

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/23216>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

neel herstel in gunstige zin kunnen beïnvloeden. Dat deze geneesmiddelen ter beschikking zullen komen, is door de ontdekking van neurotrofische factoren een reële mogelijkheid geworden.

Wij danken mw.dr.A.Jennekens-Schinkel, klinisch neuropsycholoog, voor commentaar op het manuscript.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Kallio PK, Vastamäki M. An analysis of the results of late reconstruction of 132 median nerves. *J Hand Surg (Br)* 1993;18:97-105.
- <sup>2</sup> Sunderland S. *Nerves and nerve injuries*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1978:31-66.
- <sup>3</sup> Griffin JW, Hoffman PN. Degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, editors. *Peripheral neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1993:361-76.
- <sup>4</sup> Vuorinen V, Siironen J, Røyttä M. Axonal regeneration into chronically denervated distal stump. 1. Electron microscope studies. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995;89:209-18.
- <sup>5</sup> Giannini C, Dyck PJ. The fate of Schwann cell basement membranes in permanently transected nerves. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990; 49:550-63.
- <sup>6</sup> Blinzinger K, Kreutzberg GW. Displacement of synaptic terminals from regenerating motoneurons by microglial cells. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1968;85:145-57.
- <sup>7</sup> Ulenkate HJLM, Verhagen MAMT, Gispén WH, Jennekens FGI. The neurotrophic analogue ACTH (4-9) reduces the perineuronal microglial reaction after rat facial nerve crush. *Glia* 1993;9:219-26.
- <sup>8</sup> Lu X, Richardson PM. Responses of macrophages in rat dorsal root ganglia following peripheral nerve injury. *J Neurocytol* 1993;22:334-41.
- <sup>9</sup> DeFelipe J, Jones EG, editors. *Cajal's degeneration and regeneration of the nervous system*. New York: Oxford University Press, 1991.
- <sup>10</sup> Chuang DCC, Epstein MD, Yeh MC, Wei FC. Functional restoration of elbow flexion in brachial plexus injuries: results in 167 patients (excluding obstetric brachial plexus injury). *J Hand Surg (Am)* 1993;18:285-91.
- <sup>11</sup> Calder JS, Norris RW. Repair of mixed peripheral nerves using muscle autografts: a preliminary communication. *Br J Plast Surg* 1993;46:557-64.
- <sup>12</sup> Bijlsma WA, Jennekens FGI, Schotman P, Gispén WH. Stimulation by ACTH<sub>4-10</sub> of nerve fiber regeneration following sciatic nerve crush. *Muscle Nerve* 1983;6:104-12.
- <sup>13</sup> Siironen J, Vuorinen V, Taskinen HS, Røyttä M. Axonal regeneration into chronically denervated distal stump. 2. Active expression of type I collagen mRNA in epineurium. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995;89:219-26.
- <sup>14</sup> Sanes JR. The extracellular matrix. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology basic and clinical*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1993:242-60.
- <sup>15</sup> Martini R. Expression and functional roles of neural cell surface molecules and extracellular matrix components during development and regeneration of peripheral nerves. *J Neurocytol* 1994;23:1-28.
- <sup>16</sup> Gorio A, Carmignoto G, Finesso M, Polato P, Nunzi MG. Muscle reinnervation. II. Sprouting, synapse formation and repression. *Neuroscience* 1983;8:403-16.
- <sup>17</sup> Hesselmanns LFGM, Jennekens FGI, Oord CJM van den, Veldman H, Vincent A. Development of innervation of skeletal muscle fibers in man: relation to acetylcholine receptors. *Anat Rec* 1993;236:553-62.
- <sup>18</sup> Brushart TME. Motor axons preferentially reinnervate motor pathways. *J Neurosci* 1993;13:2730-8.
- <sup>19</sup> Horch K. Guidance of regrowing sensory axons after cutaneous nerve lesions in the cat. *J Neurophysiol* 1979;42:1437-49.
- <sup>20</sup> Rath S, Green CJ. Lack of topographical specificity in sensory nerve regeneration through muscle grafts in rats. *J Hand Surg (Br)* 1991;16: 524-30.
- <sup>21</sup> Mano Y, Nakamuro T, Tamura R, Takayanagi T, Kawanishi K, Tamai S, et al. Central motor reorganization after anastomosis of the musculocutaneous and intercostal nerves following cervical root avulsion. *Ann Neurol* 1995;38:15-20.
- <sup>22</sup> Fu SY, Gordon T. Contributing factors to poor functional recovery after delayed nerve repair: prolonged axotomy. *J Neurosci* 1995;15: 3876-85.
- <sup>23</sup> Fu SY, Gordon T. Contributing factors to poor functional recovery after delayed nerve repair: prolonged denervation. *J Neurosci* 1995; 15:3886-95.

