

Aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ursachen des Raynaud-Syndroms in einer metaanalytischen
Betrachtung

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Melvin Mohokum

aus Hannover

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Peter Schlattmann
2. Priv. – Doz. Dr. med. R. U. Trappe
3. Priv. – Doz. Dr. med. T. H. Westhoff

Datum der Promotion: 22.03.2013

1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis	3
2.	Zusammenfassung der Publikationspromotion	4
	2.1 Abstrakt	4
	2.2 Einleitung	5
	2.3 Material und Methode	6
	2.4 Ergebnisse	9
	2.4.1 Raynaud-Syndrom und Betablocker	9
	2.4.2 Raynaud-Syndrom und Cisplatin-basierte Chemotherapie	10
	2.4.3 Raynaud-Syndrom und Interferone	11
	2.5 Diskussion	13
	2.6 Referenzen	16
3.	Ausweisung des Eigenanteils	22
4.	Ausgewählte Publikationen als Promotionsleistung	24
	<i>4.1 The association of Raynaud's syndrome with β-Blockers: a meta-analysis</i>	25
	<i>4.2 The association of Raynaud's syndrome with cisplatin-based chemotherapy - A meta-analysis</i>	31
	<i>4.3 The association of Raynaud's syndrome with interferons: a meta-analysis</i>	36
5.	Tabellarischer Lebenslauf	42
6.	Publikationsliste	44
7.	Selbständigkeitserklärung	46
8.	Danksagung	47

2. Zusammenfassung der Publikationspromotion

2.1 Abstrakt

Einleitung: Vasospastische Gefäßerkrankungen wie das Raynaud-Syndrom stellen bekannte Nebenwirkungen verschiedener Medikamente dar. Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Prävalenz des Raynaud-Syndroms bei Einnahme von Betablockern, Cisplatin-basierter Chemotherapie und Interferonen in drei Metaanalysen zu bestimmen.

Material und Methode: Es wurde eine quantitative Metaanalyse durchgeführt. Als primärer Endpunkt wurde die Prävalenz des RS gewählt und ein Modell mit festen und zufälligen Effekten verwendet. Die PubMed-Datenbank der National Library of Medicine und das ISI Web of Knowledge wurden für die Literatursuche verwendet. Ergänzt wurde die systematische Literatursuche durch eine Handsuche anhand der Referenzlisten der gesichteten Originalarbeiten. Die Literatursuche wurde auf englische und deutsche Arbeiten beschränkt.

Ergebnisse: Die Prävalenzschätzungen waren heterogen. Die zusammengefassten Berechnungen für das Raynaud-Syndrom bei Einnahme von Betablockern ergab eine Prävalenz von 14.7 % (95 % Konfidenzintervall 7,6 %, 23,6 %), bei Einnahme von Cisplatin-basierter Chemotherapie von 24 % (95 % Konfidenzintervall 17,5 %, 31,3 %) und bei Einnahme von Interferonen von 13.6 % (95 % Konfidenzintervall 2,6 %, 31,3 %). Statistisch konnte in keinem Fall ein Publikationsbias gefunden werden.

Diskussion: Die Prävalenz des Raynaud-Syndroms bei Einnahme der untersuchten Medikamente ist höher als in der Allgemeinbevölkerung. Sie wird teilweise durch das Klima und das Publikationsjahr beeinflusst. Weitere mögliche Erklärungsgründe für die vorliegende Heterogenität sind der Mangel an einer einheitlichen Diagnostik und fehlende objektive diagnostische Kriterien für das Raynaud-Syndrom.

Schlussfolgerung: Trotz heterogener Studienlage findet sich eine Assoziation zwischen dem Raynaud-Syndrom und der Einnahme von Betablockern, Cisplatin-basierter Chemotherapie und Interferonen.

2.2 Einleitung

Das Raynaud-Syndrom (RS) wurde nach Maurice Raynaud benannt, der den ersten Fall 1862 beschrieb.¹ Dabei kommt es insbesondere in den Fingern zu anfallsartigen Gefäßspasmen. Die Episoden können wenige Minuten bis hin zu mehreren Stunden (Durchschnitt 23 Minuten) andauern und werden häufig von Schmerz und Parästhesien begleitet.²⁻³ Das Trikoloren-Phänomen gilt als typische Manifestation für das RS.⁴ Hierbei kommt es in den betroffenen Extremitäten zu einer charakteristischen Verfärbung: initial weiß (Ischämie), dann blau (Zyanose) und am Ende rot (einsetzende Perfusion).^{2 5} Durch die Ischämie können Komplikationen wie Ulzerationen und bedrohliche ischämische Zustände verursacht werden.⁶ Man unterscheidet zwischen dem primären (Ursache idiopathisch), dem sekundären (Ursache bekannt) und dem suspekten sekundären RS (zugrundeliegende Erkrankung suspekt).²

Die Pathogenese des RS ist komplex und bisher nicht völlig geklärt. Für das Gleichgewicht zwischen Vasokonstriktion und Vasodilatation werden jedoch unterschiedliche Schlüsselmediatoren verantwortlich gemacht.⁶ Als gesicherte Auslöser gelten emotionaler Stress und Kälte.⁷ Maricq und Kollegen beschreiben einen klimatischen Einfluss auf das RS.⁸ Viele rheumatische Erkrankungen, nicht entzündliche Zustände wie Hand-Arm-Erschütterungen, das Thoracic-Outlet-Syndrome, vasospastische Erkrankungen werden mit dem RS in Verbindung gebracht sowie die Einnahme bestimmter Medikamenten.⁷ Zu den Medikamenten gehören Betablocker, Cisplatin-basierte Chemotherapie und Interferone, deren Indikationsspektrum und Einsatz weitreichend ist.⁹ Die berichtete Prävalenz des RS bei Einnahme dieser Medikamente variiert von 0 % – 59 % (Betablocker), 0 % – 64 % (Cisplatin-basierte Chemotherapie) und von 0 % – 52 % (Interferone).¹⁰⁻⁴⁸

