

Leitthema

Z Rheumatol 2006 · 65:285–289
 DOI 10.1007/s00393-006-0068-x
 Online publiziert: 28. Juni 2006
 © Springer Medizin Verlag 2006

M. Distler¹ · J. Distler² · A. Ciurea³ · D. Kyburz³ · U. Müller-Ladner⁴ · K. Reich^{1,5} · O. Distler³

¹ Abt. Dermatologie und Venerologie, Georg-August-Universität Göttingen

² Klinik für Innere Medizin III, Universität Erlangen

³ Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, Universitätsspital, Zürich

⁴ Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim

⁵ Dermatologikum Hamburg

Evidenzbasierte Therapie des Raynaud-Syndroms

Als Raynaud-Syndrom werden attackenartig auftretende Vasospasmen der Arterien und Arteriolen vorwiegend der Hände und/oder Füße mit initialem Abblassen der betroffenen Region ( **Abb. 1**), gefolgt von Zyanose und reaktiver Hyperämie bezeichnet (Tri-Color-Phänomen). Häufige Auslöser sind Kälte, aber auch emotionale Anspannung und Stress. Eine einheitliche Definition des Raynaud-Syndroms liegt nicht vor. Je nach Studie werden auch abortive Formen mit Bi-Color-Phänomen als Folge eines Vasospasmus hinzugezählt [5].

In der Bevölkerung insgesamt beträgt die Prävalenz des Raynaud-Syndroms je nach Definition etwa 3–5%. Zum überwiegenden Teil handelt es sich dabei um ein primäres Raynaud-Syndrom ohne assoziierte Grunderkrankung. Bei bis zu 20% der Betroffenen liegt jedoch ein sekundäres Raynaud-Syndrom vor, welches mit verschiedenen Grunderkrankungen, z. B. aus dem Formenkreis der Kollagenosen [36], assoziiert ist. Die Prävalenz des Raynaud-Syndroms bei verschiedenen rheumatischen Erkrankungen ist in  **Tab. 1** aufgeführt.

Patienten mit systemischer Sklerose (SSc) leiden zu über 90% an einer Raynaud-Symptomatik. Diese ist oft eines der ersten Krankheitssymptome und kann im weiteren Krankheitsverlauf infolge der strukturellen Gefäßveränderungen mit dem Auftreten ausgeprägter akraler Durchblutungsstörungen, wie z. B. Fingerkuppenulzera, verbunden sein ( **Abb. 2**).

Pathophysiologisch werden beim sekundären Raynaud-Syndrom gestörte

Mechanismen der Gefäßtonusregulation durch eine Endothelzell dysfunktion mit einem Ungleichgewicht vasokonstriktiver und vasodilatativer Mediatoren diskutiert [36].

Therapeutisch existiert eine Vielzahl an Therapieansätzen, wobei jedoch nur wenige dieser Konzepte bislang ausreichend evidenzbasiert sind ( **Tab. 2**). Dabei ist in der Beurteilung der Wirksamkeit die hohe Ansprechrate einer Placebomedikation zu berücksichtigen, die in kontrollierten Studien in Bezug auf die Schwere und Frequenz der Raynaud-Attacken bis zu 40% beträgt [35]. Der folgende Übersichtsartikel fasst Therapiemöglichkeiten des Raynaud-Syndroms aufgrund evidenzbasierter Daten zusammen.

Supportive Maßnahmen

Basis jedes Therapiekonzeptes ist die Ausschöpfung aller supportiven Maßnahmen. Hierzu gehört ein konsequenter Kälteschutz nicht nur der betroffenen Extremitäten, sondern auch des gesamten übrigen Körpers. An den hauptsächlich betroffenen Händen und Füßen sind zusätzliche Kälteschutzmaßnahmen z. B. durch speziell isolierende oder heizbare Handschuhe bzw. Sohlen oder so genannte „Taschenwärmer“ zu empfehlen [18].

Da gezeigt werden konnte, dass Rauchen den digitalen Blutfluss reduziert [15], wird insbesondere Patienten mit sekundärem Raynaud-Phänomen ein Nikotinverzicht empfohlen. Aufgrund der vasokonstriktorisches Effekte sollte auch

auf die Einnahme sympathomimetischer Substanzen, wie z. B. Pseudoephedrin, verzichtet werden. Ergebnisse älterer Studien, die eine Verschlechterung der Raynaud-Symptomatik unter Betablockern postulierten, konnten dagegen in Nachfolgestudien mit u. a. Metoprolol und Propanolol nicht bestätigt werden [8].