Aanvaard op 13 november 1995

## Voor de praktijk

# Therapeutische (on)mogelijkheden bij het fenomeen van Raynaud

T.J.SMILDE EN H.WOLLERSHEIM

#### INLEIDING

In 1862 beschreef Maurice Raynaud voor het eerst patiënten met symptomen van verkleuring van de acra bij expositie aan kou.<sup>1</sup> Het fenomeen van Raynaud (RF) wordt omschreven als een aanvalsgewijs optredende bi-, meestal trifasische, scherp gedemarqueerde verkleuring van de vingers en, minder frequent, de tenen (in zeldzame gevallen van neuspunt, oren en tongpunt) bij blootstelling aan kou of soms bij emotie. Het is van praktisch belang dit RF te onderscheiden van andere syndro-

men die verkleuringen van handen en voeten geven, zoals:

– acrocyanose; zweterige, meer permanent rood-paars verkleurde koude handen en voeten, hetgeen meestal onschuldig is;

– livedo reticularis; netvormige paars-witte verkleuring van vooral voeten en bovenbenen;

– pernio ('wintervoeten'); vooral aan de laterale zijde van de tenen en aan de hiel voorkomende rode, jeuken- de verkleuring, soms met een verheven of geïndureerd aspect;

– erytromelalgie: rode, brandende, vaak extreem pijnlijke voeten door toename of disfunctie van trombocyten met een karakteristiek verdwijnen van de klachten na toediening van acetylsalicylzuur.

Academisch Ziekenhuis, polikliniek Inwendige Geneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Mw.T.J.Smilde, assistent-geneeskundige; dr.H.Wollersheim, internist.

Correspondentie-adres: mw.T.J.Smilde.



#### KLINIEK EN DIFFERENTIAALDIAGNOSE

Het RF komt frequent voor; ongeveer 1% van de mannen en 10 tot 15% van de vrouwen heeft er last van.<sup>2,3</sup> Tijdens een aanval is de meest voorkomende volgorde initiële bleekheid als gevolg van arteriële vasospasmen, gevolgd door cyanose vanwege een afgenomen zuurstofaanbod, en aan het einde van een aanval een reactieve hyperemie, waardoor roodheid optreedt. Tijdens de kleurveranderingen zijn de vingers koud, is de sensibiteit verminderd en kan pijn optreden. Gedurende de hyperemische fase kunnen paresthesieën optreden en soms wordt er een geringe zwelling van de vingers geconstateerd. Het RF treedt meestal bilateraal en symmetrisch op, waarbij er een scherpe demarcatie van de verkleuring wordt gezien. Bij de meeste patiënten blijft het RF beperkt tot handen en voeten, waarbij de duim meestal niet meedoet. Oren, neus en tong kunnen echter ook getroffen zijn. Een aanval kan uitgelokt worden door kou, emotie, trillende apparatuur en het bedienen van een toetsenbord. Sommige patiënten hebben meer permanent klachten. Weer anderen bemerken een hormonale invloed waarbij klachten variëren tijdens de menstruele cyclus en toenemen door het gebruik van orale anticonceptiva, met vaak een afname tijdens zwangerschap en in de menopauze. Men moet dus vragen naar aanvalsfrequentie (zomer en winter), duur en progressie van de klachten. Het beeld van het RF is gevarieerd: milde, pijnloze bleekheid van een enkele vinger aan de ene kant, ernstige ischemie met vingertopulceratie aan de andere kant.

Het betreft meestal een primair RF (PRF) zonder dat er een oorzakelijke factor of bijkomende ziekte aanwijsbaar is. Voor de klinische praktijk is het van groot belang onderscheid te maken tussen deze meestal onschuldige primaire vorm en de veel minder vaak voorkomende secundaire vorm, omdat prognose en mogelijk therapie verschillen. Het onderscheid tussen PRF en secundaire RF (SRF) is vrijwel altijd mogelijk op klinische gronden. Criteria voor het PRF zijn oorspronkelijk geformuleerd door Allen en Brown,<sup>4</sup> waarbij de nadruk gelegd wordt op een bilateraal en symmetrisch optreden, afwezigheid van trofische huidveranderingen, aanwezigheid van normale pulsaties in de perifere arteriën (A. radialis en A. ulnaris) en afwezigheid van een oorzakelijke ziekte wanneer de symptomen langer dan 2 jaar bestaan. Deze termijn is arbitrair. Het is gebleken dat het RF jarenlang de enige voorbode kan zijn van een zich later ontwikkelende bindweefselziekte.<sup>5,6</sup> Een goede anamnese is belangrijk, waarbij naast een nauwkeurige beschrijving van de aard en de frequentie van de klacht, speciale aandacht is vereist voor de aanwezigheid van symptomen die samenhangen met bindweefselziekten en vasculitiden, zoals gewrichtsklachten, proximale spierzwakte, droge ogen, droge mond, huiduitslag, koorts en dyspnoe (tabel 1). Daarnaast zal men gericht moeten vragen naar het gebruik van medicamenten die vasospasme kunnen provoceren (zie tabel 1), roken, familiair voorkomen en klachten afhankelijk van de positie van armen en handen. Men moet bedacht zijn op ziekten die met hyperviscositeit gepaard gaan en dus vragen naar visusklachten en