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, den Einfluss von Betablockern, Cisplatin-basierter Chemotherapie und Interferonen auf die Entstehung des RS in mehreren Meta-Analysen zu untersuchen. Zusätzlich wurden in den eingeschlossenen Studien ein etwaiger klimatischer Einfluss sowie das Publikationsjahr analysiert.

2.3 Material und Methode

Literaturrecherche

Die systematische Literatursuche wurde mithilfe der Datenbanken PubMed der National Library of Medicine und ISI Web of Knowledge durchgeführt.

Dabei wurden folgende Suchtermini verwendet:

1) Raynaud-Syndrom und Betablocker

- *raynaud phenomenon OR raynaud's disease OR raynaud's syndrome AND beta-blocker*

- *raynaud phenomenon OR raynaud's disease OR raynaud's syndrome AND...*

... acebutolol, alprenolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, oxprenolol, pindolol, practolol, propranolol, sotalol and timolol.

2) Raynaud-Syndrom und Zytostatika

- *raynaud's phenomenon OR raynaud's disease OR raynaud's syndrome AND cisplatin*

3) Raynaud-Syndrom und Interferone

- *raynaud's phenomenon OR raynaud's disease OR raynaud's syndrome AND interferon*

- *raynaud's phenomenon OR raynaud's disease OR raynaud's syndrome AND...*

... extavia, cinno vex, pegasys, pegIntron, intron, inferax, rebif, avonex, betaferon, imukin, roferon, fiblaferon.

Über die Referenzlisten der gesichteten Originalarbeiten wurde zusätzlich nach weiteren Primärtexten gesucht (Handsuche).

Einschlusskriterien:

Es wurden Fall-Kontroll-Studien, Kohorten- und klinische Studien aufgenommen. Aus den Studiendaten musste die Gesamtanzahl der Probanden, die das jeweilige Medikament (Betablocker, Zytostatika, Interferone) eingenommen hatte, ersichtlich sein. Ebenfalls musste die Anzahl der Studienteilnehmer, die das jeweilige Medikament erhalten hatten und zusätzlich am RS erkrankt waren, in Prozent oder als Prävalenz angegeben sein. Die Studien mussten in deutscher oder englischer Sprache publiziert sein.

Ausschlusskriterien:

Artikel wurden ausgeschlossen, wenn in den Studiendaten keine quantitativen Informationen über den Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen enthalten waren. Ebenfalls wurden Studien, in denen Patienten, die das entsprechende Medikament von Beginn an eingenommen hatten und gleichzeitig am RS litten (Prävalenz 100 %), ausgeschlossen. Wenn Daten zur Gruppe, die das Medikament eingenommen hatte, oder Daten zum RS fehlten, wurden die Artikel gleichfalls ausgeschlossen.

Literaturanalyse

Folgende Daten wurden aus den inkludierten Studien herausgearbeitet:

Autor, Jahr, Studienteilnehmer, Teilnehmer, die das jeweilige Medikament erhalten hatten (at_risk), Studienteilnehmer, die das jeweilige Medikament eingenommen hatten und ein RS entwickelt hatten (cases) und die Prävalenz.

Statistische Analyse

Zunächst wurden die eingeschlossenen Arbeiten durch ein Modell mit festen Effekten (Fixed-Effect-Modell) untersucht. Mittels eines Chi-Quadrat-Tests wurde das Vorliegen einer etwaigen Heterogenität der eingeschlossenen Studien untersucht. Im Signifikanzfall ($p < 0.05$) wurde der Grad der Heterogenität durch den I^2 bestimmt.⁴⁹⁻

⁵⁰ Die Maßzahl I^2 beschreibt den prozentualen Anteil der Gesamtvarianz, der durch Heterogenität zwischen den Studien erklärbar ist.⁴⁹⁻⁵⁰ Im Heterogenitätsfall wurde mit einem Modell mit zufälligen Effekten (Random-Effects-Modell) weitergerechnet.

Beim Modell mit festen Effekten werden die Einzelstudien durch die reziproke Varianz gewichtet und in einer Zahl zusammengefasst. Beim Modell mit zufälligen Effekten wird zusätzlich die Variabilität zwischen den Studien berücksichtigt. Um eine Gesamtaussage zu erhalten wurde hier die zusammengefasste Prävalenz bestimmt. Für die grafische Darstellung der Ergebnisse wurde ein Forestplot erstellt. Um die Heterogenitäts-Varianz, d.h. die Variabilität zwischen den Studien zu berechnen, wurde die Methode nach DerSimonian and Laird verwendet.⁵¹ Alternativ kann ein Mischverteilungsmodell für Proportionen angewendet werden.⁵² Dieses Modell basiert auf der Annahme, dass die unterschiedlichen Prävalenzen der eingeschlossenen Studien in verschiedene Subgruppen eingeteilt werden können. Jede Meta-Analyse wurde auf Publikationsbias hin untersucht. Statistisch wurde dafür der lineare Regressionstest nach Egger durchgeführt, grafisch wurde ein

Galbraith-Plot erstellt.⁵³⁻⁵⁴ Der Galbraith-Plot wird durch die Berechnung der standardisierten Schätzung erstellt, indem jede Schätzung durch ihren Standardfehler dividiert wird.⁵⁴

Das Publikationsjahr der Einzelstudie und der Breitengrad, in dem die Untersuchung stattfand, wurden in einer Metaregression analysiert.⁵⁵ Eine Metaregression erlaubt die Berechnung von kontinuierlichen und kategorischen Kovariaten.⁵⁶ Bei vorliegender Heterogenität haben wir mit einem generalisierten linearen gemischten Modell und zufälligen Effekten weitergerechnet. Hierzu haben wir das generalisierte lineare gemischte Modell mit Logit-link-Funktion und Binominalverteilung benutzt.

