwikkelden zich tijdens gebruik nieuwe laesies. Laesies verdwenen bij placebo gemiddeld na 24 dagen. Pijn verdween na 5 dagen bij nifedipinebehandeling en na 25 dagen bij placebogebruik. Een statistische analyse werd niet verricht.<sup>37</sup>

#### Conclusie

Zowel het fenomeen van Raynaud als wintertenen kenmerken zich door een verstoring van de bloeddorstrooming in de perifere vaten van de vingers of tenen. In eerste instantie zijn uitleg en geruststelling van belang. Het voorkómen van klachten staat voorop; uitlokkende omstandigheden (kou en vocht) moeten worden vermeden en door het dragen van handschoenen en warme kleding kunnen klachten worden voorkomen. Medicamenten die een aanval kunnen uitlokken, moeten worden ontraden. Roken dient te worden gestaakt.

Calciumantagonisten, met name nifedipine, hebben een gunstig effect bij FR. Een nadeel van nifedipine is dat vaak bijwerkingen optreden als hoofdpijn, flushes, oedeem en duizeligheid. Indien calciumantagonisten bij FR niet mogelijk zijn, kan gekozen worden voor prazosine. Alternatieven zijn losartan of fluoxetine (hoewel het bewijs hiervoor slechts op twee respectievelijk één onderzoek is gebaseerd). In het algemeen kan waarschijnlijk van vaatverwijdende behandeling bij primaire FR meer effect worden verwacht dan bij secundaire FR, omdat er bij secundaire FR meer structurele vaatschade is.

Indien bij wintertenen medicamenteuze behandeling noodzakelijk is, kan nifedipine worden geprobeerd. Het effect is echter in slechts één klein onderzoek aangetoond. Cholecalciferol (vitamine D<sub>3</sub>) is niet aantoonbaar effectief gebleken en heeft daarom geen plaats bij de behandeling bij wintertenen.

De bijdragen in de serie Kleine kwalen worden gepubliceerd in het gelijknamige boek onder redactie van JAH Eekhof, A Knuistingh Neven en ThJM Verheij. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg ( nu 4<sup>e</sup> editie, 2001; ISBN 90-352-2412-4.) Publicatie in H&W gebeurt met toestemming van de uitgever.

#### Literatuur

- 1 Hildegard MR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Franco A, Drouet P, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA vs Tarentaise, Savoie, France. *J Rheumatol* 1993;20:70-6.
- 2 Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practise. *BMJ* 1990;301:590-2.
- 3 Freedman RR, Dayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1996;39:1189-1201.

- 4 Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Boek met CD-ROM. Bussum: Coutinho, 1998.
- 5 Ong RSG, De Waal MWM. RHUH-LEO basisrapport X: databestand 2000/2001. Leiden: LUMC Afdeling Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, 2002.
- 6 Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001-8.
- 7 Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001;357:2042-8.
- 8 Van Leusden HAIM, redactie. Diagnostisch Kompas 1999/2000. Amstelveen: Commissie Aanvullende Diagnostiek van het College voor Zorgverzekeringen, 1999.
- 9 LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:485-8.
- 10 Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary disease. *Arch Intern Med* 1998;158:595-600.
- 11 Goette DK. Chilblains (periones). *J Am Acad Dermatol* 1990;23:257-62.
- 12 Freedman RR, Baer RP, Mayes MD. Blockade of vasospastic attacks by alpha 2-adrenergic but not alpha 1-adrenergic antagonists in idiopathic Raynaud's disease. *Circulation* 1995;92:1448-9.
- 13 Susol E, MacGregor AJ, Barrett JH, Wilson H, Black C, Welsh K, Silman A, et al. A two-stage, genome-wide screen for susceptibility loci in primary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2000;43:1641-6.
- 14 Carruthers R. Chilblains (periones). *Aust Fam Physician* 1988;17:968-9.
- 15 Smilde TJ, Wollersheim H. Therapeutische (on)mogelijkheden bij het fenomeen van Raynaud. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:352-7.
- 16 Raynaud's treatment study investigators. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud's phenomenon: results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2000;160:1101-8.
- 17 Challenor VF, Waller DG, Hayward RA, Griffin MJ, Roath OS. Vibrotactile sensation and response to nifedipine dose titration in primary Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1989;40:122-8.
- 18 Sarkozi J, Bookman AA, Mahon W, Ramsay C, Detsky AS, Keystone EC. Nifedipine in the treatment of idiopathic Raynaud's syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:331-6.
- 19 Gjorup T, Kelbaek H, Hartling OJ, Nielsen SL. Controlled double-blind trial of the clinical effect of nifedipine in the treatment of idiopathic Raynaud's phenomenon. *Am Heart J* 1986;111:742-5.
- 20 Corbin DO, Wood DA, Macintyre CC, Housley E. A randomized double blind cross-over trial of nifedipine in the treatment of primary Raynaud's phenomenon. *Eur Heart J* 1986;7:165-70.
- 21 Ferri C, Cecchetti R, Cini G, Gambini I, La Civita L, Bernini L, et al. Slow-releasing nicardipine in the treatment of Raynaud's phenomenon without underlying diseases. *Clin Rheumatol* 1992;11:76-80.
- 22 Controlled multicenter double-blind trial of nicardipine in the treatment of primary Raynaud phenomenon. French Cooperative Multicenter Group of Raynaud Phenomenon, Paris, France. *Am Heart J* 1991;122:352-5.
- 23 Kallenberg CG, Wouda AA, Mems L, Wesseling H. Once daily felodipine in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:313-5.
- 24 Leppert J, Jonasson T, Nilsson H, Ringqvist I. The effect of isradipine, a new calcium-channel antagonist, in patients with primary Raynaud's phenomenon: a single-blind dose-response study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1989;3:397-401.
- 25 Gjorup T, Hartling OJ, Kelbaek H, Nielsen SL. Controlled double blind trial of nisoldipine in the treatment of idiopathic Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:387-9.
- 26 Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1841-7.
- 27 Nielsen SL, Vitting K, Rasmussen K. Prazosin treatment of primary Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:421-3.
- 28 Wollersheim H, Thien T, Fennis J, Van Elteren P, Van 't Laar A. Double-blind, placebo-controlled study of prazosin in Raynaud's phenomenon. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:219-25.
- 29 Surwit RS, Allen LM 3rd, Gilgor RS, Duvic M. The combined effect of prazosin and autogenic training on cold reactivity in Raynaud's phenomenon. *Biofeedback Self Regul* 1982;7:537-44.
- 30 Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2003*. Oxford: Update Software.
- 31 Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Ketanserin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2003*. Oxford: Update Software.
- 32 Dziaozio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:2646-55.
- 33 Pancera P, Sansone S, Secchi S, Covi G, Lechi A. The effects of thromboxane A2 inhibition (picotamide) and angiotensin II receptor blockade (losartan) in primary Raynaud's phenomenon. *J Intern Med* 1997;242:373-6.
- 34 Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, Black CM. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 2001;40:1038-43.
- 35 Denton CP, Howell K, Stratton RJ, Black CM. Long-term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:499-502.
- 36 Leh LS, Manning J, More T, Tully MP, O'Reilly D, Jayson MI. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1995;34:636-41.
- 37 Rustin MH, Newton JA, Smith NP, Dowd PM. The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double-blind placebo-controlled randomized study and a long-term open trial. *Br J Dermatol* 1989;120:267-75.