TABEL 1. Aandachtspunten bij anamnese, lichamenlijk onderzoek en laboratoriumonderzoek bij patiënten met het fenomeen van Raynaud

<i>anamnese</i>
leeftijd bij aanvang
karakteristieken van de aanval
samenhangende ziekten: migraine, variant-angina, hypertensie, atherosclerose
familieanamnese
geneesmiddelen: ergotaminepreparaten, $\beta$ -adrenoceptorblokkers, bleomycine
heroep, roken
klachten afhankelijk van positie armen en handen, toename 's nachts
huidafwijkingen, wondgenezing
symptomen samenhangend met bindweefselziekten
<i>lichamelijk onderzoek</i>
geslacht, lengte, gewicht, bloeddruk en pols liggend en staand, rechts en links
teleangiëctasieën (lippen, vingers)
ulceraties in mond
glandula parotis-vergroting
inspectie van vingers, tenen, gewrichten en huid
perifere pulsaties en souffles
test van Adson
test van Allen
neurologisch onderzoek
splenomegalie, pleuritis, pericarditis
<i>laboratoriumonderzoek</i>
ANA; indien ANA sterk positief dan 'immunoblotting'
ANA = antinucleaire antistoffen.

andere neurologische symptomen. Ernstige atherosclerose kan leiden tot klachten met betrekking tot claudicatie en koude voeten en in mindere mate tot koude handen. Gesuperponeerd op deze atherosclerose kunnen vasospasmen optreden die leiden tot aanvalsgewijs optredende klachten, zoals past bij een RF. Waarschijnlijk speelt de veranderde endotheelfunctie hierbij een rol. Aandacht voor klachten met betrekking tot claudicatio intermittens en angina pectoris is dus noodzakelijk. Bij jonge, rokende mannen met klachten ten aanzien van claudicatio intermittens (vooral van de voeten) moet men denken aan thromboangiitis obliterans (ziekte van Buerger). Het lichamenlijk onderzoek draagt verder bij aan het onderscheid tussen PRF en SRF. Inspectie van vingers en tenen is noodzakelijk, waarbij men moet letten op permanente kleurveranderingen, zwelling, huidverdickking met afname van de huidplooing, huidafwijkingen (uitslag, necrose, gangreen), nagelafwijkingen (klawnagels), littekens, subcutane calcificaties en contracturen (gebedshouding). Om een 'thoracic outlet'-syndroom of obstructieve vaataandoening van de handen uit te sluiten, kan men respectievelijk de tests van Adson en Allen uitvoeren. Bij de test van Adson voelt men naar het verdwijnen van de pols bij wegdraaien van het hoofd, de 'military position' en het heffen van de arm, aangevuld met auscultatie rond de clavicula en in de oksel waarbij men let op verkleuring. De uitslag is positief wanneer de pols verdwijnt en er een souffle over de A. subclavia ontstaat en (of) een verkleuring van de huid optreedt. Een positieve test duidt op het afknellen van de A. subclavia ter hoogte van de thoraxapertuur. Dit

TABEL 2. Diagnostisch protocol bij patiënten met het fenomeen van Raynaud met een onderliggende ziekte

*laboratoriumonderzoek*  
 bezinkingssnelheid erythrocyten  
 creatininesfosfokinase  
 cholesterol  
 koude-agglutinenen  
 immunoglobuline-elektroforese  
 immunologisch onderzoek: reumafactor (IgM), anti-PNF, immuuncomplexen, ANA door middel van immunofluorescentie en 'immunoblotting', anti-dubbelstrengs-DNA, anti-ENA door middel van 'counter'-immuno-elektroforese

thoraxfoto  
 longfunctietest, CO-transfer-factor, compliantie  
 mobiliteit van de oesofagus (slikfoto)  
 Schirmer-test  
 capillairmicroscopie van de nagelplooi (statisch en eventueel dynamisch)  
 arteriografie in warme kamer, eventueel na injecteren van vasodilerende stof (alleen wanneer een obstructieve vaataandoening wordt vermoed)  
 huid- en (of) spierbiopt (immunofluorescentie)

ANA = antinucleaire antistoffen; ENA = 'extractable nuclear antigen'; dat deel van de kernantigenen dat met fysiologisch zout kan worden geëxtraheerd uit een celkernpreparaat.

kan het gevolg zijn van een fibreuze band of cervicale rib tussen de processus transversus van de 7e cervicale wervel en de 1e rib. De test van Allen bestaat uit het dichtdrukken van de A. radialis en de A. ulnaris en vervolgens uit het laten samenknijpen van de hand (10 keer), zodat de vingers en handpalm wit verkleuren. Wanneer de patiënt zijn vuist heeft geopend, kan men door het afdrukken op te heffen van respectievelijk de A. radialis en de A. ulnaris en door het observeren van de reactieve hyperemie de doorgankelijkheid van beide arteriën testen (zie tabel 1).

