

Calciumantagonisten voor de behandeling van het fenomeen van Raynaud?

Referentie

Ennis H, Hughes M, Anderson ME, et al. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002069.pub5

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Welke zijn bij patiënten met primaire Raynaud, de werkzaamheid en de veiligheid van calciumantagonisten voor de vermindering van het aantal aanvallen en voor de vermindering van de duur en de ernst van de aanvallen versus placebo of een andere behandeling?

Achtergrond

Het fenomeen van Raynaud wordt gekenmerkt door omkeerbare, episodische vasospasmen van de extremiteiten (vooral vingers en tenen). Een typisch verschijnsel is de verkleuring van vingers of tenen van wit naar blauw en uiteindelijk naar rood. Tijdens de aanval kan een pijnlijk gevoel optreden en soms ook paresthesiën. Het fenomeen van Raynaud komt meestal voor in primaire vorm (80 tot 90% van de gevallen), maar kan ook optreden in secundaire vorm als gevolg van een andere aandoening (bijvoorbeeld systemische sclerodermie) of door bepaalde geneesmiddelen (bijvoorbeeld bèta-blokkers) (1). De prevalentie van het fenomeen van Raynaud varieert naargelang de geraadpleegde bronnen: 3 tot 5% van de populatie volgens Clinical Evidence (1) en 15 tot 19% volgens de Cochrane Collaboration (2). Andere bronnen maken een onderscheid in prevalentie naargelang het geslacht: minder dan 1% bij mannen en tot 20% bij vrouwen (3). Verschillende geneesmiddelen die de vasodilatatie bevorderen, zijn weinig (of niet) werkzaam gebleken, behalve sommige calciumantagonisten. In 2016 publiceerde de Cochrane Collaboration een update van zijn review over de werkzaamheid van calciumantagonisten voor de behandeling van primaire Raynaud.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED
- handmatige zoektocht in relevante tijdschriften
- zoektocht naar lopende of niet-gepubliceerde studies: raadpleging van het World Health Organization International Clinical Trials Registry, ClinicalTrials.gov, ISRCTN en het Nederlands Trial Register
- raadpleging van de referentielijsten van relevante studies en reviews, en van de studies in www.trialscentral.org over calciumantagonisten
- geen restrictie op het vlak van taal of publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- geblindeerde RCT's over de werkzaamheid van calciumantagonisten in orale vorm versus placebo of andere behandeling (al dan niet medicamenteus)

- inclusie van **crossover studies** als een **inloophase** voorzien was
- exclusiecriteria voor de meta-analyse: studies zonder onderscheid in resultaten tussen primaire en secundaire Raynaud, studies met een open onderzoeksopzet en studies met een eenmalige toediening van het geëvalueerde geneesmiddel
- inclusie van 7 RCT's: 4 met nifedipine en 3 met nicardipine; 6 versus placebo en 1 versus dazoxiben (tromboxaansynthaseremmer)
- duur van de studies: 2 weken tot 12-13 maanden.