Die statistische Analyse wurde mit der Statistiksoftware „R“, Version 10.0, durchgeführt. Daneben wurden weitere Pakete in „R“ verwendet: meta, rmeta, MASS und C.A.M.A.N.⁵⁷⁻⁶⁰

2.4. Ergebnisse

2.4.1 Raynaud-Syndrom und Betablocker

Studiencharakteristika

Es wurden 13 Einzelstudien in die Metaanalyse eingeschlossen, in denen insgesamt 1012 Patienten untersucht wurden. Die inkludierten Studien wurden vom Jahr 1971 bis zum Jahr 1984 veröffentlicht (Tabelle 1).

Autor	Jahr	Teilnehmer	RS	Prävalenz	Breitengrad (°)
Axford and Gilchrist	1971	50	2	0.040	54
Tarazi and Dustan	1972	52	2	0.039	38
Zacharias et al.	1972	303	25	0.083	54
Hansson et al.	1976	117	1	0.009	62
Marshall et al.	1976	34	20	0.588	54
Marshall et al.	1976	27	6	0.222	54
Marshall et al.	1976	20	7	0.350	54
Vorburger	1976	24	1	0.042	51
Bolli et al.	1977	26	5	0.192	-41
Bolli et al.	1977	6	0	0.000	-41
Steiner et al.	1982	317	77	0.243	54
Zahavi et al.	1984	30	8	0.267	31,5
Zahavi et al.	1984	6	0	0.000	31,5

Tabelle 1: spezifische Studiencharakteristika

Zusammengefasste Schätzung

Betrachtet man die zusammengefassten Berechnungen, so ergibt sich eine Prävalenz für das RS bei Einnahme von Betablockern von 13.5 % im Modell mit festen Effekten mit einem 95 % Konfidenzintervall von 11.5%, 15.7%. Da der Chi-Quadrat-Test signifikant war (126.78, 12 Freiheitsgrade, $p > 0.0001$), sind die Prävalenzschätzungen heterogen und es wurde mit dem Modell mit zufälligen Effekten weitergerechnet. Der I^2 ergab einen Wert von 90.5 %. Das Modell mit festen Effekten zeigte eine Prävalenz für das RS bei Einnahme von Betablockern von 14.7 % bei einem 95 % Konfidenzintervall von 7.6 %, 23.6 %.

Publikationsbias

Grafisch und statistisch konnte kein Publikationsbias nachgewiesen werden. Der lineare Regressionstest ergab einen Wert von 0.278 mit einem Standardfehler von 1.752 ($p = 0.877$).

Beurteilung der Heterogenität

Das Mischverteilungsmodell für Proportionen fand fünf Klassen. Eine Klasse ergab eine Prävalenz von 1.3 % bei einem Anteil von 21 % der auswertbaren Literatur, eine andere Klasse fand eine Prävalenz von 7.3 % mit einem Anteil von 20.5 % der publizierten Arbeiten. 34.5% der Studien fanden eine durchschnittliche Prävalenz von 24.4 % und 23.9 % eine Prävalenz von 57.2 %. Die Bestimmung der Heterogenitäts-Varianz nach DerSimonian and Laird belief sich auf 0.141. Es findet sich deutliche Heterogenität.

Metaregression

Die Metaregression wurde mit dem Publikationsjahr der Studie und dem Breitengrad, in dem die Untersuchung stattfand, durchgeführt. Der Schätzwert im Jahr 1971 ergab 0.133 mit einem Standardfehler von 0.043. In einer Dekade (1971-1981) ergab sich ein Odds ratio von 3.781 (95 % Konfidenzintervall 1.628, 8.783). Das Ergebnis war signifikant ($p = 0.011$). Der Regressionskoeffizient war -0.004 mit einem Standardfehler von 0.03. Bei 10 Breitengraden betrug das Odds ratio 0.961 (95 % Konfidenzintervall 0.533, 173). Die Ergebnisse zum Breitengrad waren nicht signifikant ($p = 0.897$).

2.4.2 Raynaud-Syndrom und Cisplatin-basierte Chemotherapie

Studiencharakteristika

24 Einzelstudien wurden in die Metaanalyse aufgenommen. Dabei wurden 2749 Patienten untersucht. Die erste berücksichtigte Veröffentlichung ist im Jahr 1981 erschienen, die letzte im Jahr 2010.