Indien er bij anamnese en lichamelijk onderzoek geen tekenen zijn van een onderliggende aandoening en de symptomen reeds jarenlang aanwezig zijn, maakt de afwezigheid van antinucleaire antistoffen (ANA) het zeer waarschijnlijk dat er een PRF bestaat.<sup>5,7</sup> ANA worden bepaald met behulp van immunofluorescentie en gescoord als zwak positief (+), positief (++) en sterk positief (+++). Indien de ANA zwak positief zijn, heeft dit bij vrouwen zonder verdere symptomen geen betekenis. Zijn de ANA positief, dan kan dit wijzen op de aanwezigheid van een bepaalde bindweefselziekte voor de specificering waarvan nadere antigeentypering door middel van 'immunoblotting' nodig is.<sup>5</sup> Aanvullende onderzoeken, zoals koude-provocatietests, aanwezigheid van reactieve hyperemie en meting van de transcutane zuurstofspanning, hebben een zodanig beperkte diagnostische waarde dat deze bij de differentiaaldiagnose geen betekenis hebben (tabel 2).<sup>8</sup> Capillairmicroscopie van de nagelplooi kan van waarde zijn voor het onderscheiden van PRF en SRF.<sup>6,9</sup> De nagelplooi is in zoverre uniek dat daar de capillairen evenwijdig liggen aan het oppervlak, zodat ze over een groot deel van hun lengte gecontroleerd kunnen worden. Op basis van de capillaire dichtheid en de morfologie kan een (semi-)kwantitatieve be-

schrijving gemaakt worden van afwijkende patronen waaraan met name sclerodermie-achtige aandoeningen herkend kunnen worden.<sup>10,11</sup> Het is overigens nog de vraag of de capillairmicroscopie beter is dan een inspectie van het nagelbed, eventueel met vergrootglas met goede verlichting (bijvoorbeeld een oogspiegellamp). Vooral pathologisch verwijde capillairen of bloedingen, te zien als blauwe, eventueel zwarte vlekjes of streepjes, kunnen wijzen op het bestaan van een bindweefselziekte.

In een academisch ziekenhuis zal de frequentie waarmee het SRF optreedt hoger zijn dan in een algemeen ziekenhuis en zeker een huisartsenpraktijk. In de periode 1976-1993 werden in onze kliniek 383 patiënten gezien met het fenomeen van Raynaud, van wie bij de helft een SRF bestond (tabel 3). De beslisgang waarmee deze diagnoses werden bereikt, staat weergegeven in de figuur.

#### PATHOFYSIOLOGIE

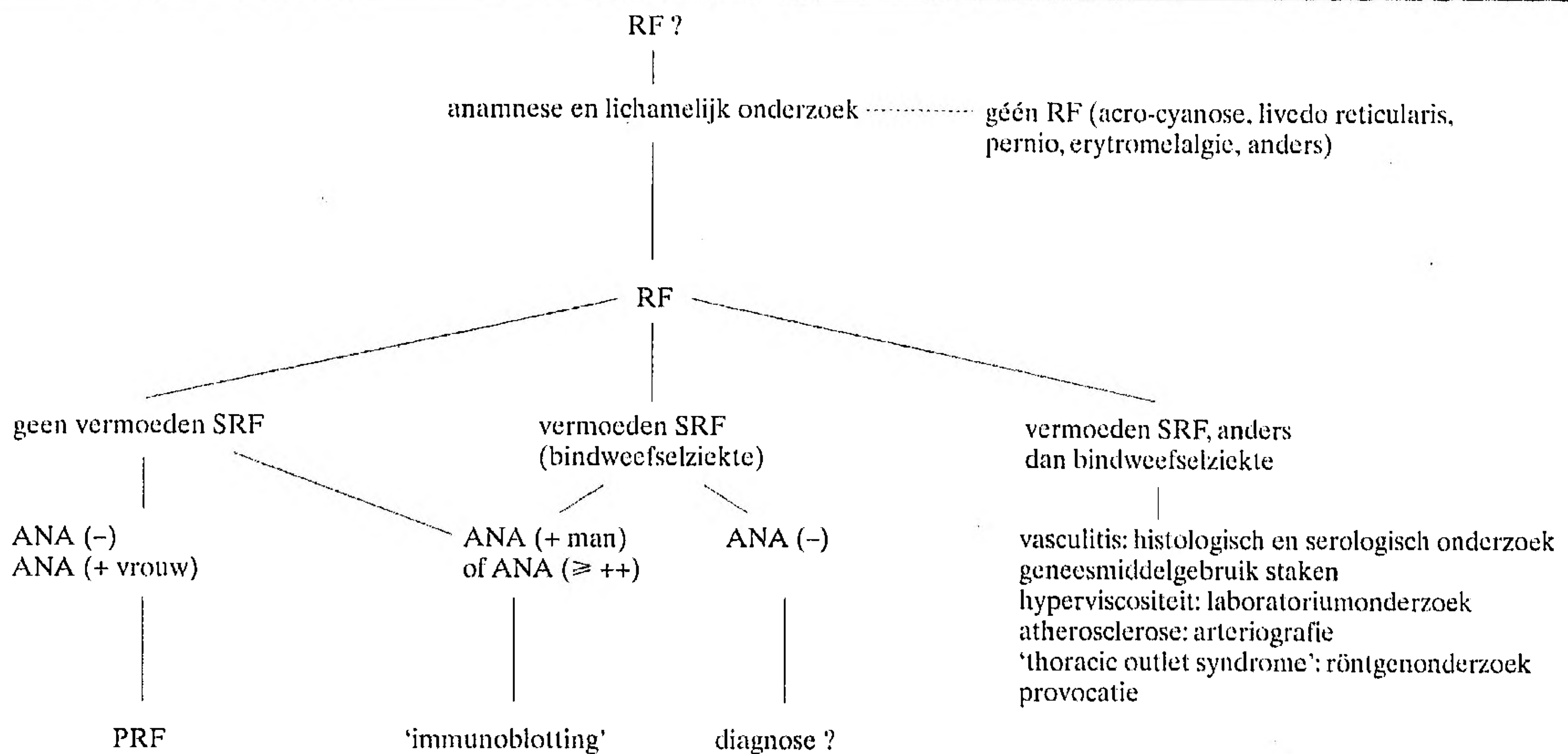
Inzicht in de pathofysiologie die aan het RF ten grondslag ligt, ontbreekt nog altijd. Tabel 4 toont enkele mechanismen die een rol kunnen spelen, de eerste 3 met name voor de pathogenese van het PRF en de laatste 3 voor het SRF.<sup>12</sup>

