



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2025024660

Datum 10 oktober 2025
Betreft Uitbreiding nadere voorwaarden sildenafil en tadalafil voor secundair fenomeen van Raynaud

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
Mw. N. Stam
warcg@zinl.nl

Onze referentie
2025024660

Geachte heer Bruijn,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de uitbreiding van de nadere voorwaarden van sildenafil en tadalafil voor het secundair fenomeen van Raynaud. Beide middelen zijn opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Aanleiding voor dit advies vormde een aanvraag vanuit de beroepsgroepen de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) en de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). Het Zorginstituut adviseert u om de nadere voorwaarden voor sildenafil en tadalafil uit te breiden.

Het fenomeen van Raynaud is een vaak voorkomende aandoening van de bloedvaten, vaak van de vingers en tenen. Doordat de bloedvaten tijdelijk verkrampen, kan er minder goed bloed doorheen stromen. Dit kan zorgen voor hevige pijn en soms tot zweren en wonden. Bij secundair fenomeen van Raynaud is er sprake van een onderliggende oorzaak. Meestal gaat het om een bindweefselziekte zoals systemische sclerose. Sommige patiënten met secundair fenomeen zijn therapieresistent, wat betekent dat zij niet meer op standaardbehandeling met calciumantagonisten reageren. Therapieresistent secundair fenomeen van Raynaud is echter zeldzaam: de beroepsgroep schat in dat dit voorkomt bij 1 op de 260.000 personen. In Nederland worden patiënten met secundair fenomeen van Raynaud doorgaans behandeld met de calciumantagonist nifedipine. Indien deze behandeling niet effectief (meer) is, wordt off-label behandeld met fosfodiësterase-5-remmers. Bij ernstige gevallen wordt een patiënt intraveneus behandeld met iloprost in het ziekenhuis. Om de fosfodiësterase-5-remmers vergoed te krijgen moet voor elke individuele patiënt een aanvraag worden gedaan bij de zorgverzekeraars. Dit gebeurt nu voor tientallen patiënten per jaar en brengt veel administratieve lasten met zich mee.

Aanvraag beroepsgroep

Door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) en de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) wordt vergoeding gevraagd voor alle fosfodiësterase-5-remmers bij patiënten met het secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte waarbij nifedipine onvoldoende effectief is. Het gaat hierbij om sildenafil, tadalafil, avanafil en vardenafil. Enkel sildenafil en tadalafil zijn reeds opgenomen in het GVS (voor de indicatie pulmonale arteriële hypertensie). Daarom heeft het Zorginstituut beoordeeld of de nadere voorwaarden van deze

twee middelen kunnen worden uitgebreid. De beroepsgroepen verwachten door inzet van fosfodiesterase-5-remmers bij de genoemde indicatie te voorkomen dat patiënten opgenomen hoeven te worden in het ziekenhuis om een intraveneuze behandeling met iloprost gedurende 3-5 dagen te krijgen.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Geregistreerde indicaties

Sildenafil en tadalafil zijn geregistreerd voor gebruik bij bepaalde volwassen mannen met erectiestoornissen en daarnaast voor bepaalde patiënten met pulmonale arteriële hypertensie.

Datum

10 oktober 2025

Onze referentie

2025024660

Huidige vergoedingsstatus

Sildenafil en tadalafil zijn niet geregistreerd bij therapie refractair secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte, maar worden in de praktijk reeds voor deze indicatie off-label toegepast. Omdat deze indicatie buiten de geldende bijlage-2 voorwaarden valt, worden sildenafil en tadalafil in principe niet vergoed vanuit het GVS. Het Zorginstituut heeft nu beoordeeld of beide middelen structureel vanuit het GVS vergoed kunnen worden voor de genoemde indicatie.

Beide middelen zijn beschikbaar in tabletten die bij deze indicatie dagelijks ingenomen worden gedurende 6 tot 12 maanden.

Huidige nadere voorwaarden van sildenafil en tadalafil

Uitsluitend voor een verzekerde die:

1. lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse II en die ambrisentan, bosentan, macitentan, riociguat, selexipag, sildenafil of tadalafil daarvoor krijgt voorgeschreven
2. lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse III of IV en die krijgt voorgeschreven:
 1. één van de orale geneesmiddelen ambrisentan, bosentan, macitentan, riociguat, selexipag, sildenafil of tadalafil, of een combinatie van twee orale geneesmiddelen uit verschillende farmacologische groepen

Sildenafil en tadalafil zijn opgenomen op lijst 1A van het GVS in cluster 0G04BEA.

Advies

Zorginstituut Nederland adviseert u voor sildenafil en tadalafil bijlage 2 van het GVS uit te breiden met de volgende nadere voorwaarden;

Uitsluitend voor een verzekerde die:

3. lijdt aan secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte en die sildenafil of tadalafil daarvoor krijgt voorgeschreven en onvoldoende reageert op de behandeling met dihydropyridine calciumantagonisten of daar niet behandeld mee kan worden.

Uitbreiding van de nadere voorwaarden gaat gepaard met geringe meerkosten ten laste van het farmaciebudget die worden geschat op maximaal € 421.575 tot € 599.235 per jaar. Het Zorginstituut acht deze geringe meerkosten acceptabel, gezien de te verwachten besparingen binnen de medisch specialistische zorg.

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Inhoudelijke beoordeling

Therapeutische waarde

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat sildenafil en tadalafil voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van therapieresistent secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte. Beide middelen verlagen, net als iloprost en nifedipine, de frequentie en ernst van de aanvallen en hebben dus een positief effect op het secundair fenomeen van Raynaud.

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat op basis van inbreng van de beroepsgroep in dat er maximaal 700 patiënten in aanmerking komen voor sildenafil of tadalafil voor genoemde indicatie in jaar 3 na pakketopname. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €602,25 voor een behandeling met sildenafil bij een dosering van 3x daags 20 mg met een apotheekinkoopprijs (AIP) van €0,55 per tablet. Voor tadalafil komen de totale kosten per patiënten uit op €863,23 bij een dosering van 20 mg om de dag met een AIP van €4,73 per tablet. Wanneer alle 700 patiënten met sildenafil of tadalafil behandeld zouden worden, resulteert dit in een macrokostenbeslag van € 421.575 tot € 605.535 per jaar, afhankelijk van de verdeling tussen sildenafil en tadalafil. Mogelijke besparingen door het voorkomen van ziekenhuisopnames voor een intraveneuze behandeling met iloprost zijn, zoals gewoonlijk bij een budgetimpactanalyse, buiten beschouwing gelaten. Er bestaat onzekerheid over het aantal patiënten wat daadwerkelijk met sildenafil of tadalafil behandeld gaat worden en over de behandelduur.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Het beoordelingsrapport is als bijlage toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport).