Zusammengefasste Schätzung

Die zusammengefasste Berechnung im Modell mit festen Effekten zeigte eine Prävalenz für das RS bei Einnahme von Cisplatin-basierter Chemotherapie von 21.8 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von 20.2 %, 23.3 %. Nach Anwendung des Chi-Quadrat-Tests, der signifikant war (562.31, 33 Freiheitsgrade, $p < 0.0001$), wurde mit dem Modell mit zufälligen Effekten weitergerechnet. Der I^2 zeigte einen Wert von 94.1 %. Das Modell mit zufälligen Effekten ergab eine Prävalenz für das RS bei Einnahme von Cisplatin-basierter Chemotherapie von 24% (95% Konfidenzintervall 17.5 %, 31.3 %).

Publikationsbias

Im Galbraith Plot und im linearen Regressionstest wurde kein Publikationsbias gefunden. Der Wert im linearen Regressionstest betrug 0.516 mit einem Standardfehler von 1.544 ($p = 0.74$).

Beurteilung der Heterogenität

Die Heterogenität-Varianz, die mit dem Test nach DerSimonian and Laird bestimmt wurde, brachte ein Ergebnis von 0.205 zum Vorschein.

Bei vorliegender Heterogenität ist die Anwendung des Mischverteilungsmodells jedoch geeigneter. Es ergab 4 latente Klassen. Eine Klasse fand eine Prävalenz von 10.3 % mit einem Anteil von 1.5 % der inkludierten Studien. Eine weitere Gruppe mit einer Gewichtung von 8.2 % zeigte eine Prävalenz von 8.9 %. Die dritte Gruppe brachte eine Prävalenz von 20.8 % mit einem spezifischen Anteil von 20.7 % zum Vorschein. Die vierte und letzte Gruppe hatte einen Anteil von 37.5 % der publizierten Arbeiten mit einer Prävalenz von 60 %. Man findet deutliche Heterogenität.

Metaregression

Der Schätzwert am Äquator (0°) betrug 0.046 mit einem Standardfehler von 0.017. Das Odds ratio belief sich bei 10 Breitengraden (10°) auf 1.84 (95 % Konfidenzintervall 1.14, 2.21). Die Berechnungen zur Bestimmung des Einflusses des Breitengrads waren signifikant ($p = 0.011$). Innerhalb einer Dekade (1981-1991) fiel das Odds ratio auf 0.878 (95 % Konfidenzintervall 0.617, 1.25). Die Ergebnisse zum Publikationsjahr waren nicht signifikant ($p = 0.482$).

2.4.3 Raynaud-Syndrom und Interferone

Studiencharakteristika

Es wurden insgesamt 6 Einzelstudien in die Metaanalyse eingeschlossen. Zusammenfassend wurden dabei 183 Patienten untersucht. Die Studien wurden von 1984 bis zum Jahr 2004 veröffentlicht.

Zusammengefasste Schätzung

Im Modell mit festen Effekten ergab sich eine zusammengefasste Berechnung von 9.9 % für das RS bei Einnahme von Interferonen. Das 95 % Konfidenzintervall beträgt 6.1 % und 14.6 %. Der Chi-Quadrat zur Bestimmung der Heterogenität war signifikant (40.9, 5 Freiheitsgrade, $p < 0.0001$). Dies führte zu einem I^2 von 87.8 %. Daher wurde das Modell mit zufälligen Effekten herangezogen, welches eine zusammengefasste Prävalenz von 13.6 % für das RS bei Einnahme von Interferonen ergab (95 % Konfidenzintervall 2.6 %, 31.3 %).

Publikationsbias

Grafisch und statistisch konnte ein Publikationsbias ausgeschlossen werden. Der lineare Regressionstest ergab einen Wert von 4.169 mit einem Standardfehler von 3.804 ($p = 0.335$).

Beurteilung der Heterogenität

Werden latente Klassen betrachtet, zeigt sich bei Einnahme von Interferonen eine Heterogenität mit drei Klassen (Tabelle 2).

Prävalenz	Klasse
0.014	0.249
0.135	0.417
0.518	0.334

Tabelle 2: Mischverteilungsmodell für Proportionen

Der Test nach der DerSimonian and Laird ergab eine Heterogenität-Varianz von 0.251. Man findet eine deutliche Heterogenität.

Metaregression

In der Metaregression wurde das Jahr der Studie als unabhängige Variable untersucht. Der Schätzwert war -0.043 mit einem Standardfehler von 0.116. Innerhalb einer Dekade (1984-1994) betrug das Odds ratio 0.651 (95 % Konfidenzintervall 0.067, 6.319). Die Ergebnisse waren nicht signifikant ($p > 0.73$).

2.5 Diskussion

Die Metaanalyse wurde unter Berücksichtigung der Qualitätskriterien für systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) erstellt.⁶¹ Um eine Assoziation zwischen dem RS und Betablockern, Cisplatin-basierter Chemotherapie und Interferonen im Rahmen einer Metaanalyse zu untersuchen, sind unterschiedliche statistische Angaben in den Einzelstudien notwendig. Die gegebenen Angaben erlaubten lediglich die Berechnung der Prävalenz des RS bei Einnahme des jeweiligen Medikaments.

Die Prävalenz des RS in der Allgemeinbevölkerung beträgt 0.5 bis 4.3 %.⁶²⁻⁶³ Frauen haben dabei eine höhere Prävalenzrate im Vergleich zu Männern.⁶⁴⁻⁶⁵ In allen drei Metaanalysen war die Prävalenz des RS im Modell mit zufälligen Effekten bei der Einnahme des jeweiligen Medikaments stets höher als in der Allgemeinbevölkerung: 14.7 % (Betablocker), 24 % (Cisplatin-basierte Chemotherapie) und 13.6 % (Interferone). Das Ergebnis ist eine mögliche Indikation für eine Assoziation zwischen dem Raynaud-Syndrom und der Einnahme des jeweiligen Medikaments. Diese Assoziation lässt sich nicht durch einen Publikationsbias begründen, da der lineare Regressionstest in keinem Fall signifikant war: $p = 0.877$ (Betablocker), $p = 0.74$ (Cisplatin-basierte Chemotherapie) und $p = 0.335$ (Interferone).