TABEL 3. Classificatie van 383 patiënten met het fenomeen van Raynaud die zich aanmeldden in het Academisch Ziekenhuis Nijmegen in de periode 1976-1993

diagnose	aantal (%)
<i>primair Raynaud-fenomeen</i>	194 (50,1)
<i>secundair Raynaud-fenomeen</i>	189 (49,9)
'connective tissue disease'	105
sclerodermie	24
CREST-syndroom	22
systemische lupus erythematosus	12
syndroom van Sjögren	12
niet nader gedifferentieerd	10
'mixed connective tissue disease'	8
reumatoïde artritis	7
polydermatomyositis	5
overlap syndromen	5
vasculitis	22
thromboangiitis obliterans	8
geen definitieve diagnose	6
polyarthritis nodosa	5
necrotiserende vasculitis	2
Wegener-granulomatosis	1
geneesmiddelen	21
ergotaminepreparaten	16
β-adrenoceptorblokkers	3
bleomycine	2
hyperviscositeit	15
cryoglobulinemie	8
monoklonale gammopathie	4
polycythemie	3
atherosclerose	12
'thorac outlet syndrome'	10
samenhangend met beroep	4

CREST-syndroom = sclerodermie, bestaande uit subcutane calcinosis, fenomeen van Raynaud, sclerose van oesofagus, sclerodactylie en teleangiëctasieën.





antistoffen tegen ENA:	
anti-nRNP	100% bij MCTD
anti-Sm	15-30% bij SLE
anti-SS-A/SS-B	70% bij syndroom van Sjögren
anti-PM1	60% bij polymyositis
	15% bij dermatomyositis
anti-Jo 1	30% bij polymyositis
anti-Scl-70	30% bij sclerodermie
anti-topo-isomerase 1	50% bij sclerodermie
anti-centromeer	50-70% bij CREST-syndroom
anti-histon	'drug induced SLE'
antistoffen tegen dubbelstrengs-DNA:	
positief	40-70% bij SLE
negatief	20-30% SLE

Beslisgang tot het stellen van de diagnose 'fenomeen van Raynaud' (RF); SRF = secundair RF; ANA = antinucleaire antistoffen; - = negatief; + = zwak positief; ++ = positief; PRF = primair RF; ENA = 'extractable nuclear antigen', dat deel van de kernantigenen, dat met fysiologisch zout geëxtraheerd kan worden uit een celkernpreparaat; nRNP = 'native' ribonucleoproteïne; MCTD = 'mixed connective tissue disease'; Sm = glad spierweefsel; SLE = systemische lupus erythematosus; SS-A/B = Sjögren-syndroom A of B; PM = polymyositis; Scl = sclerodermie; CREST-syndroom = sclerodermie, bestaande uit subcutane calcinosis, fenomeen van Raynaud, sclerose van oesofagus, sclerodactylie en teleangiëctasieën.

#### BEHANDELING

De therapie bij het PRF bestaat vooral uit uitleg en geruststelling. Het vermijden van kou, het dragen van handschoenen en warme kleding staan voorop. Indien de klachten geluxeerd worden door trillende instrumenten, bijvoorbeeld een drillboor, zal men moeten kijken in hoeverre dit vermeden kan worden. Meestal treedt er in de loop der jaren een gewenning op waardoor de klachten spontaan verminderen. Provocerende medicamenten, zoals  $\beta$ -blokkers en ergotaminepreparaten, moeten worden ontraden. In de literatuur zijn enkele gevallen beschreven waarin het gebruik van orale anticonceptiva het RF zou verergeren.<sup>13 14</sup> Onze ervaring is dat orale contraceptiva niet gecontraïndiceerd hoeven te zijn en wij adviseren een proefperiode van 3 maanden als men met de inname begint; wanneer ze reeds gebruikt worden, raden wij aan bij wijze van proef hiermee te stoppen.<sup>7</sup> Roken speelt een rol bij het ontstaan van de klachten, al is nog onduidelijk of dit komt door de langdurige vasoconstrictie of door vaatwandveranderingen. Het ad-

vies is altijd het roken te staken, hoewel het effect op de klachten op korte termijn (met uitzondering van patiënten met de ziekte van Buerger) niet altijd duidelijk is.