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum

10 oktober 2025

Onze referentie

2025024660



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport fosfodiësterase-5-remmers bij de behandeling van therapierefractair secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 4 september 2025

Colofon

Zaaknummer 2025014090
Contactpersoon Mw. N. Stam
warcg@zinl.nl

Auteur(s) M. Calamia

Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	4
1	Inleiding	5
1.1	Aanleiding	5
1.2	Achtergronden	6
1.2.1	Aandoening	6
1.2.2	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	7
1.2.3	Plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling	7
2	Resultaten	8
2.1	Omschrijving studies	8
2.2	Gunstige effecten	9
2.2.1	Overige overwegingen	10
2.3	Ongunstige effecten	11
2.3.1	Overige overwegingen	12
2.4	Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak	12
3	Eindbeoordeling	14
3.1	Bespreking relevante aspecten	14
3.2	Eindconclusie	14
3.3	Advies farmacotherapeutisch kompas	15
	Bijlage 1: Overzicht relevante studies	16
	Bijlage 2: Baseline tabel: Roustit <i>et al.</i>, 2013	17
	Literatuur	18

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
EULAR	Europese richtlijnen van de European Alliance of Associations for Rheumatology
FU	Follow up
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
NIV	Nederlandse Internisten Vereniging
NVR	Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
PDE5-remmers	Fosfodiësterase-5-remmers
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SSc	Systemische sclerose

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van fosfodiësterase-5-remmers (PDE5-remmers) bij de behandeling van therapierefractair secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

fosfodiësterase-5-remmers (PDE5-remmers):
sildenafil (VIAGRA®; Balcog®; Granpidam®; Mysildecard®; Revatio®);
avanfil (Spedra®);
tadalafil (Adcirca®; Cialis®; Tadalafil®; Talmanco®);
vardeafil: (Levitra®; Vardenafil®)

Type toedieningsvorm:

Oraal, tablet

Geregistreerde indicatie:

Sildenafil: voor gebruik bij volwassen mannen met erectiestoornissen, dit is het onvermogen een erectie te krijgen en te behouden, voldoende voor bevredigende seksuele activiteit.

Avanfil, tadalafil, vardenafil: behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III, om het inspanningsvermogen te verbeteren. Werkzaamheid is aangetoond bij primaire pulmonale hypertensie en pulmonale hypertensie geassocieerd met bindweefselziekte.

De PDE5-remmers zijn niet geregistreerd bij therapierefractair secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte.

Claim van de registratiehouder:

Er wordt vergoeding gevraagd door de beroepsgroep Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) en de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). Zij zien plek voor PDE5-remmers bij patiënten met het secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte waarbij nifedipine niet effectief is.

Omdat alleen sildenafil en tadalafil zijn opgenomen in het GVS, focust het Zorginstituut in de huidige beoordeling ten behoeve van uitbreiding van de nadere voorwaarden op deze middelen.

Doseringsadvies:

Sildenafil: driemaal daags 20 mg tot 50 mg. De beroepsgroepen van de NVR en NIV bevelen deze dosering aan op basis van de SEDUCE studie.^[1]

Tadalafil: op basis van de beschikbare studies lijkt een dosering van 20 mg om de dag tot eenmaal daags 20 mg aangewezen.

De duur van de behandeling wordt door de beroepsgroepen ingeschat op 6 tot 12 maanden en wordt ingezet als symptoombestrijding. Het herhalen van behandeling kan echter niet uitgesloten worden. Reden hiervoor is de aard van de aandoening, die niet gemodificeerd wordt door de behandeling met PDE5-remmers en de aanbevelingen. Ook wordt in het behandelplan van het Farmacotherapeutisch Kompas voor primaire fenomeen van Raynaud de symptomatische behandeling beschreven dat patiënten vaak voor periodieke behandeling kiezen wanneer symptomen optreden.^[2]

Samenstelling:

Elke sildenafil tablet bevat 25, 50, 75 of 100 mg sildenafil (als citraat).

Elke tadalafil tablet bevat 10 of 20 mg tadalafil.

Werkingsmechanisme:

Sildenafil en tadalafil zijn selectieve, reversibele remmers van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP)-specifiek fosfodiësterase type 5 (PDE5). In de geregistreerde indicatie van erectiestoornissen wordt bij seksuele prikkeling lokaal stikstofmonoxide vrijgegeven. Dit veroorzaakt inhibitie van PDE5 door een verhoogde cGMP-spiegel in het corpus cavernosum. Dit resulteert in relaxatie van glad spierweefsel en instroom van bloed in de weefsels van de penis waardoor een erectie wordt verkregen.^[3, 4]

Het relevante werkingsmechanisme van PDE5-remmers bij het fenomeen van Raynaud is berust op de cGMP gereguleerde microvasculaire en macrovasculaire dilatatie. Dit heeft positief effect op de vaten, die vasospasmen vertonen tijdens een aanval.

Bijzonderheden:

Sildenafil was de eerste PDE5-remmer met een markttoelating in 1998 bij de behandeling van erectiestoornis.^[5] In een later stadium kregen tadalafil (2008)^[6], avanfil en vardenafil markttoelating voor behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. PDE Van de PDE5-remmers worden momenteel alleen sildenafil en tadalafil vergoed bij behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, indien voldaan wordt aan de voorwaarden zoals vermeld op bijlage 2. Voor deze indicatie heeft College voor zorgverzekeringen in 2010 een positief advies gegeven.^[7] Sildenafil en tadalafil zijn opgenomen in het GVS in bijlage 1A in cluster 0G04BEAO V.