Die supportiven Ansätze reichen jedoch vor allem bei Patienten mit sekundärem Raynaud-Syndrom als alleinige Maßnahme häufig nicht aus. Zur Therapieintensivierung stehen nichtmedikamentöse, verschiedene medikamentöse und als Ultima Ratio chirurgische Verfahren zur Verfügung.

Nichtmedikamentöse Therapieansätze

Für nichtmedikamentöse Therapieansätze wie Biofeedback, Akupunktur, Kohlendioxidbäder und autogenes Training liegen bislang keine oder nur kleinere Studien mit z. T. widersprüchlichen Ergebnissen vor, sodass für diese Therapien keine evidenzbasierte Empfehlung gegeben werden kann.

Medikamentöse Therapieverfahren

Von den medikamentösen Verfahren in der Therapie des Raynaud-Syndroms sind die Kalziumantagonisten und Prostaglandinanaloga in Form von intravenös verabreichtem Iloprost am besten untersucht.



Abb. 1 ◀ Raynaud-Attacke bei einem Patienten mit SSc. Initiale Phase mit Weißfärbung der Finger infolge Vasokonstriktion



Abb. 2 ▲ Fingerkuppenulzera bei SSc als Folge der strukturellen Gefäßveränderungen

Kalziumantagonisten

Ein signifikant positiver Effekt der Kalziumantagonisten auf Schwere und Frequenz der Raynaud-Attacken konnte in 2 Metaanalysen sowohl für das primäre als auch für das sekundäre Raynaud-Syndrom belegt werden. Allerdings war dieser Effekt mit einer Reduktion von 2,8–5 bzw. 4,2 Attacken/Woche und einer Abnahme der Schwere der Attacken um 33 bzw. 35% gegenüber Placebo jeweils nur mäßig ausgeprägt [31, 32]. Das individuelle Ansprechen ist darüber hinaus sehr unterschiedlich [13].

Präparate und Dosierungen

Die Wirkung der Kalziumantagonisten in der Therapie des Raynaud-Syndroms wird vor allem auf deren peripher vasodilatativen Effekt zurückgeführt. Zumeist werden daher in der Therapie des Raynaud-Syndroms Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ eingesetzt, bei denen der peripher vasodilatative Effekt im Vordergrund steht und die kardiodepressive Wirkung vernachlässigbar ist.

Die meisten Daten zum Einsatz in der Therapie des Raynaud-Syndroms existieren für Nifedipin. Die übliche Dose-

trung betrug in den durchgeführten Studien 10–20 mg 3-mal täglich. Für Felodipin bzw. Amlodipin in einer Dosierung von jeweils 10 mg/Tag als Einzelgabe wurde in Einzelstudien ein vergleichbarer Effekt auf die Raynaud-Symptomatik gesehen [17, 20, 30]. Dagegen ist die Studienlage für Nicardipin, Verapamil und Diltiazem kontrovers, sodass ein Einsatz dieser Kalziumantagonisten zur Therapie des Raynaud-Syndroms nicht primär empfohlen werden kann.

An unerwünschten Wirkungen treten häufiger Hypotonie, Schwindel, Kopfschmerz, Ödeme, Gesichtsröte („flush“) und Refluxbeschwerden durch Herabsetzung des Tonus des unteren Ösophagussphinkters auf.

Empfehlung

Angesichts der unterschiedlichen Wirksamkeit der verschiedenen Kalziumantagonisten empfehlen sich in der Therapie des primären und sekundären Raynaud-Syndroms die laut Studienlage effektiven Präparate Nifedipin, Felodipin oder Amlodipin.

➤ Empfehlenswerte Präparate: Nifedipin, Felodipin und Amlodipin

Der Einsatz von Nifedipin als 3-mal tägliche Gabe ist hierbei am besten untersucht. Bei Felodipin und Amlodipin ist aufgrund der längeren Halbwertszeit eine einmal tägliche Gabe ausreichend. Berücksichtigt werden muss jedoch der zumeist nur mäßig ausgeprägte klinische Effekt der Kalziumantagonisten auf die Raynaud-Symptomatik.