In tabel 5 staan meerdere behandelingsmogelijkheden aangegeven. De meeste zijn gebaseerd op theoretische gronden of op ongecontroleerde onderzoeken.<sup>15</sup> De klinische respons is vaak erg teleurstellend. Wat de medici-

TABEL 4. Mechanismen die mogelijk een rol spelen in de pathofysiologie van het fenomeen van Raynaud

toegenomen activiteit van het sympathische zenuwstelsel of een veranderde balans tussen sympathisch en parasympathisch zenuwstelsel
gegeneraliseerde of specifieke hyperreactiviteit van glad spierweefsel in de vaatwand
onvoldoende mogelijkheid tot vasodilatatie
immunologisch gemedieerde vasculitis
trombose
hemorreologische factoren, zoals hyperviscositeit, erythrocytenvervormbaarheid



TABEL 5. Palliatieve behandelingsmogelijkheden voor patiënten met het fenomeen van Raynaud

bij patiënten met een primair Raynaud-fenomeen: uitleg en geruststelling

behandeling van de onderliggende ziekte: niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, eventueel immunosuppressiva, plasmaferese

vermijden van provocerende factoren: kou, roken,  $\beta$ -blokkers, ergotaminederivaten, bleomycine

medicamenteuze therapie

vasodilatoren

calciuminstroomblokkers: nifedipine

prostacycline-analoon: iloprost

K-kanaal-openers: hydralazine\*

EDRF-agonisten: nitraten\*

sympathicolitica: prazosine; selectieve postsynaptische  $\alpha_1$ -blokker\*

serotonineblokkers: ketanserine\*

angiotensine-'converting'-enzymremmers: captopril\*

trombocytenaggregatieremmers of hemorreologie-beïnvloedende middelen: acetylsalicylzuur, buflomedil, pentoxifylline, dextran, stanozolol\*

psychologische behandelmethoden

biofeedback\*

fysiotherapie

elektromodulatie volgens Träbert\*

anesthesie

ganglion stellatum-blokkade

epidurale sympathische-zenuwstimulatie

chirurgie: sympathectomie\*

EDRF = 'endothelium-derived relaxing factor'.

\*Behandelingen waarvan het effect ter discussie staat.

nale toepassingen betreft, is met name het gebruik van nifedipine goed onderzocht.<sup>16-18</sup> Een enkele dosis sublinguaal geeft vasodilatatie in vinger en onderarm.<sup>18</sup> De resultaten van langdurige therapie zijn minder uitgesproken en kunnen niet voorspeld worden op grond van het acute effect. Tijdens langdurige behandeling met nifedipine bij vertraagde afgifte (30 of 60 mg p.o.) geeft ongeveer 30% van de patiënten een subjectieve verbetering aan. Bij patiënten met een PRF kan men na geruststelling op proef nifedipine met vertraagde afgifte proberen, mits goed is uitgelegd dat de respons niet te voorspellen is en men die tegen de bijwerkingen moet afwegen. Bij het PRF is voor de andere in tabel 5 genoemde therapeutische mogelijkheden, behalve die in experimentele onderzoeken worden beproefd, geen plaats. Bij het SRF zal de onderliggende ziekte moeten worden behandeld (bijvoorbeeld met niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, immunosuppressiva), hoewel dit het RF niet altijd beïnvloedt. Waarom er geen verbetering van het RF optreedt bij behandeling van de onderliggende aandoening, is niet duidelijk. Ook bij het SRF kan een proefbehandeling met nifedipine met vertraagde afgifte worden gegeven. Van de nieuwere medicamenten staat iloprost, een chemisch stabiel prostacycline-analoon met zowel een vasodilatatoir als een trombocyteninhiberend effect, in de belangstelling.<sup>19</sup> Onzes inziens dient dit middel gereserveerd te worden voor mensen met ernstige therapieresistente klachten en is het aan te bevelen alleen in een beperkt aantal centra hiermee ervaring op te doen.