Toepassing van PDE5-remmers bij de behandeling van therapierefractair secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte betreft dus off-label inzet. Vergoeding van PDE5-remmers bij deze indicatie wordt per patiënt aangevraagd door de behandelaar bij de zorgverzekeraars. In het huidige rapport wordt de uitbreiding van bijlage 2 voorwaarden beoordeeld van sildenafil en tadalafil voor de behandeling van therapierefractair secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte. Avanafil en vardenafil worden buiten beschouwing gelaten, omdat deze middelen niet zijn opgenomen in het GVS.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Bij het fenomeen van Raynaud is er sprake van vasospasmen en treedt aanvalsgewijs verkleuring van de vingers en tenen op die meestal in drie fasen (wit-paars-rood) verloopt bij blootstelling aan kou of soms stress.^[8] De abnormale regulatie van de vaten resulteert uiteindelijk in een verlies van vaatflexibiliteit. Symptomen die hieruit kunnen voortkomen zijn bijvoorbeeld zweren, droog gangreen en secundaire infecties.^[9] Bij primair fenomeen van Raynaud treedt dit op zonder aanwijzingen voor een specifieke oorzaak. Bij secundair fenomeen van Raynaud is er wel sprake van een specifieke oorzaak, zoals bindweefselziekten. In tegenstelling tot het primaire fenomeen van Raynaud, dat volledig symmetrisch optreedt en volledig reversibel is, zijn de verschijnselen bij secundair fenomeen van Raynaud asymmetrisch en is de pijn heviger. Ook kan er ernstige ischemie in de tenen en vingers optreden wat kan resulteren in restschade zoals ulcera, gangreen en littekens.^[8]

Het fenomeen van Raynaud is een veelvoorkomend symptoom bij de zeldzame bindweefselziekte systemische sclerose (SSc). Zo ervaart 95% van de patiënten met SSc het fenomeen van Raynaud.^[9] SSc De ziekte wordt gekenmerkt door een combinatie van auto-immunreacties en problemen met de bloedvaten. Dit leidt uiteindelijk tot fibrose van de huid en inwendige organen. De klachten en het verloop van de ziekte zijn sterk heterogeen. Omdat de term sclerodermie vooral verwijst naar de huidklachten, terwijl de ernst van de ziekte juist vaak wordt bepaald door schade aan inwendige organen, wordt doorgaans de bredere SSc term gebruikt.^[10, 9] Bij andere bindweefselziekten zoals reumatoïde artritis, lupus en het Syndroom van Sjögren kunnen eveneens het fenomeen van Raynaud voorkomen.^[11]

Hoe ernstig en welk orgaan is aangedaan, bepaalt in grote mate het ziekteverloop. Ondanks verbeteringen in de behandeling, blijft SSc de reumatische ziekte met de hoogste kans op ernstige complicaties en overlijden. De grote variatie in huid- en orgaanschade maakt het moeilijk om de ziekte goed te behandelen en te onderzoeken.^[10]

1.2.2 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

In het Zorgpad Systemische Sclerose van de NVR staat de medicamenteuze behandeling beschreven voor fenomeen van Raynaud bij SSc. In deze richtlijn staat beschreven dat sildenafil (driemaal daags 20 mg) ingezet kan worden in geval van ernstige therapieresistentie (en na goedkeuring van de zorgverzekeraar). Deze richtlijnen dateren uit 2018. De NVR en NIV beroepsgroepen hebben het Zorginstituut geïnformeerd dat er momenteel wordt gewerkt aan een (nieuwe) multidisciplinaire behandelrichtlijn voor het fenomeen van Raynaud, waaraan specialisten van verschillende disciplines (o.a. reumatologen) bijdragen. Naar verwachting van de beroepsgroepen zullen deze nieuwe richtlijnen begin 2026 gepubliceerd worden. Er zijn geen richtlijnen beschikbaar voor de medicamenteuze behandeling van het fenomeen van Raynaud bij andere bindweefselziekten.

Verder is er een standpunt beschikbaar van de NVR over het voorschrijven van PDE5-remmers voor behandeling van fenomeen van Raynaud secundair aan systemische auto-immuunziekten.^[12] In dit standpunt beschrijft de beroepsgroep het volgende:

- Momenteel worden PDE5-remmers vergoed voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie vanaf NYHA klasse 2, en voor behandeling van aanhoudende digitale ulcera ondanks behandeling met bosentan, iloprost en calciumantagonisten.
- PDE5-remmers hebben in meerdere, kleine studies onder patiënten met systemische sclerose een klein maar significant gunstig effect aangetoond op de klachten als gevolg van het fenomeen van Raynaud.
- Behandeling met PDE5-remmers is geïndiceerd in geval van ernstige hinder van klachten van het fenomeen van Raynaud met onvoldoende respons op behandeling met calciumantagonisten en leefregels blijkend uit aanhoudend en dagelijks ernstige hinder van Raynaud

Het gevormde standpunt is in lijn met de Europese richtlijnen van de European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR).^[10] Hierin worden de volgende behandelingen aanbevolen voor SSc met het fenomeen van Raynaud:

- 1^{ste} lijn: dihydropyridine-achtige calcium antagonisten (zoals nifedipine; geregistreerd);
- 2^{de} lijn: behandeling met PDE5-remmers (off-label);
- 3^{de} lijn: intraveneus iloprost (geregistreerd)

1.2.3 *Plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling*

Momenteel wordt per patiënt vergoeding aangevraagd bij de zorgverzekeraars door de behandelaren voor behandeling met PDE5-remmers bij therapierefractair secundair fenomeen van Raynaud. Er zijn extramuraal geen andere behandelingen beschikbaar voor deze indicatie, nadat patiënten refractair zijn voor de behandeling met nifedipine. In het geval van een ernstige vorm van het fenomeen van Raynaud, waarbij de patiënt niet reageert op andere behandelingen, wordt intraveneus iloprost toegepast. Bij behandeling van iloprost wordt een patiënt intramuraal behandeld gedurende drie tot vijf dagen. Iloprost heeft als behandeldoel om ernstige gevallen van het fenomeen van Raynaud te behandelen.

De NVR en NIV beroepsgroepen plaatsen PDE5-remmers na behandeling met nifedipine en vóór behandeling met iloprost. Behandeling met PDE5-remmers zouden ernstige gevallen van het fenomeen van Raynaud moeten verminderen. Hiermee worden ziekenhuisopnames en behandeling met iloprost gereduceerd. Omdat zowel iloprost als PDE5-remmers toegepast worden voor therapierefractair fenomeen van Raynaud worden de effectiviteit van PDE5-remmers vergeleken met iloprost.

2 Resultaten

2.1 Omschrijving studies

Er zijn geen directe of indirecte vergelijkingen beschikbaar tussen PDE5-remmers en intraveneus iloprost bij patiënten met secundair fenomeen van Raynaud. Om een vergelijking te kunnen maken tussen de twee behandelingen wordt hieronder het beschikbare bewijs van de twee behandelingen ten opzichte van placebo naïef met elkaar vergeleken.

