

Nifedipine helpt niet bij chronische perniones

Ibo Souwer, Hans Bor, Paul Smits, Toine Lagro-Janssen

Inleiding Het voorschrijven van nifedipine bij chronische perniones vindt steun in enkele niet-placebogecontroleerde onderzoeken en een kleine RCT van Rustin et al. uit 1989. Doel van ons onderzoek was het bevestigen van de veronderstelde superioriteit van 60 mg nifedipine per dag in vergelijking met een placebo voor de behandeling van chronische perniones in de eerste lijn.

Methode We voerden een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, cross-overonderzoek in een eerstelijnssetting uit. Daarbij volgden we zo veel mogelijk de opzet van de originele RCT door Rustin. De onderzoekspopulatie bestond uit 32 deelnemers met chronische perniones. De interventie was tweemaal daags 30 mg nifedipine met gereguleerde afgifte per os, vergeleken met een placebo. Primaire uitkomst waren de ervaren klachten [VOC]. Secondaire uitkomst waren de ervaren beperkingen [VOD]. Beide hebben we beoordeeld met behulp van een dagboek van de deelnemers met dagelijkse scores op een 100 mm visueel-analoge schaal. We hebben rekening gehouden met de omgevingstemperatuur, zijn nagegaan of er sprake was van een carry-over-effect en hebben bijwerkingen gemonitord.

Resultaten Voor de primaire uitkomst vonden we een verschil in VOC van 1,84 mm [95%-BI -6,67 tot 2,99 mm, $p = 0,44$] in het voordeel van nifedipine. Voor de secundaire uitkomst bleek het verschil in VOD 0,56 mm [95%-BI -2,97 tot 4,09 mm, $p = 0,75$] in het voordeel van de placebo. We vonden geen carry-over-effect. De systolische bloeddruk was lager en oedeem kwam vaker voor tijdens nifedipinegebruik.

Conclusie Nifedipine heeft geen plaats meer bij de behandeling van winterhanden en -voeten.

INLEIDING

Chronische perniones, winterhanden en winterbenen, zijn jeukende en/of pijnlijke roodblauw tot paarsblauw verkleurde huidlaesies aan de vingers, tenen, voeten, oren of de buitenzijde van het dijbeen, die gedurende de wintermaanden ontstaan wanneer de gemiddelde dagtemperatuur onder de 12-15 °C

daalt.¹ Patiënten vinden het een hinderlijke aandoening.² Een literatuuronderzoek, bijgewerkt tot maart 2016, laat zien dat onder meer vitamine D3, corticosteroïdhoudende crèmes, nifedipine en pentoxifyline gebruikelijke behandelingen zijn (geweest).^{3,4} Eerder hebben we laten zien dat vitamine D3 niet beter werkt dan een placebo.⁵ Er zijn vijf onderzoeken over het effect van nifedipine bij chronische perniones gepubliceerd, waaronder slechts één placebogecontroleerde RCT met tien deelnemers.⁶⁻⁸ Nifedipine is dus een gebruikelijke therapiekeuze, die steun vindt in aannamen over het pathofysiologisch mechanisme van chronische perniones, de resultaten van de eerder genoemde RCT, in 1989 gepubliceerd door Rustin et al., en de vier niet-placebogecontroleerde onderzoeken. Het is echter maar de vraag hoe degelijk deze basis is.⁶⁻¹⁶ Het doel van ons onderzoek was het bevestigen van de veronderstelde superioriteit van 60 mg nifedipine per os per dag, in vergelijking met placebobehandeling bij patiënten met chronische perniones in een eerstelijnssetting.

WAT IS NIEUW?

- De werkzaamheid van nifedipine bij chronische perniones konden we in dit onderzoek niet bevestigen, maar dit middel gaf wel bijwerkingen: bloeddrukverlaging en perifere oedeem.
- Nifedipine heeft daarom geen plaats meer bij de behandeling van chronische perniones.

WAT IS BEKEND?

- Huisartsen schrijven nifedipine vaak voor bij de behandeling van chronische perniones.
- De keuze voor nifedipine vindt steun in eerder onderzoek.