Bestudeerde populatie

- volwassenen ≥ 18 jaar met primaire Raynaud; inclusie van 296 patiënten
- de definitie van primaire Raynaud varieerde in de 7 RCT's: het is mogelijk dat in sommige studies een aantal patiënten met secundaire Raynaud opgenomen was
- exclusie: patiënten die in de we(e)k(en) vóór of op het ogenblik van de inclusie vaso-actieve geneesmiddelen gebruikten; in sommige studies excludeerde men ook patiënten die andere geneesmiddelen gebruikten (NSAID, aspirine, psychotrope geneesmiddelen)
- in 2 studies was het aantal aanvallen geen inclusie criterium; in de andere studies varieerde het vereiste aantal aanvallen van minstens 2 per dag in het voorafgaande winterseizoen tot minstens 2 per week
- meer vrouwen dan mannen (wat overeenkomt met de prevalentie van het fenomeen van Raynaud); gemiddelde leeftijd van 39 tot 45 jaar; slechts 1 studie vermeldde het aantal rokers.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - aantal aanvallen van het fenomeen van Raynaud
 - duur van de aanval
 - ernstscore
 - score voor patiëntvoorkeur
- secundaire uitkomstmaten
 - fysiologische evaluatie (digitale temperatuurmeting, bloedstroom na afkoeling van de vingers)
 - ongewenste effecten (flushing, hoofdpijn, tachycardie, enkeloedeem) en medicatiestop.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - aantal aanvallen van primaire Raynaud (N=7): **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** (SMD, standardised mean difference) van 0,23 (95% BI van 0,08 tot 0,38; $p=0,003$) wat overeenkomt met 1,72 aanvallen minder per week bij toediening van een calciumantagonist versus placebo (95% BI van 0,60 tot 2,84)
 - duur van de aanvallen (N=1): geen statistisch significante verschillen
 - ernstscore (N=6): geen verschil behalve een zeer gering verschil in 1 crossover studie
 - patiëntvoorkeur voor de behandeling (N=4): in 1 studie rapporteerden de deelnemers in de nifedipinegroep meer subjectieve verbetering van de symptomen dan in de placebogroep
- secundaire uitkomstmaten
 - fysiologische evaluatie (digitale temperatuurmeting, doorbloeding na afkoeling van de vingers) (N=5): geen statistisch significante verschillen
 - ongewenste effecten: flushing, hoofdpijn, tachycardie en enkeloedeem kwamen frequenter voor bij toediening van een calciumantagonist.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de RCT's in deze review met een matig niveau van bewijskracht aantonen dat calciumantagonisten een minimale werkzaamheid hebben voor de behandeling van primaire Raynaud

op het vlak van aantal aanvallen en dat ze met een hoog niveau van bewijskracht aantonen dat calciumantagonisten weinig effect hebben op de ernst van de aanvallen. De auteurs vermelden dat ze niet in staat zijn om commentaar te geven op de duur van de aanvallen en op de patiëntvoorkeur, omdat de kwaliteit van de evidentie laag tot zeer laag is door het geringe aantal patiënten in de geïncludeerde studies en door de wisselende kwaliteit van de uitkomstmetingen.

Financiering van de studie

Chief Scientist Office, Scottish Government Health Directorates, the Scottish Government, UK, sponsor van de Cochrane Vascular Group die verantwoordelijk is voor deze review.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee van de 5 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische firma's voor uiteenlopende opdrachten; de 3 andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Voor deze update van een vroegere systematische review en meta-analyse van de Cochrane Collaboration vonden de auteurs geen nieuwe RCT's, maar excludeerden ze 2 RCT's die wel opgenomen waren in de vroegere review. Dat heeft niets veranderd aan de conclusies. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur (zonder taalrestrictie) en selecteerden zeer nauwgezet de studies. Drie auteurs verwerkten onafhankelijk van elkaar de gegevens. Voor de evaluatie van mogelijke vormen van bias pasten ze de klassieke criteria van de Cochrane Collaboration toe. In geen enkele studie vonden ze een hoog risico van bias.

De auteurs vermelden zelf een aantal beperkingen van hun onderzoek. Het aantal studies was gering en de meeste studies includeerden een gering aantal patiënten. De studieduur was kort in alle studies, op de RTS-studie na (4). In de volgende paragraaf wijzen we nog op andere beperkingen die meer te maken met de interpretatie van de gegevens.

Interpretatie van de resultaten

De valkuil van dit soort systematische reviews is dat de minder aandachtige lezer de indruk krijgt dat alle calciumantagonisten (enigszins) werkzaam zijn voor de behandeling van het fenomeen van Raynaud. We willen hierbij een aantal kanttekeningen plaatsen.