PDE5-remmers

De literatuursearch in PubMed met de zoektermen ((*sildenafil*) OR (*tadalafil*) OR (*Phosphodiesterase*)) AND (*raynaud*) en zoekfilters 'clinical trials' en 'meta-analysis' gaf 21 studies. Uit de gevonden studies was één meta-analyse, Roustit *et al.*, 2013, beschikbaar van gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's). Alle RCT's uit de search waren geïncludeerd in de meta-analyse van Roustit *et al.*, 2013 en worden daarom niet individueel in detail besproken. Op basis van de beschikbare literatuur werden enkelarmige studies, case studies of case reports niet geïncludeerd.

Roustit *et al.*, 2013 is een systematische review en meta-analyse van alle toentertijd beschikbare prospectieve gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met PDE5-remmers bij de behandeling van het secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte.^[13]

De uitkomstmaten waren vermindering in Raynaud's Condition Score (RCS), en frequentie en duur van ischemische aanvallen van secundair fenomeen van Raynaud.

Er werden uiteindelijk zes (vier cross-over en twee parallelle) studies geïncludeerd met in totaal n=244 patiënten. 91,8% hadden een SSc gerelateerd fenomeen van Raynaud en 4,9% had een gevarieerde of ongedifferentieerde bindweefselziekte. Patiënten met primair syndroom van Raynaud (3,3%) werden geëxcludeerd. In vier van de zes studies was moesten patiënten behandeling met vasodilatoren zoals nifedipine staken voor de start van de studie. In twee van de zes studies werd tadalafil toegepast als add-on op de voorgaande behandeling. Dit komt daarmee niet volledig overeen met de aanbeveling van de NVR beroepsgroep om PDE5-remmers als monotherapie toe te passen. Niet alle patiënten waren in een eerdere lijn behandeld met een calciumantagonist, zoals nifedipine, in voorgaande behandelingslijnen (van ongeveer 52%^[14] en 56%^[15] tot 94%^[16]). Er werd niet gespecificeerd hoeveel van de totale geïncludeerde patiëntpopulatie in Roustit *et al.*, 2013 therapierefractair waren, en hoeveel daarvan specifiek een calciumantagonist hadden gebruikt. Dit resulteert in onzekerheid in de representativiteit voor de Nederlandse patiëntpopulatie, waarbij behandeling van PDE5-remmers pas een plek heeft na behandeling met nifedipine.

Risk of bias was laag in vier van de zes studies en onduidelijk in twee van de zes studies.

Oorzaak voor deze onduidelijkheid in bias waren ongebalanceerde patiëntkarakteristieken in een studie en een gebrek aan data een andere studie. De toegepaste behandelingen waren sildenafil (n=2: 50 mg tweemaal daags, n=1; 200 mg retard eenmaal daags, n=1), tadalafil (n=3: 20 mg om de dag, n=2; 20 mg eenmaal daags, n=1) en vardenafil (n=1: 10 mg tweemaal daags). De behandelduur varieerde tussen de 4 en 8 weken. Ongunstige effecten werden niet onderzocht in Roustit *et al.*, 2013.

Iloprost

De literatuursearch in PubMed met de zoektermen (iloprost) AND (raynaud) en zoekfilters 'clinical trials' en 'meta-analysis' resulteerde in 41 studies. Alleen Engelstalige placebogecontroleerde RCT's met intraveneus iloprost werden geïncludeerd voor de informatieverwerking om een indirecte vergelijking te kunnen maken met PDE5-remmers, resulterend in vier klinische studies. In twee andere studie werd iloprost vergeleken met nifedipine. Deze studies worden besproken in 2.2.1. *Overige overwegingen*.

Wigley *et al.*, 1994 vergeleek in een multicenter, dubbelblinde RCT (n=131) iloprost met placebo in patiënten met het fenomeen van Raynaud geassocieerd met SSc. Patiënten kregen vijf

opeenvolgende dagen intraveneus iloprost (n=64; 0.5-2.0 ng/kg/min) of placebo (n=67) toegediend. Wekelijkse frequentie van aanvallen, RSC, herstel van digitale cutane laesies en algemeen behandeling effect beoordeling door de behandelaar werden onderzocht gedurende een follow-up van 9 weken.^[17]

Wigley *et al.*, 1992 vergeleek in een dubbelblinde RCT (n=35) iloprost met placebo in patiënten met het fenomeen van Raynaud geassocieerd met SSc. Na een wash-out periode van 2 weken ontvingen patiënten intraveneus iloprost (0.5-2.0 ng/kg/min) of placebo gedurende vijf achtereenvolgende dagen en werden gedurende 10 weken gevolgd. De onderzochte uitkomstmaten waren status van digitale ulcers, mate van in vivo bloedplaatjes activering en perifere vasculaire respons op koude temperatuur waren primaire en secundaire uitkomstmaten. Het effect op het fenomeen van Raynaud was een verkennende patiënt gerapporteerde uitkomstmaat, middels een persoonlijk dagboek.^[18]

McHugh *et al.*, 1988 vergeleek iloprost met placebo in een dubbelblinde cross over RCT bij ernstig fenomeen van Raynaud (n=29; waarvan n=26 geassocieerd met SSc). Patiënten kregen gedurende drie opeenvolgende dagen intraveneus iloprost (0.5-2.0 ng/kg/min) of placebo toegediend. Na zes weken vond cross-over plaats naar de andere behandeling. Middels een dagboek werd de frequentie, duur en ernst van aanvallen van het fenomeen van Raynaud onderzocht gedurende 12 weken.^[19]

Kyle *et al.*, 1992 vergeleek in een dubbelblinde RCT (n=13) intraveneus iloprost met placebo in patiënten met het fenomeen van Raynaud geassocieerd met SSc waarvoor ziekenhuis opname vereist was. Gedetailleerde beschrijving van de studie ontbreken aangezien alleen een abstract beschikbaar is. Op basis van een gebrek aan gegevens over de methode en resultaten is deze studie niet meegenomen in de beoordeling.^[20]

In de Europese richtlijnen worden alle hierboven beschreven studies van Roustit *et al.*, 2013 (voor PDE5-remmers), Wigley *et al.*, 1994, Wigley *et al.*, 1992, McHugh *et al.*, 1988 en Kyle *et al.*, 1992 (voor iloprost) aangehaald als onderbouwing voor de aanbevelingen voor PDE5-remmers en iloprost.