Indien het RF leidt tot ernstige ischemie met ulceratie.

kan het ulcus worden schoongehouden met warmwaterbaden (35°C) met een mild badschuim, zoals Badedas (Lingner en Fischer, Bühl, Duitsland; cocamidopropyl-betaïne, laurethsulfaat, disodiumlaurethsulfosuccinaat), waarna de wond goed drooggeföhnd moet worden en droog verbonden, bijvoorbeeld met een vingerhoedverband. Het gebruik van zalven dient men te vermijden. Adequate pijnstilling kan vooral 's nachts onontbeerlijk zijn; door de daling in perfusiedruk van de armen nemen de klachten vooral in liggende houding toe. Als er koorts is of als de vingers kloppen, moet men denken aan infectie en dient men antibiotica te geven. Meestal zal men in eerste instantie rekening houden met een stafylokokken- en (of) streptokokkeninfectie en beginnen met het toedienen van flucloxacilline in afwachting van de kweekresultaten. Men moet steeds denken aan de mogelijkheid van een zich ontwikkelende osteomyelitis of tendovaginitis.

Sympathectomie wordt tegenwoordig nog zelden uitgevoerd, enerzijds vanwege het variabele, niet goed voorspelbare resultaat, anderzijds vanwege de mogelijk bijkomende effecten, zoals het syndroom van Horner, causalgie, anhidrosis of hyperhidrosis en op langere termijn het hoge recidiefpercentage (tot 90).<sup>20 21</sup> De resultaten zijn vooral slecht bij patiënten met een SRF waarbij een cervicale sympathectomie wordt uitgevoerd. De resultaten van een lumbale sympathectomie zijn beter. Tegenwoordig gaat de voorkeur uit naar het aanleggen van een anesthetisch block na een diagnostische ganglion stellatum-blokkade. Indien bij uitzondering toch een sympathectomie wordt overwogen, moet deze bij voorkeur thoracoscopisch worden uitgevoerd, waarbij de patiënt slechts 2-3 dagen wordt opgenomen en er geen pneumothorax hoeft te worden aangelegd. Nieuwe technieken zijn de selectieve digitale sympathectomie en de epidurale sympathische-zenuwstimulatie, waarbij met behulp van een epidurale katheter elektrisch gestimuleerd wordt, hetgeen vooral een positief effect op de pijnklachten heeft. Wellicht dat deze technieken in de toekomst verlichting kunnen geven bij patiënten bij wie andere maatregelen geen effect hebben.

#### LITERATUUR

- 1 Raynaud AGM. De l'asphyxie locale et de gangrène symétrique des extrémités [proefschrift]. Paris: Rignoux, 1862.
- 2 Bartelink ML, Wollersheim H, Lisdonk E van de, Spruijt R, Weel C van. Prevalence of Raynaud's phenomenon. *Neth J Med* 1992;41:149-52.
- 3 Challenor V. The epidemiology of Raynaud's phenomenon. In: Roath S, editor. *Raynaud's. A guide for health professionals*. London: Chapman & Hall, 1989:19-29.
- 4 Allen EV, Brown GE. Raynaud's disease: a critical review of minimal requisites for diagnosis. *Am J Med Sci* 1932;183:187-200.
- 5 Wollersheim H, Thien Th, Hoet MH, Venrooy WJ van. The diagnostic value of several immunological tests for anti-nuclear antibody in predicting the development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Invest* 1989;19:535-41.
- 6 Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon. Long-term follow-up study of 73 cases. *Am J Med* 1987;83:494-8.
- 7 Wollersheim H, Thien Th. The diagnostic value of clinical signs and symptoms in patients with Raynaud's phenomenon. A cross-sectional study. *Neth J Med* 1990;37:171-82.



- <sup>8</sup> Bartelink ML, Wollersheim H, Leesmans E, Boo Th de, Thien Th. A standardized finger cooling test for Raynaud's phenomenon: diagnostic value and sex differences. *Eur Heart J* 1993;14:614-22.
- <sup>9</sup> Houtman PM, Kallenberg CGM, Fidler V, Wouda AA. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. An analysis of patterns discriminating patients with and without connective tissue disease. *J Rheumatol* 1986;13:556-63.
- <sup>10</sup> Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis Rheum* 1981;24:1159-65.
- <sup>11</sup> Lee P, Leung FYK, Alderdice C, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment. *J Rheumatol* 1983;10:930-8.
- <sup>12</sup> Cleophas TJM, Niemeyer MG. Raynaud's syndrome, an enigma after 130 years. *Angiology* 1993;44:196-209.
- <sup>13</sup> Eastcott HHG. Raynaud's disease and the oral contraceptive pill. *BMJ* 1976;ii:477.
- <sup>14</sup> Jarrett PEM. Raynaud's disease and oral contraceptives [letter]. *BMJ* 1976;ii:699.
- <sup>15</sup> Wollersheim H, Zwieter PA van. Treatment of Raynaud's phenomenon. *Eur Heart J* 1993;14:147-9.
- <sup>16</sup> Rodeheffer RJ, Rommer JA, Wigley F, Smith CR. Controlled double-blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1983;308:880-3.
- <sup>17</sup> Smith CR, Rodeheffer RJ. Raynaud's phenomenon: pathophysiologic features and treatment with calcium-channel blockers. *Am J Cardiol* 1985;55:154B-7B.
- <sup>18</sup> Wollersheim H, Thien Th, Laar A van 't. Nifedipine in primary Raynaud's phenomenon and in scleroderma: oral versus sublingual hemodynamic effects. *J Clin Pharmacol* 1987;27:907-13.
- <sup>19</sup> Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger ThA jr, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994;120:199-206.
- <sup>20</sup> Johnston ENM, Summerly R, Birnstingl M. Prognosis in Raynaud's phenomenon after sympathectomy. *BMJ* 1965;i:962-4.
- <sup>21</sup> Wal HJCM van de, Skotnicki SH, Wijn PFF, Lacquet LK. Thoracic sympathectomy as a therapy for upper extremity ischemia. A long-term follow-up study. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985;33:181-7.