Prostazyklinanaloga – Iloprost

In den letzten Jahren hat sich vor allem bei Patienten mit sekundärem Raynaud-Phänomen im Rahmen einer SSc die Therapie mit Prostaglandinanaloga etabliert. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit Fingerkuppenulzera. In der klinischen Praxis hat sich dabei die Therapie mit intravenös verabreichtem Iloprost durchgesetzt, für das auch die meisten Therapiestudien vorliegen.

Iloprost ist ein synthetisches Prostazyklinanalogon. Der Hauptwirkmechanismus beruht auf einer Vasodilatation. Darüber hinaus wird die Thrombozytenadhäsion und -aggregation gehemmt und die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen moduliert [3, 10, 29].

In einer Cochrane-Metaanalyse konnte für insgesamt 220 mit Iloprost intravenös behandelten Patienten mit SSc ein positiver Effekt sowohl auf die Frequenz und Schwere der Raynaud-Attacken als auch auf das Abheilen von Fingerkuppenulzera gezeigt werden [22]. Der Effekt auf die Frequenz und Schwere der Attacken hielt bis zu 9 Wochen nach Beendigung der Infusion an [37].

Die vorliegenden Studien zum Einsatz von Iloprost bei SSc variierten stark in den angewandten Applikationsschemata. Iloprost wurde üblicherweise in einer Dosierung von 0,5–2,0 ng/kg KG/min für 6–8 Stunden/Tag appliziert (Tagesdosis etwa 10–20 µg). Die Applikationsdauer reichte von 3–21 Tagen für den einzelnen Zyklus [26, 33], die meisten Studien gaben Iloprost im initialen Zyklus über 5 Tage.

Für oral appliziertes Iloprost ließ sich in den vorliegenden Studien ebenso wie für Cicaprost und Belaprost kein konsistenter Therapieeffekt auf das Raynaud-Syndrom belegen [4, 38].

Eine kleine doppelblinde Studie verglich intravenös appliziertes Iloprost mit oraler Gabe von Nifedipin bei Patienten mit SSc und favorisierte zur Therapie des Raynaud-Syndroms Iloprost, insbesondere aufgrund der häufigeren Nebenwirkungen in der Nifedipin-Gruppe [24].

Daten zum Einsatz von Iloprost bei primärem Raynaud-Phänomen oder bei sekundärem Raynaud-Phänomen mit an-

deren Grunderkrankungen liegen bislang nicht oder nur in Form von Einzelfallberichten und kleineren Studien vor.

Unerwünschte Wirkungen

Die Nebenwirkungen der intravenösen Iloprost-Therapie sind zum großen Teil durch den vasodilatativen Effekt verursacht und zumeist auf den Infusionszeitraum begrenzt. Sie umfassen u. a. Hypotonie, Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden. Daneben ist ein erhöhtes Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen zu berücksichtigen.

Empfehlung

Intravenös verabreichtes Iloprost ist die derzeit am besten belegte Therapie des Raynaud-Syndroms bei SSc, insbesondere beim gleichzeitigen Vorliegen von Fingerkuppenulzera. Bei primärem Raynaud-Syndrom ist die Datenlage dagegen beschränkt, eindeutige evidenzbasierte Empfehlungen können nicht abgegeben werden. Zu beachten sind die hohen Kosten und logistischen Schwierigkeiten der intravenösen Iloprost-Therapie.

Angiotensin-II-Rezeptor-1(RT-1)-Antagonisten, Serotoninwiederaufnahmehemmer

Bezüglich des AT-1-Antagonisten Losartan konnte in einer kontrollierten Studie an 52 Patienten mit primärem und sekundärem Raynaud-Syndrom im Vergleich zu Nifedipin eine ähnlich gute, in der Abnahme der Attackenfrequenz sogar bessere Wirkung beobachtet werden [13]. Eine Verifizierung dieser Daten in weiteren Studien steht derzeit noch aus. Insbesondere bleibt der Effekt einer Langzeittherapie abzuwarten.

Ähnliches gilt für den Einsatz von Serotoninwiederaufnahmehemmern. Hier liegt eine Vergleichsstudie von Fluoxetin 20 mg/Tag und Nifedipin 40 mg/Tag im „Cross-over-Design“ bei Patienten mit primärem und sekundärem Raynaud-Syndrom vor [9].