De kenmerken van de relevante studies staan vermeld in bijlage 1.

2.2 Gunstige effecten

PDE5-remmers

In de meta-analyse van Roustit *et al.*, 2013 werd een statistisch significante vermindering gezien in gemiddelde RCS bij PDE5-remmers ten opzichte van placebo (-0,46 [95% BI: -0,74 tot -0,17; p=0,002]).^[13] Echter, dit verschil is overschrijdt niet de klinische relevantiegrens van 1,4-1,5.^[21]

Ook werd een statistisch significante vermindering aangetoond ten opzichte van placebo in de gemiddelde dagelijkse frequentie van ischemische aanvallen (-0,49 [95% BI: -0,71 tot -0,28; p<0,0001]) en dagelijkse duur van een aanval (-14,62 min [95% BI: -20,25 tot -9,00; p<0,0001]). Er zijn geen klinische relevantiegrenzen opgesteld voor de vermindering in frequentie en duur van aanvallen.

In de drie uitkomstmaten werd geen significante heterogeniteit gezien in de resultaten van de geïncludeerde RCT's op basis van de Chi² en I² waarden.

Iloprost

In Wigley *et al.*, 1994 werd een significant grotere vermindering in de wekelijkse frequentie van het fenomeen van Raynaud aanvallen gemeten van 39,1% voor iloprost vergeleken met 22,2% in placebo (p=0,005). Ook werd een significante grotere verbetering gezien in de RSC score van 34,8% voor iloprost vergeleken met 19,7% voor placebo (p=0,011). Ook werd een significant grotere verbetering aangetoond in algemeen behandeling effect beoordeling door de behandelaar.^[17]

PDE

Wigley *et al.*, 1992 beschreef tekstueel dat op basis van de patiënt gerapporteerde uitkomsten van frequentie duur en symptomen van het fenomeen van Raynaud verbeterd werden tijdens behandeling met zowel iloprost als met placebo. Complete cutane laesies gesneesde significant meer tijdens de behandeling met iloprost ten opzichte van placebo ($p=0,015$).^[18]

McHugh *et al.*, 1988 rapporteerde een significante verbetering in frequentie van aanvallen van -30% voor iloprost ten opzichte van -2% voor placebo ($p=0,035$). Ook werd een significante verbetering aangetoond in de ernst van de aanvallen ($p=0,013$). Er werd geen significant verschil aangetoond op de duur van een aanval (-9% voor iloprost vs +26% voor placebo).^[19]

Naïeve indirecte vergelijking PDE5-remmers vs iloprost

Op basis van de beschikbare gegevens van de meta-analyse van PDE5-remmers en de 4 geïncloseerde RCT's van iloprost tonen beide behandeling een statistisch significant effect ten opzichte van placebo op de RSC score en de frequentie en duur van aanvallen.

De resultaten uit de klinische studies van PDE5-remmers voor de relevante uitkomstmaten staan in tabel 1. In bijlage 2 staan de patiëntkarakteristieken van Roustit *et al.*, 2013.

Op basis van de resultaten kan geconcludeerd worden dat PDE5-remmers effectief zijn bij de behandeling van therapieresistent secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte.

2.2.1 *Overige overwegingen*

Op basis van de beschikbare gegevens hebben PDE5-remmers een positief effect op de RCS score (-0,46) en de frequentie (vermindering van ongeveer een 0,5 aanvallen per dag) en duur (vermindering van ongeveer 15 minuten per aanval) van aanvallen.

Sensitiviteitsanalyses werden uitgevoerd waarin de studies met onduidelijke risk of bias uit de analyse werden gehaald om het effect van de respectievelijke studie inzichtelijk te maken. Deze sensitiviteitsanalyses toonde geen significant verschil in effect.

Representativiteit voor Nederlandse klinische praktijk

De beschikbare patiëntkarakteristieken van de geïncloseerde studies zijn zeer beperkt, aangezien alleen de vorm van bindweefselziekte werd gerapporteerd. Bij de meeste patiënten (~92%) was het fenomeen van Raynaud geassocieerd met SSc, terwijl bij ~5% van de patiënten het met een andere bindweefselziekte geassocieerd was. Daarmee berust het bewijs niet exclusief op patiënten waarbij de aandoening geassocieerd is met SSc. Er werden echter geen subgroepanalyses uitgevoerd waarbij het effect in verschillende bindweefselziekten onderzocht werd. Desondanks acht het Zorginstituut het niet aannemelijk dat er een verschillend effect wordt verwacht bij verschillende geassocieerde bindweefselziekten op basis van het werkingsmechanisme van PDE5-remmers dat berust op micro- en macrovasculaire dilatatie.

Omdat overige patiëntkarakteristieken onbekend zijn, is het moeilijk te beoordelen of de studiepopulaties volledig overeenkomen met de Nederlandse patiëntpopulatie. Van drie studies waren de patiëntkarakteristieken in de losse RCT's wel beschikbaar.^[14, 16, 15] In de studies waren voornamelijk vrouwelijke (~75%) patiënten geïncloseerd met een gemiddelde leeftijd rond de 50 jaar. Het is onduidelijk wat de gemiddelde leeftijd is van patiënten met secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte, hoewel bekend is dat de aandoening gewoonlijk optreedt na de leeftijd van 30 jaar.^[8, 22] Desondanks worden er geen andere effecten verwacht in de Nederlandse patiëntpopulatie aangezien het effect van PDE5-remmers niet door leeftijd beïnvloed wordt.^[3, 4] Overigens is de effectiviteit niet onderzocht in klinische studies bij kinderen. Verder zijn de geregistreerde indicaties van sildenafil en tadalafil alleen van toepassing bij volwassen patiënten.

Ook is het niet duidelijk hoeveel patiënten therapierefractair waren, en hoeveel daarvan een calciumantagonist hadden gebruikt. Dit zorgt voor onzekerheid in de representativiteit van de studiepopulatie ten opzichte van de Nederlandse patiëntpopulatie.

Vergelijking PDE5-remmers ten opzichte van iloprost

Ten tijden van de RCT's van iloprost werden calciumantagonisten niet gebruikt als standaard behandeling. De geïnccludeerde patiënten waren daarom niet calciumantagonist therapierefractair. Om deze reden komen de patiëntpopulaties van de RCT's van de PDE5-remmers en iloprost niet geheel met elkaar overeen.