Der genaue Entstehungsmechanismus des RS bei den untersuchten Medikamenten ist unklar.^{14 22 66} Eine verringerte kardiale Auswurfleistung und eine vermehrte Stimulation von peripheren Vasokonstriktoren werden bei Einnahme von Betablockern diskutiert.^{15 67} Cisplatin-induzierte Hypomagnesiämie, vaskuläre Ischämie und eine Beteiligung des autonomen Nervensystems werden durch Chemotherapeutika als Auslöser für das RS verantwortlich gemacht.^{31 68-69} Immunologische Prozesse und vasospastische Effekte, die direkt auf die Gefäßwand wirken, werden durch Einnahme von Interferonen vermutet.^{22 70-71}

Wie erwartet fand sich eine heterogene Studienlage in den Metaanalysen für das RS bei Einnahme des jeweiligen Medikaments. Im Mischverteilungsmodell fanden sich 3 (Interferone), 4 (Cisplatin-basierte Chemotherapie) und 5 Klassen (Betablocker).

Diese heterogenen Prävalenzen des RS könnten durch das Fehlen einer exakten Definition zustande gekommen sein. Weitere wichtige Gründe, die auf die Prävalenz des RS Einfluss nehmen, sind: eine genaue Definition und objektive diagnostische Kriterien.⁷² Ebenfalls wird das RS durch das Klima beeinflusst.⁸ In allen durchgeführten Metaanalysen wurde ein etwaiger klimatischer Einfluss untersucht. Bei Einnahme von Cisplatin-basierter Chemotherapie konnte in der Metaregression ein klimatischer Einfluss auf die Prävalenz gefunden werden. Übereinstimmend mit dem Ergebnis von Maricq et al. fand sich hier eine höhere Prävalenz des RS in kälteren Regionen.⁸ In den Metaregressionen wurde ebenfalls das Publikationsjahr der Einzelstudien analysiert. Hier fanden sich in der Metaanalyse zum RS und zu Betablockern signifikante Ergebnisse. Die Prävalenz des RS erhöhte sich bei Einnahme von Betablockern mit dem Publikationsjahr. Dies könnte zum einen daran liegen, dass die Arbeit von Zacharias et al., in der eine niedrige Prävalenz gefunden wurde, früh publiziert wurde und Steiner et al., die eine hohe Prävalenz gefunden hatten, spät veröffentlicht wurde.^{15 18} Beide Studien hatten eine hohe Gewichtung, da sie die größten Studienpopulationen untersucht hatten. Zum anderen könnten technische und klinische Weiterentwicklungen in der Untersuchung und Diagnostik des RS weitere Erklärungen für die Ergebnisse darstellen.

Eine Schwäche der Metaanalysen war, dass sich die Literatursuche auf deutsche und englische Veröffentlichungen beschränkt hat. Dadurch wurden möglicherweise relevante Studien, die in anderen Sprachen erschienen sind, systematisch ausgeschlossen. Eine weitere wesentliche Schwäche war, dass die gefundenen Studien die Berechnung von relativen Risiken und Odds ratios nicht erlauben und leider nur die Berechnung von Prävalenzen möglich war.

Trotz vorhandener heterogener Studienergebnisse präsentieren die vorliegenden Metaanalysen eine Assoziation zwischen dem RS und dem jeweils untersuchten Medikament (Betablocker, Cisplatin-basierte Chemotherapie und Interferonen). Dies ist durch die höhere Prävalenz des RS gegenüber der Allgemeinbevölkerung in allen drei Einzelstudien begründet. Mögliche Erklärungen für die vorliegende Heterogenität stellen das Klima, das Publikationsjahr, eine exakte Definition und fehlende objektive diagnostische Kriterien für das RS dar. Genau durchgeführte Kohorten- und Fall-

Kontroll-Studien sind nötig, um Risikofaktoren für das RS in einer quantitativen Analyse weiter zu untersuchen.

2.6 Referenzen

1. Raynaud M. Local asphyxia and symmetrical gangrene of extremities 1862. New researches on the nature and treatment of local asphyxia of the extremities 1874. *Translated by Barlow. London: New Sydenham Society* 1988.
2. Heidrich H. Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia. *Vasa* 2010;39(1):33-41.
3. Levien TL. Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:167-77.
4. Heidrich H. [Definition and terminology of Raynaud's syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133(34-35):1742-4.
5. Goundry B, Bell L, Langtree M, Moorthy A. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *BMJ* 2012;344:e289.
6. Herrick AL. Contemporary management of Raynaud's phenomenon and digital ischaemic complications. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(6):555-61.
7. Bakst R, Merola JF, Franks AG, Jr., Sanchez M. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(4):633-53.
8. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol* 1997;24(5):879-89.
9. Gayraud M. Raynaud's phenomenon. *Joint Bone Spine* 2007;74(1):e1-8.
10. Kukla LJ, McGuire WP, Lad T, Saltiel M. Acute vascular episodes associated with therapy for carcinomas of the upper aerodigestive tract with bleomycin, vincristine, and cisplatin. *Cancer Treat Rep* 1982;66(2):369-70.
11. Axford AT, Gilchrist L. Propranolol in the treatment of hypertension. *Br J Clin Pract* 1971;25(7):326-8.
12. Bolli P, Waal-Manning HJ, Simpson FO, Seeman HM. Treatment of hypertension with labetalol. *NZ Med J* 1977;86(602):557-63.
13. Hansson L, Karlberg BE, Aberg H, Westerlund A, Jameson S, Henningsen NC. Long-term hypotensive effect of atenolol (ICI 66.082), a new beta-adrenergic blocking agent. *Acta Med Scand* 1976;199(4):257-61.
14. Marshall AJ, Roberts CJ, Barritt DW. Raynaud's phenomenon as side effect of beta-blockers in hypertension. *Br Med J* 1976;1(6024):1498-9.