METHODE

We voerden een placebogecontroleerd, dubbelblind, gerando-

Tabel

Voor temperatuurverschillen gecorrigeerde resultaten voor de primaire [VOC] en secundaire [VOD] uitkomst

	Gemiddelde [mm VAS, zesde week behandeling]							
	VOC	95%-BI	Vershil	95%-BI	VOD	95%-BI	Vershil	95%-BI
Nifedipine	11,44	6,12-16,75	-1,84	-6,67-2,99	4,65	1,65-7,65	0,56	-2,97-4,09
Placebo	13,28	7,96-18,59			4,09	1,09-7,09		
Arm 1	14,07	7,16-20,98	3,43	-6,08-12,93	4,95	1,40-8,50	1,17	-3,72-6,05
Arm 2	10,65	4,16-17,14			3,79	0,46-7,12		

miseerd klinisch onderzoek van het cross-overtypet uit. Daarbij volgden we zo veel mogelijk de methode van het originele onderzoek van Rustin.⁶ Net als in het oorspronkelijke onderzoek hebben we geen *wash-out*-periode opgenomen. Zo'n medicatievrije pauze na de wisseling tussen actieve medicatie en een placebo is bedoeld om een mogelijk verstrend effect van de nawerking van de actieve medicatie tijdens placebogebruik, het *carry-over*-effect, te ondervangen. Aanvullend op het ontwerp van het oorspronkelijke onderzoek hebben we bij de analyse van de resultaten wel gekeken naar een mogelijk *carry-over*-effect. Bovendien hebben we rekening gehouden met verstoring van de resultaten door fluctuaties in de omgevingstemperatuur gedurende de onderzoeksperiode.

De onderzoekspopulatie bestond uit patiënten van achttien jaar en ouder met klachten van chronische perniones gedurende ten minste drie weken. De patiënten hebben we geworven in deelnemende huisartsenpraktijken in de regio Waterland (Noord-Holland). Een van de auteurs (IS) heeft de diagnose chronische perniones gesteld op basis van de gebruikelijke diagnostische criteria.^{1,9} Patiënten met een reumatische ziekte, patiënten die al nifedipine of een andere calciumantagonist gebruikten, patiënten die zwanger waren of borstvoeding gaven en patiënten met een contra-indicatie voor nifedipine hebben we uitgesloten.

We hebben toediening van 60 mg nifedipine per dag vergeleken met een placebo. Daartoe hebben we de deelnemers over twee armen gerandomiseerd. Gedurende het onderzoek hebben we dagelijks de door het Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut gerapporteerde gemiddelde dagtemperatuur vastgelegd. De primaire uitkomst was het verschil tussen de klachtscores (VOC) in de nifedipine- respectievelijk placebogroep na zes weken behandeling. VOC werd dagelijks bepaald met behulp van een dagboek en gedefinieerd als de score voor pijn of jeuk op een 100 mm visueel-analoge schaal (VAS), afhankelijk van welk item op die dag de hoogst genoteerde score had. De secundaire uitkomst was het verschil tussen de dagboekscores over ervaren beperkingen (VOD) na zes weken behandeling. VOC en VOD hebben we berekend met behulp van de gemiddelde waarde over de laatste zeven dagen van de behandelperiode. Aanvullend hebben we bij elk contact met de deelnemers de huidafwijkingen, de bloeddruk, hoofdpijnklachten, duizeligheid en perifeer oedeem vastgelegd.

Van tevoren hebben we bepaald dat een VOC-daling van ten minste 10 mm klinisch relevant is, waarbij we een minimale steekproefgrootte van 32 deelnemers hebben berekend. We hebben een gemodificeerde intention-to-treatanalyse uitgevoerd op basis van alle deelnemers die daadwerkelijk aan de behandeling begonnen. De primaire uitkomst, de secundaire uitkomst en het *carry-over*-effect hebben we beoordeeld met behulp van een *two-stage mixed effects*-model, met correctie voor temperatuurveranderingen tijdens de onderzoeksperiode en eenzijdige toetsing (Grizzles Model using the mixed procedure with random effect, SAS PROC MIXED, SAS version 9.2).^{17,18} Additionele analyse en bijwerkingen hebben we geanalyseerd met een *two-sample, paired* t-test.

RESULTATEN

Voor de analyse konden we beschikken over de resultaten van 18 vrouwen en 14 mannen, met een gemiddelde leeftijd van 53 jaar (sd 16,1). Ze hadden op het moment van inclusie gemiddeld 6,5 weken (sd 3,6) klachten met in fase 0 (baseline) een gemiddelde klachtscore (VOC) van 24,92 mm (95%-BI 21,70 tot 28,13) en een gemiddelde score voor ervaren beperkingen (VOD) van 16,11 mm (95%-BI 13,09 tot 19,13).