Verder werden in de RCT's van iloprost de uitkomstmaten in een andere wijze uitgedrukt dan in de meta-analyse van de PDE5-remmers waardoor een gedetailleerde vergelijking van de resultaten moeilijk te maken is.

Dosering

Het is onduidelijk wat de effecten zijn bij de verschillende doseringen. Er werden verschillende doseringen toegepast in de geïnccludeerde studies, zie tabel 1, maar er werd niet uitgelicht welk invloed dit mogelijk had op de uitkomsten. Het is daarom onduidelijk welke dosis toegepast dienen te worden. De in 1.2.2 benoemde richtlijnen van de NVR geven aan dat voornamelijk een dosering van driemaal daags 20 mg sildenafil toegepast wordt. De NVR en dNIV hebben in de vergoedingsaanvraag het Zorginstituut laten weten een dosering van driemaal daags 20 mg tot 50 mg te willen toepassing gedurende een periode van 6 tot 12 maanden. De aanbevolen dosering is gebaseerd op de SEDUCE-studie, waarin sildenafil werd onderzocht bij ischemische digitale ulcers.^[1] Dit wijkt af van de doseringen in Roustit *et al.*, 2013, waarin 50 mg tweemaal daags en 200 mg retard eenmaal daags toegepast werd.

Verder ontbreekt er een doseringsadvies voor tadalafil vanuit de Nederlandse praktijk door een gebrek aan ervaring. De NVR en NIV hebben het Zorginstituut laten weten patiënten in de praktijk te gaan behandelen volgens de doseringen uit de geïnccludeerde studies van Roustit *et al.*, 2013 wat betreft tadalafil. Behandeling met tadalafil zal, in lijn met toegepaste doseringen uit de bovengenoemde studie, starten met een dosering van 20 mg om de dag, waarna opgehoogd zal worden naar eenmaal daags 20 mg bij onvoldoende effect en een acceptabel bijwerkingenprofiel.

De NVR en NIV schat de behandelduur op maximaal 6 tot 12 maanden door het symptomatische behandeldoel. Herhaaldelijk

Effectiviteit van iloprost vs nifedipine

Intraveneus iloprost is vergeleken met oraal nifedipine in een RCT in patiënten met secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met SSc. De ernst, duur en frequentie van aanvallen werd onderzocht gedurende 16 weken. Beide behandelingen toonde een significante reductie in alle uitkomstmaten ten opzichte van baseline maar toonden geen significant verschil tussen de behandelarmen.^[23]

Een andere RCT vergeleek cyclisch behandelen met intraveneus iloprost elke zes weken met de conventionele nifedipine behandeling gedurende 12 maanden. Er werd een statistisch significante verbetering aangetoond voor iloprost ten opzichte van nifedipine in huid score en RSC.^[24]

Op basis van het beschikbare bewijs kan geconcludeerd worden dat, net als nifedipine, PDE5-remmers en iloprost effectief zijn bij het secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziektes. In zowel de Nederlandse als de Europese richtlijnen wordt nifedipine in de eerste lijn aanbevolen. Iloprost heeft een plek in de behandeling voor ernstige gevallen van het fenomeen van Raynaud indien andere behandelingen niet voldoende effect hebben. De Europese richtlijnen bevelen PDE5-remmers aan voor therapierefractaire patiënten, waarvoor mogelijk (nog) geen ziekenhuisopname nodig is. Intraveneus iloprost zou dan nog gebruikt kunnen worden in ernstige gevallen waarbij nifedipine en PDE5-remmers geen effect hebben gehad. Dit is in lijn met het standpunt van de NVR.

2.3 Ongunstige effecten

Bijwerkingenprofiel

In de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) is het bijwerkingenprofiel van sildenafil en tadalafil voornamelijk gebaseerd op studies bij patiënten met erectiestoornissen.^[4, 3] Volgens

de SmPC is de zeer vaak ($\geq 1/10$) voorkomende bijwerking bij sildenafil. Vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) bij sildenafil zijn duizeligheid, afwijkingen in het kleurensien, visusversterking, onscherp zien, blozen, opvliegers, neuscongestie, misselijkheid en dyspepsie; bij tafalafil zijn dit hoofdpijn, dyspepsie, blozen, neuscongestie, rugpijn, spierpijn, pijn in de extremiteiten. Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn breed in klinische uiting en kunnen invloed hebben op de zenuwen, ogen, bloedvaten, huid, nieren het skelet, ademhalingsstelsel, maagarmstelsel, huid en evenwicht.^[4, 3]

In de beschikbare gegevens van vijf van de in de meta-analyse (Roustit *et al.*, 2013) geïnccludeerde RCT's van PDE5-remmers in patiënten met therapieresistentie secundair fenomeen van Raynaud werden geen ernstige ongunstige effecten gerapporteerd.^[14, 16, 25, 15, 26] Ook kwamen de ongunstige effecten in de RCT's grotendeels overeen met de bovengenoemde ongunstige effecten uit de SmPC van sildenafil en tafalafil.

2.3.1 Overige overwegingen

Er is veel ervaring met PDE5-remmers en het bijwerkingenprofiel is bekend door het gebruik bij andere indicaties, voornamelijk bij erectiestoornissen. Hierin verschilt de populatie van de indicatie in kwestie het meest met deze indicaties in het geslacht, aangezien het fenomeen van Raynaud meer voorkomt bij vrouwen. Desondanks kwam het bijwerkingenprofiel uit de in Roustit *et al.*, 2013 geïnccludeerde studies overeen met het bijwerkingenprofiel uit de SmPC's van de PDE5-remmers. Bijwerkingen van PDE5-remmers zijn van voorbijgaande aard en over het algemeen licht of mild.

Het bijwerkingenprofiel van iloprost is vergelijkbaar met PDE5-remmers. Zo zijn bijwerkingen die vaak voorkomen ($\geq 1/10$) hoofdpijn, overmatig blozen, misselijkheid, braken en hyperhidrose. Bij iloprost komen de deze bijwerkingen vaak het meest voor aan het begin van de behandeling, als de dosis getitreerd wordt. In tegenstelling tot PDE5-remmers kunnen wel infusie-gerelateerde bijwerkingen plaatsvinden. Ernstige bijwerkingen die voorkomen bij iloprost zijn cerebrovasculair accident, myocardinfarct, longembolie, hartfalen, convulsies, hypotensie, tachycardie, astma, angina pectoris, dyspneu en longoedeem.^[27]

2.4 Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak

De ervaring met PDE5-remmers en iloprost is ruim gezien ze beide al meer dan 20 jaar op de markt zijn.