15. Steiner JA, Cooper R, McPherson K, Riley AJ. Effect of beta-adrenoceptor antagonists on prevalence of peripheral vascular symptoms in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14(6):833-7.
16. Tarazi RC, Dustan HP. Beta adrenergic blockade in hypertension. Practical and theoretical implications of long-term hemodynamic variations. *Am J Cardiol* 1972;29(5):633-40.
17. Vorburger C. [The anti-hypertensive effect of timolol maleate (blocadren) in gradated combination with a diuretic]. *Schweiz Med Wochenschr* 1976;106(43):1474-81.
18. Zacharias FJ, Cowen KJ, Prestt J, Vickers J, Wall BG. Propranolol in hypertension: a study of long-term therapy, 1964-1970. *Am Heart J* 1972;83(6):755-61.
19. Zahavi I, Chagnac A, Hering R, Davidovich S, Kuritzky A. Prevalence of Raynaud's phenomenon in patients with migraine. *Arch Intern Med* 1984;144(4):742-4.
20. Akriviadis EA, Xanthakis I, Navrozidou C, Papadopoulos A. Prevalence of cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection and response to treatment with interferon-alpha. *J Clin Gastroenterol* 1997;25(4):612-8.
21. Creutzig A, Caspary L, Freund M. The Raynaud phenomenon and interferon therapy. *Ann Intern Med* 1996;125(5):423.
22. Guillot B, Blazquez L, Bessis D, Dereure O, Guilhou JJ. A prospective study of cutaneous adverse events induced by low-dose alpha-interferon treatment for malignant melanoma. *Dermatology* 2004;208(1):49-54.
23. Niederle N, Kurschel E, Schmidt CG. [Biological effect of recombined leukocyte alpha-2-interferon in metastasizing colorectal cancers]. *Dtsch Med Wochenschr* 1984;109(20):779-82.
24. Polisson RP, Gilkeson GS, Pyun EH, Pisetsky DS, Smith EA, Simon LS. A multicenter trial of recombinant human interferon gamma in patients with systemic sclerosis: effects on cutaneous fibrosis and interleukin 2 receptor levels. *J Rheumatol* 1996;23(4):654-8.
25. Tothova E, Kafkova A, Stecova N, Fricova M, Guman T, Svorcova E. Immune-mediated complications during interferon alpha therapy in chronic myelogenous leukemia. *Neoplasma* 2002;49(2):91-4.

26. Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K, Kennedy BJ. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med* 1981;95(3):288-92.
27. Garnick MB, Canellos GP, Richie JP. Treatment and surgical staging of testicular and primary extragonadal germ cell cancer. *JAMA* 1983;250(13):1733-41.
28. Vogelzang NJ, Torkelson JL, Kennedy BJ. Hypomagnesemia, renal dysfunction, and Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *Cancer* 1985;56(12):2765-70.
29. Eeles R, Tait DM, Peckham MJ. Lhermitte's sign as a complication of cisplatin-containing chemotherapy for testicular cancer. *Cancer Treat Rep* 1986;70(7):905-7.
30. Bosl GJ, Geller NL, Bajorin D, Leitner SP, Yagoda A, Golbey RB, et al. A randomized trial of etoposide + cisplatin versus vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988;6(8):1231-8.
31. Stefenelli T, Kuzmits R, Ulrich W, Glogar D. Acute vascular toxicity after combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for testicular cancer. *Eur Heart J* 1988;9(5):552-6.
32. Hansen SW, Olsen N. Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for germ cell cancer: measurement of vasoconstrictor response to cold. *J Clin Oncol* 1989;7(7):940-2.
33. Moul JW, Robertson JE, George SL, Paulson DF, Walther PJ. Complications of therapy for testicular cancer. *J Urol* 1989;142(6):1491-6.
34. Stoter G, Koopman A, Vendrik CP, Struyvenberg A, Sleyfer DT, Willemse PH, et al. Ten-year survival and late sequelae in testicular cancer patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *J Clin Oncol* 1989;7(8):1099-104.
35. Aass N, Kaasa S, Lund E, Kaalhus O, Heier MS, Fossa SD. Long-term somatic side-effects and morbidity in testicular cancer patients. *Br J Cancer* 1990;61(1):151-5.
36. Bissett D, Kunkeler L, Zwanenburg L, Paul J, Gray C, Swan IR, et al. Long-term sequelae of treatment for testicular germ cell tumours. *Br J Cancer* 1990;62(4):655-9.