In dieser Studie wurde im Vergleich zum Ausgangsbefund eine signifikante Reduktion von Attackendauer und -frequenz durch Fluoxetin gesehen mit größerem Effekt bei Patienten mit primärem

Zusammenfassung · Abstract

Z. Rheumatol. 2006 · 65:285–289 DOI 10.1007/s00393-006-0068-x
© Springer Medizin Verlag 2006

M. Distler · J. Distler · A. Ciurea · D. Kyburz · U. Müller-Ladner · K. Reich · O. Distler
Evidenzbasierte Therapie des Raynaud-Syndroms

Zusammenfassung

Das Raynaud-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 3–5% ein häufiges klinisches Problem. Dennoch ist die Wirkung der meisten Therapiemöglichkeiten nur unzureichend durch kontrollierte Studien belegt. Zu den Therapien mit höherem Evidenzgrad gehört der Kalziumantagonist Nifedipin, für den in Metaanalysen sowohl bei primärem als auch bei sekundärem Raynaud-Syndrom eine verbesserte periphere Durchblutung sowie eine Abnahme der Frequenz und des Schweregrades der Raynaud-Attacken nachgewiesen werden konnte. Ähnliches gilt für intravenös appliziertes Iloprost in der Therapie des sekundären Raynaud-Syndroms bei systemischer Sklerose. Intravenös verabreichtes Iloprost verbessert darüber hinaus das Abheilen von Fingerkuppenulzera bei Patienten mit systemischer Sklerose. Vielversprechende Thera-

pieansätze stellen Angiotensin-II-Rezeptor-1-Antagonisten (Losartan), die Kalziumantagonisten Felodipin und Amlodipin, Serotonin-Reuptake-Hemmer (Fluoxetin) und Phosphodiesterase-V-Hemmer (Sildenafil, Vardenafil) dar, die sich in kontrollierten Einzelstudien als wirksam erwiesen haben. Jedoch fehlen Erfahrungen mit größeren Patientenzahlen und längeren Anwendungszeiten, um diese Therapiemöglichkeiten abschließend zu beurteilen.

Schlüsselwörter

Raynaud-Syndrom · Systemische Sklerose/Sklerodermie · Kalziumantagonisten · Prostazyklinanaloga · Angiotensin-II-Rezeptor-1-Antagonisten · Serotonin-Reuptake-Hemmer · Phosphodiesterase-V-Hemmer

Evidence-based therapy of Raynaud's syndrome

Abstract

Raynaud's syndrome has a prevalence of 3–5% in the general population. Despite its high frequency, the majority of available therapies have not been validated in randomized controlled trials. Effective therapies with a high level of evidence include the calcium channel blocker nifedipine. As analyzed by meta-analyses, nifedipine showed improvement of the peripheral circulation, as well as reduction of both the intensity and frequency of attacks in patients with primary and secondary Raynaud's syndrome as compared to placebo. Similar results in a meta-analysis were obtained for intravenous infusions of iloprost in patients with secondary Raynaud's phenomenon associated with systemic sclerosis. In addition, intravenous infusions of iloprost improved healing of fin-

gertip ulcers in patients with systemic sclerosis. Therapies with significant effects in single randomized controlled trials include angiotensin II-receptor type 1 antagonists (losartan), the calcium channel blockers felodipine and amlodipine, serotonin-reuptake-inhibitors (fluoxetine) and phosphodiesterase-V-inhibitors (sildenafil, vardenafil). However, the results for these promising substances have to be confirmed in long-term trials with larger patient numbers.