Een relevant verschil in contra-indicaties is dat iloprost niet tijdens de zwangerschap of borstvoeding gegeven kan worden. Dit is niet onderzocht bij PDE5-remmers aangezien het voornamelijk in mannen is onderzocht en niet geïndiceerd is bij vrouwen.

Er zijn relevante verschillen in gebruiksgemak. PDE5-remmers zijn orale toedieningen met een toedieningsfrequentie van eenmaal per dag of om de dag. Iloprost wordt intraveneus toegediend via een infuus van 30 minuten gedurende 3 tot 5 dagen. Dit heeft een relevante invloed op de keus van de behandeling. Zo worden in zowel de Europese als Nederlandse richtlijnen iloprost pas aanbevolen nadat andere behandelingen niet het gewenste effect hebben aangetoond, ondanks een vergelijkbaar effect van iloprost met nifedipine (zie 2.2.1 *Overige overwegingen*)

Tabel 1: Resultaten voor de relevante uitkomstmaten uit Roustit *et al.*, 2013.

Studie	Roustit <i>et al.</i> , 2013 (meta-analyse van 6 RCT's)		Wigley <i>et al.</i> , 1994		Wigley <i>et al.</i> , 1992		McHugh <i>et al.</i> , 1988	
Behandelarm	Sildenafil (n=2): 50 mg tweemaal daags (n=1); 200 mg retard eenmaal daags (n=2) Tadalafil (n=3): 20 mg om de dag (n=2); 20 mg eenmaal daags (n=1) Vardenafil (n=1): 10 mg tweemaal daags	Placebo	IV iloprost (0.5-2.0 ng/kg/min)	Placebo	IV iloprost (0.5-2.0 ng/kg/min)	Placebo	IV iloprost (0.5-2.0 ng/kg/min) vs placebo in cross-over studie opzet	
Aantal patiënten	173	177	64	67	35		29	
RCS	-		Verbetering in RCS 34,8% 19,7%		-		-	
Directe vergelijking met placebo	-0,46 (95% BI: -0,74 tot -0,17; p=0,002)		p=0,011		-		-	
Frequentie van ischemische aanvallen	-		-39,1%	-22,2%	-		-30%	-2%
Directe vergelijking met placebo	Dagelijkse aanvallen: -0,49 (95% BI: -0,71 tot -0,28; p<0,0001)		Wekelijkse aanvallen: p=0,005		-		Wekelijkse aanvallen: p=0,035	
Duur van een aanval van	-		-		-		-9%	+26%
Directe vergelijking met placebo	-14,62 (95% BI: -20,25 tot -9,00; p<0,0001)		-		-		p>0,05	

IV, intraveneus; RCS, Raynaud condition score.

3 Eindbeoordeling

3.1 Bespreking relevante aspecten

De Europese richtlijnen, welke ondersteund worden door de NVR en NIV, bevelen bij het secundaire fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte met nifedipine aan in de eerste lijn. PDE5-remmers worden off-label toegepast bij therapieresistente patiënten. Vergoeding van PDE5-remmers wordt per patiënt aangevraagd door de behandelaar bij de zorgverzekeraar. Ernstige gevallen, waarbij andere behandelingen geen effect hebben gehad, worden intramuraal behandeld met intraveneus iloprost.

De effectiviteit van PDE5-remmers is onderzocht in de meta-analyse van Roustit *et al.*, 2013. Hierin werden sildenafil, tadalafil en vardenafil onderzocht in zes RCT's ten opzichte van placebo bij therapieresistent secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte. PDE5-remmers toonden een positief effect op de RCS, dagelijkse frequentie van ischemische aanvallen en de duur van de aanvallen. Iloprost toonde ook een significant effect ten opzichte met placebo op deze uitkomstmaten in drie RCT's.

Hoewel er minder gegevens beschikbaar zijn over het bijwerkingenprofiel in patiënten met het fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte, is er al geruime tijd ervaring met PDE5-remmers door gebruik in andere indicaties. PDE5-remmers worden als veilig beschouwd: bijwerkingen zijn over het algemeen mild in ernst en van voorbijgaande aard.

Alles tezamen genomen kan er geconcludeerd worden dat PDE5-remmers, net als iloprost en nifedipine, een positief effect tonen op secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte. De beroepsgroep ziet, in lijn met de Europese richtlijnen, een plek in de behandeling voor de PDE5-remmers na behandeling met nifedipine en vóór ziekenhuisopname en behandeling met intraveneus iloprost.

3.2 Eindconclusie

Sildenafil en tadalafil voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van therapieresistent secundair fenomeen van Raynaud geassocieerd met bindweefselziekte.

3.3 Advies farmacotherapeutisch kompas

Momenteel zijn er voor sildenafil en tadalafil geen adviezen beschikbaar bij de behandeling van het fenomeen van Raynaud. De adviezen voor de behandeling van erectiele disfunctie en pulmonale hypertensie (sildenafil en tadalafil) en mictieklachten (tadalafil) blijven ongewijzigd. Er worden alleen nieuwe adviezen opgesteld voor de uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden.

Nieuwe adviezen

Sildenafil:

Aan de vergoeding van sildenafil (bij pulmonale arteriële hypertensie en secundair fenomeen van Raynaud in combinatie geassocieerd met bindweefselziekte) zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2.

Tadalafil:

Aan de vergoeding van tadalafil (bij pulmonale arteriële hypertensie en secundair fenomeen van Raynaud in combinatie geassocieerd met bindweefselziekte) zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2.