37. Boyer M, Raghavan D, Harris PJ, Lietch J, Bleasel A, Walsh JC, et al. Lack of late toxicity in patients treated with cisplatin-containing combination chemotherapy for metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 1990;8(1):21-6.
38. Gietema JA, Sleijfer DT, Willemse PH, Schraffordt Koops H, van Ittersum E, Verschuren WM, et al. Long-term follow-up of cardiovascular risk factors in patients given chemotherapy for disseminated nonseminomatous testicular cancer. *Ann Intern Med* 1992;116(9):709-15.
39. Schwabe HR, Herrmann R, Mathew M, Graf KJ, Sander T, Cordes M, et al. [The long-term toxicity of polychemotherapy in successfully treated testicular carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117(4):121-6.
40. Fossa SD, Lehne G, Heimdal K, Theodorsen L. Clinical and biochemical long-term toxicity after postoperative cisplatin-based chemotherapy in patients with low-stage testicular cancer. *Oncology* 1995;52(4):300-5.
41. Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2923-32.
42. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, ten Bokkel Huinink WW, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15(5):1837-43.
43. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1725-32.
44. van Basten JP, van Driel MF, Hoekstra HJ, Sleijfer DT. Erectile dysfunction with chemotherapy. *Lancet* 2000;356(9224):169.
45. Nogueira-Rodrigues A, do Carmo CC, Viegas C, Erlich F, Camisao C, Fontao K, et al. Phase I trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy for patients with locally advanced cervical squamous cell cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(19):6324-9.
46. Brydoy M, Oldenburg J, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(24):1682-95.

47. Matei D, Miller AM, Monahan P, Gershenson D, Zhao Q, Cella D, et al. Chronic physical effects and health care utilization in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4142-9.
48. Glendenning JL, Barbachano Y, Norman AR, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. *Cancer* 2010;116(10):2322-31.
49. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539-58.
50. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-60.
51. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-88.
52. Schlattmann P. *Medical Applications of Finite Mixture Models*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2009.
53. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315(7109):629-34.
54. Galbraith RF. Graphical Display of Estimates Having Differing Standard Errors. *Technometrics* 1988;30(3):271-81.
55. Venables WN, Ripley BD. *Modern Applied Statistics with S*. Fourth Edition ed: Springer, 2002.
56. Thompson S.G. HJPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 2002;21(11):1559-73.
57. rmeta: Meta-analysis [program]. 2.16 version, 2009.
58. Finite Mixture Models and metaanalysis tools - based on C.A.MAN [program]. 0.64 version, 2008.
59. meta: Meta-Analysis with R [program]. 1.5-0 version, 2010.
60. Support Functions and Datasets for Venables and Ripley's MASS [program]. 7.3-12 version, 2011.
61. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.

62. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Raynaud's phenomenon: prevalence in an Italian population sample. *Clin Rheumatol* 2006;25(4):506-10.
63. Weinrich MC, Maricq HR, Keil JE, McGregor AR, Diat F. Prevalence of Raynaud phenomenon in the adult population of South Carolina. *J Clin Epidemiol* 1990;43(12):1343-9.
64. Fraenkel L. Raynaud's phenomenon: epidemiology and risk factors. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4(2):123-8.
65. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L. The incidence and natural history of Raynaud's phenomenon in the community. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1259-63.
66. Hansen SW, Olsen N, Rossing N, Rorth M. Vascular toxicity and the mechanism underlying Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Ann Oncol* 1990;1(4):289-92.
67. Imms FJ, Neame RL, Powis DA. Responses of the cardiovascular system of the rat to noradrenaline infusions and their modification by adrenoceptor blocking agents. *Br J Pharmacol* 1977;60(1):115-22.
68. Heier MS, Nilsen T, Graver V, Aass N, Fossa SD. Raynaud's phenomenon after combination chemotherapy of testicular cancer, measured by laser Doppler flowmetry. A pilot study. *Br J Cancer* 1991;63(4):550-2.
69. Pliarchopoulou K, Pectasides D. Late complications of chemotherapy in testicular cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36(3):262-7.
70. Kruit WH, Eggermont AM, Stoter G. Interferon-alpha induced Raynaud's syndrome. *Ann Oncol* 2000;11(11):1501-2.
71. Zeidman A, Dicker D, Mittelman M. Interferon-induced vasospasm in chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematol* 1998;100(2):94-6.
72. Chung MS, Gong HS, Baek GH. Prevalence of Raynaud's phenomenon in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81(6):1017-9.

3. Ausweisung des Eigenanteils

Für die Publikationspromotion von Herrn Melvin Mohokum "Ursachen des Raynaud-Syndroms in einer metaanalytischen Betrachtung" wird Herrn Mohokum folgende Beteiligung an den drei Publikationen und den damit verbundenen Forschungsarbeiten bestätigt:

Publikation 1:

Mohokum M, Hartmann P, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with β -Blockers: A Meta-Analysis. Angiology. 2012 Oct;63(7):535-40. Epub 2012 Jan 18.

(80 Prozent)

Impact factor 1.511

Beitrag im Einzelnen: Vorbereitung, Konzept, Literaturrecherche, statistische Auswertung, Verfassen der Publikation

Publikation 2:

Mohokum M, Hartmann P, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with cisplatin-based chemotherapy - A meta-analysis. Eur J Intern Med. 2012 Oct;23(7):594-8. Epub 2012 Apr 21.

(80 Prozent)

Impact factor 2.000

Beitrag im Einzelnen: Vorbereitung, Konzept, Literaturrecherche, statistische Auswertung, Verfassen der Publikation

Publikation 3:

Mohokum M, Hartmann P, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with interferons: a meta-analysis. Int Angiol. 2012 Oct;31(5):408-13.