Keywords

Raynaud's syndrome · Systemic sclerosis · Calcium channel blockers · Prostacycline analogues · Angiotensin II-receptor type 1 antagonists · Serotonin-reuptake-inhibitors · Phosphodiesterase-V-inhibitors

Tab. 1 Prävalenz des Raynaud-Syndroms bei rheumatischen Erkrankungen [16]

Erkrankung	Prävalenz
Systemische Sklerose	>90%
Mischkollagenose	>90%
Undifferenzierte Kollagenose	Etwa 50%
Systemischer Lupus erythematoses	21–44%
Polymyositis/Dermatomyositis	10–29%
Rheumatoide Arthritis	Bis zu 17%
Sjögren-Syndrom	13%

Tab. 2 Therapieoptionen des Raynaud-Syndroms mit höhergradigem Evidenzgrad

Evidenzgrad Ia	Evidenzgrad Ib
Kalziumantagonisten: Nifedipin	Kalziumantagonisten: Amlodipin, Felodipin
Iloprost intravenös (sek. Raynaud-Syndrom)	Losartan
	Fluoxetin
	Sildenafil

Evidenzgrad Ia: *Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien.*
 Evidenzgrad Ib: *Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie. Medikamente mit niedrigerem Evidenzgrad (widersprüchlichen Ergebnissen in randomisierten, kontrollierten Studien, nichtkontrollierte Studien und Einzelfallberichte) sind nicht aufgeführt.*

Raynaud-Syndrom. Fluoxetin war in dieser Studie wirksamer als Nifedipin, das im Gegensatz zu größeren Studien keine statistisch signifikanten Effekte zeigte.

Für beide Substanzen sind weitere Studien mit größeren Patientenzahlen und längerer Beobachtungsdauer erforderlich, um eine höhergradig evidenzbasierte Empfehlung zur Therapie des Raynaud-Syndroms aussprechen zu können.

Neuere Therapieansätze – Phosphodiesterase-V-Inhibitoren und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Sildenafil führt über eine Hemmung der Phosphodiesterase V zu einer peripheren Vasodilatation. In einer Dosierung von 2-mal 50 mg/Tag konnte in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie im Cross-over-Design mit insgesamt 16 Patienten mit sekundärem Ray-

naud-Syndrom eine signifikante Reduktion von Frequenz und Dauer der Raynaud-Attacken gezeigt werden. Daneben wurde unter Sildenafil in dieser Studie ein signifikanter Anstieg der kapillären Blutströmungsgeschwindigkeit beobachtet [14].

Ähnlich zeigte sich in einer offenen, nichtkontrollierten Studie mit Vardenafil, einem weiteren Phosphodiesterase-V-Inhibitor, an insgesamt 40 Patienten mit primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen eine signifikante Besserung des digitalen Blutflusses und eine Abnahme der Frequenz und Schwere der Raynaud-Attacken [6].

■ Phosphodiesterase-V-Inhibitoren stellen einen neuen vielversprechenden Therapieansatz dar.

Es sind aber weitere Studien mit größeren Patientenzahlen und längerer Anwendungsdauer erforderlich, um diese Therapie definitiv beurteilen zu können.

Zum Einsatz von Bosentan, einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, zur Therapie des Raynaud-Syndroms existieren bislang nur Einzelfallberichte [25]. Bosentan zeigte sich in einer randomisierten, prospektiven placebokontrollierten Studie wirksam in der Prophylaxe von Fingerkuppenulzera bei SSc-Patienten, insbesondere bei Hochrisikopatienten mit multiplen Ulzera [19].

Daten über weitere selektive Endothelin-Rezeptor-Antagonisten wie Sitaxsentan liegen nicht vor. Sowohl bei den Phosphodiesterase-V-Hemmern als auch bei den Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ist der Einsatz durch die hohen Medikamentenkosten limitiert.

Weitere medikamentöse Therapien

Zum Einsatz von ACE-Hemmern, Acetylsalicylsäure, niedermolekularem Heparin, Pentoxifyllin und Gingko-Biloba-Präparaten liegen nur kleinere Studien, z. T. ohne Kontrollgruppen, vor [2, 7, 21, 28, 34]. Für diese Therapien kann daher keine evidenzbasierte Empfehlung abgegeben werden.

Für Prazosin zur Therapie des Raynaud-Syndroms bei SSc ließ sich zwar in

einer Cochrane-Metaanalyse (von 2 randomisierten placebokontrollierten Cross-over-Studien mit insgesamt 40 Patienten) ein mäßiger Effekt nachweisen [23]. Der Einsatz ist jedoch meist durch ausgeprägte Nebenwirkungen limitiert, sodass hier keine primäre Therapieempfehlung ausgesprochen werden kann.