Bijlage 1: Overzicht relevante studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Roustit <i>et al.</i> , 2013	Meta-analyse van 6 placebogecontroleerde RCT's. Alle geïncludeerde studies waren prospectief en geblindeerd. Bij 2 studies werd een parallele studieopzet gebruikt; bij 4 studies een cross-over studieopzet. Follow up de geïncludeerde studies varieerde tussen de 4 en 8 weken.	N=244	Volwassen patiënten met bindweefselziekte geassocieerde fenomeen van Raynaud	<u>Interventies</u> Sildenafil (n=2): 50 mg tweemaal daags (n=1); 200 mg retard eenmaal daags (n=2) Tadalafil (n=3): 20 mg om de dag (n=2); 20 mg eenmaal daags (n=1) Vardenafil (n=1): 10 mg tweemaal daags <u>Vergelijkende behandeling</u> placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Raynaud Condition Score - Dagelijkse frequentie fenomeen van Raynaud aanvallen - Dagelijkse duur van fenomeen van Raynaud aanvallen
Wigley <i>et al.</i> , 1994	Multicenter dubbelblinde RCT. Follow up 9 weken.	N=131	Patiënten met het fenomeen van Raynaud geassocieerd met SSc	intraveneus iloprost 0.5-2.0 ng/kg/min) vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Wekelijkse frequentie van aanvallen - Raynaud Condition Score - Herstel van digitale cutane laesies - Algemeen behandeling effect beoordeling door de behandelaar
Wigley <i>et al.</i> , 1992	Dubbelblinde RCT. Follow up 10 weken.	N=35	Patiënten met het fenomeen van Raynaud geassocieerd met SSc	intraveneus iloprost 0.5-2.0 ng/kg/min) vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Status van digitale ulcers - Mate van in vivo bloedplaatjes activering - Perifere vasculaire respons op koude temperatuur - Effect op het fenomeen van Raynaud (verkennende uitkomstmaat)
McHugh <i>et al.</i> , 1988	Dubbelblinde cross over RCT.	N=29	Patiënten met ernstig fenomeen van Raynaud (n=29; waarvan n=26 geassocieerd met SSc)	intraveneus iloprost 0.5-2.0 ng/kg/min) vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Frequentie van fenomeen van Raynaud aanvallen - Duur van fenomeen van Raynaud aanvallen - Ernst van fenomeen van Raynaud aanvallen

Bijlage 2: Baseline tabel: Roustit *et al.*, 2013

Table 1 Characteristics of the double-blind, randomised controlled studies assessing the efficacy of PDE-5 inhibitors in RP

Study characteristics			Patient characteristics					Treatment characteristics			
Study	Year	Design	N	PRP	lcSSc	dcSSc	MCTD/UCTD	Active drug	Daily dose	Duration (weeks)	Comparator
Agarwal ¹³	2010	Parallel	53	0	26	27	0	Tadalafil (add-on)	20 mg on alternate days	8	Placebo
Caglayan ⁹	2012	Cross-over	53	6	25	13	6/3	Vardenafil	10 mg twice a day	6	Placebo
Fries ¹⁰	2005	Cross-over	18	2	14		2	Sildenafil	50 mg twice a day	4	Placebo
Herrick ¹²	2011	Parallel	57	0	57	0	0	MR Sildenafil	200 mg once a day*	4	Placebo
Schiopu ⁸	2009	Cross-over	39	0	29	10	0	Tadalafil	20 mg once a day	4	Placebo
Shenoy ¹¹	2010	Cross-over	24	0	5	18	1	Tadalafil (add-on)	20 mg on alternate days	6	Placebo

A two-step dosing regimen was used: 100 mg once a day for 3 days followed by 200 mg once a day for 25 days.

dcSSc, diffuse cutaneous systemic sclerosis; lcSSc, limited cutaneous systemic sclerosis; MCTD/UCTD, mixed/undifferentiated connective tissue disease; MR, modified-release; PDE-5, phosphodiesterase-5; PRP, primary Raynaud's phenomenon.

Literatuur

1. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1009-15. via 10.1136/annrheumdis-2014-207001.
2. Kompas F. Fenomeen van Raynaud. Via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/fenomeen_van_raynaud.
3. EMA. SmPC Sildenafil. via
4. EMA. SmPC Tadalafil. via
5. EMA. Viagra, sildenafil. Via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/viagra>.
6. EMA. Adcirca (previously Tadalafil Lilly), tadalafil. Via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcirca>.
7. zorgverzekeringen Cv (2010). Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2010/04/26/sildenafil-revatio-bij-pulmonale-arteriele-hypertensie-who-klasse-ii>.
8. Damen Z BM (2019). Fenomeen van Raynaud. Via <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/fenomeen-van-raynaud#volledige-tekst-richtlijnen-beleid>.
9. Adigun R, Goyal A and Hariz A. Systemic Sclerosis (Scleroderma). In: (eds). Systemic Sclerosis (Scleroderma). Treasure Island (FL): 2025. pagina's.
10. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2025; 84: 29-40. via 10.1136/ard-2024-226430.
11. ReumaNederland. Wat is het fenomeen van Raynaud? Via <https://reumanederland.nl/reuma/vormen-van-reuma/fenomeen-van-raynaud#:~:text=Wat%20is%20het%20fenomeen%20van,ontstaan%20zonder%20andere%20onderliggende%20oorzaak>.
12. Reumatologie NVv (2021). Standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie inzake voorschrijven van fosfodiësterase-5-remmers (PDE-5-remmers) voor behandeling van fenomeen van Raynaud secundair aan systemische auto-immuunziekten. Via <https://www.nvr.nl/wp-content/uploads/2022/02/NVR-standpunt-PDE5remmers.pdf>.
13. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1696-9. via 10.1136/annrheumdis-2012-202836.
14. Caglayan E, Axmann S, Hellmich M, et al. Vardenafil for the treatment of raynaud phenomenon: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1182-4. via 10.1001/archinternmed.2012.2271.
15. Schioppa E, Hsu VM, Impens AJ, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36: 2264-8. via 10.3899/jrheum.090270.
16. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, et al. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112: 2980-5. via 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523324.
17. Wigley FM, Wise RA, Seibold 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. via 10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00004.
18. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, et al. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1407-14. via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1279170>
19. McHugh NJ, Csuka M, Watson H, et al. Infusion of iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 43-7. via 10.1136/ard.47.1.43.
20. Kyle MV, Belcher G and Hazleman BL. Placebo controlled study showing therapeutic benefit of iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1992; 19: 1403-6. via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1279169>
21. Khanna PP, Maranian P, Gregory J, et al. The minimally important difference and patient acceptable symptom state for the Raynaud's condition score in patients with Raynaud's phenomenon in a large randomised controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 588-91. via 10.1136/ard.2009.107706.

22. Nederland R. Fenomeen van Raynaud – oorzaak. via <https://reumazorgnederland.nl/fenomeen-van-raynaud-oorzaak/#:~:text=Leeftijd,de%20leeftijd%20van%2030%20jaar.>
23. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, et al. 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* 1989; 298: 561-4. via 10.1136/bmj.298.6673.561.
24. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 503-8. via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579708>
25. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 775-82. via 10.1002/art.30195.
26. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2420-8. via 10.1093/rheumatology/keq291.
27. EMA. SmPC Iloprost. via