Aanvaard op 5 september 1995

## Farmacotherapeutisch Kompas 1996\*

M.DANZ, C.M.J.P.VAN DER BEEK, J.E.DE BOER, M-L.H.A.VAN OPPENRAAY, M.K.SCHUTTE EN J.P.VERDUIJN‡

Alweer de 13e editie van het *Farmacotherapeutisch Kompas* is begin januari 1996 verschenen. Het is de eerste editie die is geproduceerd vanuit een 'database'. Dit betekent dat in principe gegevens uit het *Kompas* in de toekomst ook op een elektronisch medium ter beschikking komen. In het – ditmaal blauwgekleurde – *Kompas* is een begin gemaakt met een aantal veranderingen die de komende jaren hun voltooiing zullen vinden. Zo is gestart met het opnemen van de rubriek 'aanbevolen literatuur' in verschillende inleidingen. Naast de rubriek 'zwangerschap/lactatie' in de preparaatteksten is de Zweedse classificatie voor het gebruik van geneesmiddelen tijdens zwangerschap en lactatie opgenomen in een nieuw addendum. In het geheel herschreven addendum over geneesmiddelen bij ouderen is een aanzet gegeven tot een systematischer benadering van dit onderwerp. Het streven is om in de komende jaren in de hoofdstukinleidingen steeds vaker in aparte rubrieken informatie te geven over het gebruik bij kinderen, ouderen en bij zwangerschap of borstvoeding. Bij de preparaatteksten is om de duidelijkheid te vergroten 'dosering' zoveel mogelijk indicatiegewijs ingedeeld (de indicatie is bovendien onderstreept), gevolgd door een eventuele onderverdeling in leeftijdscategorie (cursief) en toedie-

ningsweg. Voor de inleidingen is ernaar gestreefd deze volgens een vaste indeling in bepaalde categorieën (bijvoorbeeld fysiologie, eigenschappen geneesmiddelen, indicaties, behandeling et cetera) te (her)formuleren.

Daarnaast heeft het *Kompas* opnieuw een groot aantal inhoudelijke wijzigingen ondergaan. Enkele (sub)hoofdstukken hebben een naamswijziging ondergaan. Het hoofdstuk 'ACE-remmers' is veranderd in 'RAS-remmers' (van renine-angiotensinesysteem; weer onderverdeeld in angiotensine-'converting'-enzym (ACE)-remmers en angiotensine II-antagonisten) en 'middelen bij CARA' in 'middelen bij astma en chronisch obstructieve longziekte'. Verder zijn belangrijke inhoudelijke wijzigingen aangebracht in de hoofdstukken over anti-psychoptica (hoofdstuk I/C), ACE-remmers (V/D/10), anti-arrhythmica (V/F), middelen bij hartfalen (V/H), middelen bij perifere doorbloedingsstoornissen (V/K), antihypertensiva (V/L), laxantia (VI/E), mucolytica (VII/A/20), middelen bij astma en chronisch obstructieve longziekte (met name in het gedeelte over inhalatoren) (VII/B), middelen bij wondbehandeling (X/M), middelen bij hemorroïden (X/P), middelen bij ooraandoeningen (XI/C), anthelminthica (XIII/B), malariamiddelen (XIII/C/10), overige antiprotozoica (XIII/C/20), antimycotica (XIII/E), corticosteroïden (XIV/A), thyreomimetica (XIV/E/10) en thyreostatica (XIV/E/20). Enkele wijzigingen zullen wij kort bespreken.

### BELANGRIJKSTE WIJZIGINGEN

**Hartfalen.** Het afgelopen jaar heeft de Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie (CMPC) de discussie over de plaats van de ACE-remmers bij hartfalen afgerond. Daarnaast is de inleiding aangepast naar aanleiding van het verschijnen van de CBO-consensus 'Hartfalen'.<sup>1</sup> In

\*Dit artikel verschijnt eveneens in het *Pharmaceutisch Weekblad*.

‡Namens het secretariaat van de Centrale Medische Pharmaceutische Commissie en de redactie van het *Farmacotherapeutisch Kompas*.

Ziekenfondsraad, Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie, Postbus 396, 1180 BD Amstelveen.

Mw.M.Danz, mw.M-L.H.A.van Oppenraay en mw.M.K.Schutte, apothekers-redacteuren; mw.C.M.J.P.van der Beek, arts/apotheker-redacteur; mw.J.E.de Boer en J.P.Verduijn, artsen-redacteuren.

Correspondentie-adres: J.C.F.van Luijn, apotheker-secretaris.