De [tabel] vat de uitkomsten van de analyse samen. Het verschil in VOC na zes weken behandeling was 1,84 mm (95%-BI -6,67 tot 2,99 mm; $p = 0,44$) in het voordeel van nifedipine. Het verschil in VOD na zes weken behandeling was 0,56 mm (95%-BI -2,97 tot 4,09 mm, $p = 0,75$) in het voordeel van placebo. Na zes weken was er een verschil in VOC van 3,43 mm (95%-BI -6,08 tot 12,93 mm, $p = 0,47$) in het voordeel van arm 2 (nifedipine eerst). Het verschil in VOD na zes weken behandeling was 1,17 mm (95%-BI -3,72 tot 6,05 mm; $p = 0,63$) in het voordeel van arm 2 (nifedipine eerst). De verschillen zijn statistisch niet significant en wijzen niet op een voordeel van nifedipine boven placebo of een verstrend *carry-over*-effect. De verschillen in de gemiddelde omgevingstemperatuur tijdens de onderzoeken waren in de verschillende armen statistisch niet significant.

De gemiddelde systolische bloeddruk was na zes weken nifedipinegebruik 13,1 mmHg (95%-BI -24,1 tot -2,0 mmHg; $p = 0,022$) lager dan na zes weken placebogebruik. Dit verschil is statistisch significant. Oedeem kwam ook meer voor tijdens nifedipinegebruik. Het gemiddeld verschil van 9,6 mm VAS



Minder klachten door winterhanden of -voeten is het gevolg van het placebo-effect en het natuurlijk beloop.

Foto: Margot Scheerder

(95%-BI 1,1 tot 18,1 mm VAS, $p = 0,028$) is ook statistisch significant. Er waren geen verschillen tussen nifedipine- en placebo-gebruik voor hoofdpijn en duizeligheid.

BESCHOUWING

We vonden geen statistisch significante of klinisch relevante verschillen in het voordeel van nifedipine in vergelijking met placebo-behandeling. De systolische bloeddruk was echter wel lager en oedeem zagen we ook vaker tijdens nifedipine-gebruik. Onze resultaten weerspreken de uitkomsten van het onderzoek dat door Rustin et al. is gepubliceerd, maar ook die van de niet-placebo-gecontroleerde onderzoeken.⁶⁻⁸

We hebben zo veel mogelijk de opzet van de oorspronkelijke RCT van Rustin et al. gevolgd. We hebben echter driemaal zo veel deelnemers geïnccludeerd en bovendien rekening gehouden met een eventueel carry-over-effect en de invloed van de omgevingstemperatuur als versturende factoren.^{3,19,20} De door ons gebruikte visueel-analoge schaal is gevalideerd en wordt veel gebruikt voor het vastleggen van pijn, jeuk en beperkingen.²¹⁻²³ De compliantie van de deelnemers was goed. Vanwege de wijze van rekruteren zijn we van mening dat de resultaten algemeen geldig zijn voor patiënten met chronische perniones in de eerste lijn.

Bij ongeveer de helft van de deelnemers was ook sprake van het fenomeen van Raynaud. Omdat dit zich klinisch eenvoudig laat onderscheiden van chronische perniones en omdat

nifedipine en andere calciumkanaalblokkerende middelen juist wel werkzaam zijn bij deze aandoening, is het onwaarschijnlijk dat onze resultaten beïnvloed zijn door het in het onderzoek opnemen van deelnemers met beide diagnoses.²⁴⁻²⁷ Opmerkelijk is verder de reductie van klachten gedurende de placebo-behandeling. Daarvoor zou het placebo-effect verantwoordelijk kunnen zijn. Daarnaast blijkt dat bijna alle effectonderzoeken over chronische perniones rapporteren dat 60 tot 70% van de deelnemers in de loop van het onderzoek minder klachten ervaart. We hebben niet gevraagd naar maatregelen of behandeling van eerdere episodes. De deelnemers hebben we ook niet gevraagd om hun gewoonten tijdens de onderzoeksperiode niet te veranderen. Daarmee is een versturend effect van eerder effectief gebleken maatregelen en het Hawthorne-effect – een versturend effect dat ontstaat doordat deelnemers hun gewoonten veranderen als gevolg van deelname aan een onderzoek – niet uitgesloten.^{3,28,29} Dit alles overziend zijn wij van mening dat de vermindering van de klachten gedurende de placebo-behandeling het gevolg is van het placebo-effect en het natuurlijk beloop van de aandoening.

