

### **1. Titel van het standpunt:**

***Standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie inzake voorschrijven van fosfodiesterase-5-remmers (PDE-5-remmers) voor behandeling van fenomeen van Raynaud secundair aan systemische auto-immuunziekten.***

### **2. Auteurs die het standpunt hebben voorbereid en hun affiliatie(s)**

F. Bonte-Mineur reumatoloog, internist-klinisch immunoloog, Maasstad Ziekenhuis

D.J. Mulder, internist-vasculair geneeskundige, UMCG

J. Potjewijd, internist-klinisch immunoloog, MUMC

A.J. Stel, reumatoloog, UMCG

E. Ton, reumatoloog, UMCU

M.C. Vonk, reumatoloog, Radboudumc

J.K. De Vries-Bouwstra, reumatoloog, LUMC

*Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling* wordt alle beoogd betrokkenen bij de totstandkoming van het standpunt gevraagd, de relaties en/ of financiële belangen kenbaar te maken.

F. Bonte-Mineur: geen

D.J. Mulder: geen

J. Potjewijd: geen

A.J. Stel: geen

E. Ton: geen

M.C. Vonk: geen

J.K. De Vries-Bouwstra: geen

### **3. Korte beschrijving van de reden voor het opstellen van dit standpunt.**

De werkgroep systemische sclerose van ARCH (voorheen SANL (systemische auto-immuunziekten Nederland)) waarin experts uit het veld, voornamelijk reumatologen maar ook internisten, verenigd zijn, is van mening dat er voldoende grond is om de indicatie voor PDE-5-remmers uit te breiden. Op dit moment worden deze middelen voor patiënten met systemische auto-immuunziekten vergoed voor behandeling van pulmonale arteriële hypertensie vanaf NYHA klasse 2, en voor behandeling van aanhoudende digitale ulcera ondanks behandeling met bosentan, iloprost en calciumantagonisten (<https://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/2021-12-14/#Bijlage2>). Verschillende studies laten zien dat PDE-5-remmers ook effectief zijn in het verminderen van klachten van het fenomeen van Raynaud. Uitbreiding van indicatie naar toepassing van PDE5-

remmers voor behandeling van klachten door het fenomeen van Raynaud is in lijn met EULAR aanbevelingen voor behandeling van systemische sclerose [1].

Uit een peiling onder de werkgroepleden en uit de waarneming van zorgverzekeraars, blijkt dat meerdere behandelaren op dit moment jaarlijks tientallen verzoeken per brief indienen om voor verschillende individuele patiënten vergoeding te krijgen voor behandeling met PDE-5-remmers vanwege het fenomeen van Raynaud. Dit creëert naast veel extra administratieve last bovendien ongelijkheid in patiëntenzorg omdat de uiteindelijke beslissing voor wel/niet vergoeden nu ligt bij individuele medisch adviseurs van verschillende zorgverzekeraars.

Daarom heeft het Bestuur van de NVR bovengenoemde leden verzocht een standpunt op te stellen inzake de indicatie voor PDE-5-remmers bij de behandeling van patiënten met ernstig fenomeen van Raynaud secundair aan systemische auto-immuunziekten. Het huidige standpunt betreft de plaatsbepaling van PDE-5 remmers in de behandeling van klachten door het fenomeen van Raynaud in het kader van auto-immuunsysteemziekten. Er wordt gewerkt aan een multidisciplinaire behandelrichtlijn voor het fenomeen van Raynaud, waaraan specialisten van verschillende disciplines (o.a. reumatologen) bijdragen.

#### **4. Samenvatting van de inhoudelijke argumenten die hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit standpunt**

Van PDE-5-remmers is 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[2, 3]. Tevens laten enkele studies een positief effect zien op de genezing van digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose[4-7]. Deze gegevens vormen de basis voor de EULAR aanbevelingen voor medicamenteuze behandeling van het fenomeen van Raynaud bij patiënten met systemische sclerose waarin PDE-5-remmers een belangrijke plaats hebben gekregen (strength of recommendations A)[1]. Onder andere de Engelse beroepsvereniging (NHS) heeft deze aanbeveling voor toepassing van PDE-5-remmers overgenomen [[link](#)].

Helaas ontbreken grote, prospectieve gecontroleerde studies met PDE-5 remmers. Het is niet te verwachten dat deze (op korte termijn) worden uitgevoerd gezien: 1. de grote inspanning en kosten die een dergelijke trial met zich meebrengt bij zeldzame en gecompliceerd ziektebeelden, en 2. De huidige marktpositie van deze middelen.

Op dit moment hebben PDE-5-remmers een plaats als 3<sup>e</sup> lijns behandeling van het fenomeen van Raynaud secundair aan auto-immuun systeemziekten, namelijk in geval van onvoldoende effect van leefregels, calcium antagonisten, en iloprost intraveneus [[link](#)]. Van de beschikbare middelen voor behandeling van het fenomeen van Raynaud is voor de PDE-5-remmers duidelijk effect aangetoond op aan het fenomeen van Raynaud gerelateerde klachten.

Op grond van klinische expertise in combinatie met de beschikbare data is behandeling van het fenomeen van Raynaud met PDE-5-remmers geïndiceerd bij patiënten met systemische auto-immuunziekten, met name systemische sclerose, bij ernstige klachten die niet of onvoldoende verbeteren op behandeling met calciumantagonisten en leefregels.

#### **5. Formulering van het Standpunt:**

Op basis van bovengenoemde overwegingen neemt de NVR, in lijn met de EULAR aanbevelingen, het volgende standpunt in inzake de **behandeling van fenomeen van Raynaud secundair aan systemische auto-immuunziekten, met name systemische sclerose** :

behandeling met PDE-5-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

**6. Datum tweede versie 31-12-2021 (voorstel van auteurs aan bestuur, na verwerking commentaar leden) – Datum vaststellen ALV: 28-1-2022**

## 7. Lijst met referenties

1. Kowal-Bielecka, O., et al., *Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(8): p. 1327-1339.
2. Gore, J. and R. Silver, *Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(9): p. 1387.
3. Roustit, M., 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**(10): p. 1696-9.
4. Ambach, A., et al., *Low-dose combination therapy of severe digital ulcers in diffuse progressive systemic sclerosis with the endothelin-1 receptor antagonist bosentan and the phosphodiesterase V inhibitor sildenafil*. J Dtsch Dermatol Ges, 2009. **7**(10): p. 888-91.
5. Brueckner, C.S., et al., *Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(8): p. 1475-8.
6. Hachulla, E., et al., *Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(6): p. 1009-15.
7. Tingey, T., et al., *Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(9): p. 1460-71.