Kijken we eerst naar de geïncludeerde patiënten. De definitie van primaire Raynaud is niet conform in alle studies. We kunnen dus niet uitsluiten dat er, samen met de patiënten met primaire Raynaud, ook een aantal patiënten met secundaire Raynaud opgenomen is in de studies. Alle patiënten werden gerekruteerd in ziekenhuizen. De RTS-studie (de studie met het grootste aantal patiënten in deze review) (4) rekruteerde daarnaast ook via publieke kanalen. Het is mogelijk dat patiënten die doorverwezen worden naar het ziekenhuis aan een meer ernstige vorm van het fenomeen lijden.

Alleen voor het aantal aanvallen is de werkzaamheid van calciumantagonisten significant en relevant gebleken, en dan nog slechts in 1 RCT namelijk de RTS-studie (4), die heeft bijgedragen aan het positieve resultaat van de meta-analyse. De effectgrootte in de meta-analyse is echter miniem: 1,7 aanvallen per week minder onder calciumantagonisten. Dat effect is beperkt als we rekening houden met de populatie van de RTS-studie bijvoorbeeld, waarin patiënten in het winterseizoen meer dan 2 aanvallen per dag hadden.

Ten slotte is er de keuze van de calciumantagonist. Nifedipine verminderde significant het aantal aanvallen, maar met een aanzienlijke heterogeniteit ($I^2=48\%$). Nicardipine had echter geen effect op het aantal aanvallen. In geen enkele studie had nifedipine een bewezen werkzaamheid op de ernst van de aanvallen. Voor deze uitkomstmaat waren de resultaten van de studies met nicardipine tegenstrijdig, waardoor het effect van nicardipine op de ernst van de aanvallen in het beste geval gering is.

Resultaten in perspectief

Thompson et al. publiceerden in 2005 een meta-analyse over de werkzaamheid van calciumantagonisten versus placebo voor de behandeling van primaire Raynaud (5). Het effect was groter voor calciumantagonisten: gemiddeld 2,8 tot 5 aanvallen minder per week. De auteurs includeerden 18 studies (15 met nifedipine). De inclusiecriteria waren echter veel minder strikt: minstens 75% van de patiënten met primaire Raynaud en inclusie van crossover studies zonder inlooffase.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2012 een systematische review over de werkzaamheid van andere vasodilatoren die soms gebruikt worden voor de behandeling van primaire Raynaud (zonder geregistreerde indicatie) en besloot dat er geen bewijs is van hun werkzaamheid voor deze indicatie (6). Clinical Evidence besloot na een literatuuroverzicht in 2013 dat er voor nifedipine een evenwicht is tussen de voor- en de nadelen, terwijl de werkzaamheid van nicardipine, amlodipine en diltiazem niet bekend is (1).

Besluit van Minerva

Ondanks het feit dat primaire Raynaud frequent voorkomt, is deze systematische review van de Cochrane Collaboration gebaseerd op een gering aantal patiënten. Nifedipine vermindert in (zeer) beperkte mate het aantal aanvallen van primaire Raynaud.

Voor de praktijk

Behalve sommige calciumantagonisten beschikken we op dit ogenblik niet over geneesmiddelen met een bewezen werkzaamheid voor de behandeling van primaire Raynaud. De werkzaamheid van calciumantagonisten is alleen maar correct aangetoond voor nifedipine dat in beperkte mate effectief is voor de vermindering van het aantal aanvallen, maar ten koste van mogelijke ongewenste effecten.

Referenties

1. Pope J. Raynaud's phenomenon (primary). *BMJ Clin Evid* 2013;10:1119.
2. Ennis H, Hughes M, Anderson ME, et al. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002069.pub5
3. Garner R, Kumari R, Lanyon P, et al. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* 2015;5:e006389. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006389
4. Raynaud's Treatment Study Investigators. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2000;160:1101-8. DOI:10.1001/archinte.160.8.1101
5. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:145-50. DOI: 10.1093/rheumatology/keh390
6. Stewart M, Morling JR. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD006687.pub3