Ältere kleinere placebokontrollierte Studien zeigen einen positiven Effekt von topisch applizierter Glyceroltrinitrat-Salbe auf Schwere und Frequenz der Raynaud-Attacken. Der Evidenzgrad für diese Empfehlung ist jedoch angesichts der heterogenen Studienlage niedrig einzuschätzen [1]. Für topisch applizierte Isosorbiddinitrat-Salbe wurde dagegen kein Effekt auf die Raynaud-Symptomatik gesehen [12].

Chirurgische Therapieoptionen

Chirurgische Verfahren wie eine proximale zervikale oder eine periphere digitale Sympathektomie kommen nur bei medikamentös therapierefraktären Fällen als Ultima Ratio bei akut kritischer Ischämie in Betracht, da bislang die Datenlage zu diesen Therapieverfahren, insbesondere hinsichtlich der Langzeiteffekte, sehr limitiert ist [11, 27].

Fazit für die Praxis

Die Wirkung der Mehrzahl der Therapiemöglichkeiten des Raynaud-Syndroms ist nur unzureichend belegt. Nach wie vor stellt ein konsequenter Wärmeschutz einen wichtigen Bestandteil der Raynaud-Therapie dar. Nur für wenige Therapieansätze läßt sich eine Empfehlung höheren Evidenzgrades aussprechen (■ Tab. 2). Hierzu gehören die Kalziumantagonisten, für die in Metaanalysen sowohl bei primärem als auch bei sekundärem Raynaud-Syndrom eine verbesserte periphere Durchblutung sowie eine Abnahme der Frequenz und des Schweregrades der Raynaud-Attacken nachgewiesen werden konnte. Der Therapieeffekt ist jedoch individuell sehr unterschiedlich und bei der Mehrzahl der Patienten bestenfalls moderat. Des Weiteren zählt zu den Empfehlungen mit höherem Evidenzgrad das intravenös applizierte Iloprost in der Therapie des

sekundären Raynaud-Syndroms bei systemischer Sklerose (SSc), für das ebenfalls in Metaanalysen sowohl eine Besserung der Frequenz und des Schweregrades der Raynaud-Attacken als auch ein verbessertes Abheilen von Fingerkuppenulzera belegt werden konnte. Unter kontrollierten Bedingungen mit angepasster Infusionsgeschwindigkeit ist die Rate an unerwünschten Wirkungen insgesamt geringer als unter dem Kalziumantagonisten Nifedipin. Den Einsatz limitieren die hohen Kosten und die logistischen Voraussetzungen. Vielversprechend sind Therapieansätze mit AT-1-Antagonisten, Serotoninwiederaufnahmehemmern und Phosphodiesterase-V-Hemmern. Diese Substanzen haben in einzelnen kontrollierten Studien positive Effekte gezeigt. Jedoch fehlen Erfahrungen mit größeren Patientenzahlen und vor allem längeren Anwendungszeiten, um diese Therapiemöglichkeiten abschließend zu beurteilen und um einen ausreichenden Evidenzgrad für eine Therapieempfehlung aussprechen zu können.

Korrespondierender Autor

PD Dr. O. Distler

Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, Universitätsspital
Gloriastraße 25, 8091 Zürich
Oliver.Distler@usz.ch