(80 Prozent)

Impact factor 1.652

Beitrag im Einzelnen: Vorbereitung, Konzept, Literaturrecherche, statistische Auswertung, Verfassen der Publikation

Melvin Mohokum (Promovend)

4. Ausgewählte Publikationen als Promotionsleistung

Publikation 1

Mohokum M, Hartmann P, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with β -Blockers: A Meta-Analysis *Angiology*. 2012 Oct;63(7):535-40. Epub 2012 Jan 18.

Impact factor 1.511

Publikation 2

Mohokum M, Hartmann P, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with cisplatin-based chemotherapy - a meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2012 Oct;23(7):594-8. Epub 2012 Apr 21.

Impact factor 2.000

Publikation 3

Mohokum M, Hartmann P, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with interferons: a meta-analysis *Int Angiol*. 2012 Oct;31(5):408-13.

Impact factor 1.652

4.1 The association of Raynaud's syndrome with β -Blockers: a meta-analysis

Mohokum M, Hartmann P, Schlattmann P. The Association of Raynaud Syndrome With β -Blockers: A Meta-Analysis. *Angiology*. 2012 Oct;63(7):535-40. Epub 2012 Jan 18.

4.2 The association of Raynaud's syndrome with cisplatin-based chemotherapy - A meta-analysis

Mohokum M, Hartmann P, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with cisplatin-based chemotherapy - a meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2012 Oct;23(7):594-8. Epub 2012 Apr 21.

4.3 The association of Raynaud's syndrome with interferons: a meta-analysis

Mohokum M, Hartmann P, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with interferons: a meta-analysis. *Int Angiol.* 2012 Oct;31(5):408-13.

5. Tabellarischer Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

6. Publikationsliste

- 9) **Mohokum M**, Hartmann P, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with interferons: a meta-analysis. *Int Angiol.* 2012 Oct;31(5):408-13.

- 8) **Mohokum M**, Hartmann P, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with cisplatin-based chemotherapy - a meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2012 Oct;23(7):594-8. Epub 2012 Apr 21.

- 7) Hartmann P, **Mohokum M**, Sitter H, Wolf U. Wirkung von stochastischer Resonanztherapie bei Patienten mit peripherer Neuropathie. *physioscience* 2012; 8(1): 6-13

- 6) **Mohokum M**, Hartmann P, Schlattmann P. The Association of Raynaud Syndrome With β -Blockers: A Meta-Analysis. *Angiology.* 2012 Oct;63(7):535-40. Epub 2012 Jan 18.

- 5) Hartmann P, **Mohokum M**, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2012 Mar;32(3):569-74. Epub 2011 Sep 7.

- 4) Hartmann P, **Mohokum M**, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with rheumatoid arthritis - a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2011 Aug;30(8):1013-9. Epub 2011 Apr 2.

- 3) Hartmann P, **Mohokum M**, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with Thromboangiitis obliterans: a meta-analysis. *Angiology.* 2012 May;63(4):315-9. Epub 2011 Jul 6.

- 2) Greß S, Kiselev J, **Mohokum M**, Kuss K, van Wagenveld A. Die Rolle der Physiotherapie bei der Versorgung chronischer Erkrankungen – internationale Erfahrungen und nationale Defizite. Sozialer Fortschritt 60(7): 151-159.

- 1) **Mohokum M**, Mendoza S, Udo W, Sitter H, Paletta JR, Skwara A. Reproducibility of rasterstereography for kyphotic and lordotic angles, trunk length, and trunk inclination: a reliability study. Spine (Phila Pa 1976). 2010 Jun 15;35(14):1353-8.

7. Selbständigkeitserklärung

Ich, Melvin Mohokum, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Ursachen des Raynaud-Syndroms in einer metaanalytischen Betrachtung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum:

Unterschrift:

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir das Studium und die Vollendung der vorliegenden Promotion ermöglicht haben:

Herrn Prof. Dr. Peter Schlattmann, der mich an der Charité – Universitätsmedizin Berlin als Promovend aufnahm und mich über den gesamten Zeitraum stets kompetent, kameradschaftlich, kritisch und immer hilfsbereit betreute.

Herrn Prof. Heinz Heidrich († 19.04.2011) für die Initiierung des Themas und die fachliche Betreuung.

Herrn Prof. Dr. Udo Wolf, Pionier und Wegbereiter, der unermüdlich – auch gegen größte Widerstände – als einer der Ersten die Strukturen für ein ordentliches Physiotherapiestudium auf Universitätsniveau in Deutschland schuf, welches die Grundlage für die vorliegende Promotion bildete.

Herrn PD Dr. Adrian Skwara für die Kompetenz, die Freude und den Enthusiasmus, die er mir am wissenschaftlichen Arbeiten vermittelte. Für die Menschlichkeit und den kameradschaftlichen Umgang und dafür, dass er mir noch heute zur Seite steht.

Herrn Peter Hartmann, mit dem ich am Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg den Masterstudiengang Physiotherapie erfolgreich absolvierte. Schon während des Studiums reiften bei uns gemeinsam der Gedanke und die innere Motivation zur Promotion heran, danach kam es zum Umzug nach Berlin und gemeinsam erfolgte die Promotion an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Aus einem Kommilitonen ist ein Freund geworden.

Ich danke meinem Vater für all das, was er mir mit auf den Weg gegeben hat, wodurch er somit zum Erfolg dieser Promotion beigetragen hat. Meiner Mutter danke ich für all die Herzenswärme und den Glauben an mich, den sie niemals anzweifelte.

Meinen Freunden, dafür, dass sie stets da sind.