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

- Anderson ME, Moore TL, Hollis S et al. (2002) Digital vascular response to topical glyceryl trinitrate, as measured by laser Doppler imaging, in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 41: 324–328
- Arosio E, Montesi G, Zannoni M et al. (1989) Comparative efficacy of ketanserine and pentoxifylline in treatment of Raynaud's phenomenon. *Angiology* 40: 633–638
- Bali G, Aberer E (2003) Iloprost therapy in systemic sclerosis. *Hautarzt* 54: 845–851
- Belch JJ, Capell HA, Cooke ED et al. (1995) Oral iloprost as a treatment for Raynaud's syndrome: a double blind multicentre placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 54: 197–200
- Brennan P, Silman A, Black C et al. (1993) Validity and reliability of three methods used in the diagnosis of Raynaud's phenomenon. The UK Scleroderma Study Group. *Br J Rheumatol* 32: 357–361
- Caglayan E, Huntgeburth M, Karasch T et al. (2006) Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud disease. *Arch Intern Med* 166: 231–233
- Challenor VF, Waller DG, Hayward RA et al. (1991) Subjective and objective assessment of enalapril in primary Raynaud's phenomenon. *Br J Clin Pharmacol* 31: 477–480
- Coffman JD, Rasmussen HM (1985) Effects of beta-adrenoreceptor-blocking drugs in patients with Raynaud's phenomenon. *Circulation* 72: 466–470
- Coleiro B, Marshall SE, Denton CP et al. (2001) Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)* 40: 1038–1043
- Della Bella S, Molteni M, Mocellin C et al. (2001) Novel mode of action of iloprost: in vitro down-regulation of endothelial cell adhesion molecules. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 65: 73–83
- De Trafford JC, Lafferty K, Potter CE et al. (1988) An epidemiological survey of Raynaud's phenomenon. *Eur J Vasc Surg* 2: 167–170
- Diehm C, Muller-Buhl U, Mechtterscheimer U, Morl H (1984) Local treatment with isosorbide dinitrate ointment in Raynaud's phenomenon. *Vasa* 13: 72–74
- Dziadzio M, Denton CP, Smith R et al. (1999) Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 42: 2646–2655
- Fries R, Shariat K, von Wilmsowsky H, Bohm M (2005) Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 112: 2980–2985
- Goodfield MJ, Hume A, Rowell NR (1990) The acute effects of cigarette smoking on cutaneous blood flow in smoking and non-smoking subjects with and without Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 29: 89–91
- Grader-Beck T, Wigley FM (2005) Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 31: 465–481
- Kallenberg CG, Wouda AA, Meems L, Wesseling H (1991) Once daily felodipine in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol* 40: 313–315
- Ko GD, Berbrayer D (2002) Effect of ceramic-impregnated, "thermo-flow" gloves on patients with Raynaud's syndrome: randomized, placebo-controlled study. *Altern Med Rev* 7: 328–335
- Korn JH, Mayes M, Maticci Cerinic M et al. (2004) Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 50: 3985–3993
- La Civita L, Pitaro N, Rossi M et al. (1993) Amlodipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 32: 524–525
- Muir AH, Robb R, McLaren M et al. (2002) The use of Ginkgo biloba in Raynaud's disease: a double-blind placebo-controlled trial. *Vasc Med* 7: 265–267
- Pope J, Fenlon D, Thompson A et al. (2000) Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* CD000953
- Pope J, Fenlon D, Thompson A et al. (2000) Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* CD000956
- Rademaker M, Cooke ED, Almond NE et al. (1989) Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ* 298: 561–564
- Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Nardi N et al. (2004) Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 43: 1454–1456
- Riemekasten G, Jepsen H, Burmester GR, Hiepe F (1998) Iloprost administration over 21 days as an effective therapy in systemic sclerosis – case report and review of the literature. *Z Rheumatol* 57: 118–124
- Ruch DS, Holden M, Smith BP et al. (2002) Periarthral sympathectomy in scleroderma patients: intermediate-term follow-up. *J Hand Surg [Am]* 27: 258–264
- Rustin MH, Almond NE, Beacham JA et al. (1987) The effect of captopril on cutaneous blood flow in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Br J Dermatol* 117: 751–758
- Sapadin AN, Fleischmajer R (2002) Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 138: 99–105
- Schmidt JF, Valentin N, Nielsen SL (1989) The clinical effect of felodipine and nifedipine in Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol* 37: 191–192
- Thompson AE, Pope JE (2005) Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 44: 145–150
- Thompson AE, Shea B, Welch V et al. (2001) Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 44: 1841–1847
- Torley HI, Madhok R, Capell HA et al. (1991) A double blind, randomised, multicentre comparison of two doses of intravenous iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 50: 800–804
- Van der Meer J, Wouda AA, Kallenberg CG, Wesseling H (1987) A double-blind controlled trial of low dose acetylsalicylic acid and dipyridamole in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vasa Suppl* 18: 71–75
- Vayssairat M (1996) Controlled multicenter double blind trial of an oral analog of prostacyclin in the treatment of primary Raynaud's phenomenon. French Microcirculation Society Multicenter Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. *J Rheumatol* 23: 1917–1920
- Wigley FM (2002) Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 347: 1001–1008
- Wigley FM, Wise RA, Seibold JR et al. (1994) Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 120: 199–206
- Wigley FM, Korn JH, Csuka ME et al. (1998) Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum* 41: 670–677