CONCLUSIE

We konden geen bevestiging vinden voor de werkzaamheid van nifedipine bij chronische perniones, maar zagen wel bijwerkingen. Daarom heeft nifedipine geen plaats bij de behandeling van winterhanden en -voeten. ■

LITERATUUR

1. Souwer IH, Lagro-Janssen ALM. Chronic chilblains. *BMJ* 2011;342:d2708.
2. Souwer IH, Robins LJH, Lagro-Janssen ALM. Chilblains from the patient's perspective. *Eur J Gen Pract* 2007;13:159-60.
3. Souwer IH, Lagro-Janssen ALM. De behandeling van perniones. Een literatuuronderzoek. *Huisarts Wet* 2004;47:561-2.
4. Al-sudany NK. Treatment of primary perniosis with oral pentoxifylline (a randomized therapeutic trial). *Dermatol Ther* 2016;00:1-6.
5. Souwer IH, Lagro-Janssen ALM. Vitamin D3 is not effective in the treatment of chronic chilblains. *Int J Clin Pract* 2009;63:282-6.
6. Rustin MHA, Newton JA, Smit NP, Dowd PM. The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double blind placebo-controlled randomised study and a long-term open trial. *Br J Derm* 1989;120:267-75.
7. Thamir A, Kubais I, Abdullah SH, Khalid MA, Eman MT. Treatment of perniosis with oral nifedipine in comparison with topical 5% minoxidil solution in Iraqi patients. Single blind comparative study. *AL-Anbar Med J* 2010;8:40-46.
8. Patra A, Das A, Ramadasan P. Diltiazem vs. nifedipine in chilblains: a clinical trial. *Indian J Dermatology* 2003;69:209-11.
9. Goette D. Chilblains (perniosis). *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1-7.
10. Almahameed A, Pinto DS. Pernio (chilblains). *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008;10:128-35.
11. Paul M, Sharma M, Littlewood S, Leach I. *Minerva*. *BMJ* 2011;342:d3170.
12. <http://www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases/byID/736/printFullReport> (geraadpleegd op 30 januari 2015).
13. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chilblains/basics/treatment/con-20033727> (geraadpleegd op 30 januari 2015).
14. Lewis T. Observations on some normal and injurious effects of cold upon the skin and underlying tissues. II Chilblains and allied conditions. *BMJ* 1941;1:837-9.
15. Shahi V, Wetter DA, Cappel JA, Davis MDP, Spittell PC. Vasospasm is a consistent finding in pernio (chilblains) and a possible clue to pathogenesis. *Dermatology* 2015;231:274-9.
16. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005;2:e124.
17. Grizzle J. The two-period change-over design and its use in clinical trials. *Biometrics* 1965;21:467-80.
18. Wang SJ, Hung HM. Use of two-stage test statistic in the two-period crossover trials. *Biometrics* 1997;53:1081-91.
19. Jacob JR, Weisman MH, Rosenblatt SI, Bookstein JJ. Chronic pernio. A historical perspective of cold-induced vascular disease. *Arch Intern Med* 1986;146:1589-92.
20. Raza N, Sajid MUD, Suhail M, Haroon-ur-Rashid. Onset of chilblains in relation with weather conditions. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008;20:17-20.
21. Feirreira Valente M, Pais Ribeiro J, Jensen M. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain* 2011;152:2399-404.
22. Reich A, Heisig M, Phan N, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol* 2012;92:497-501.
23. Boonstra A, Schiphorst Preuper H, Reneman M, Posthumus J, Stewart R. Reliability and validity of the visual analogue scale for disability in patients with chronic musculoskeletal pain. *Int J Rehabil Res* 2008;31:165-9.
24. Maverakis E, Patel F, Kronenberg DG, Chung L, Fiorentino D, Allamore Y, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Autoimmun* 2014;48-49:60-5.
25. Block J, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001;357:2042-8.
26. Wigley F. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001-8.
27. Ennis H, Anderson M, Wilkinson J. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD002069.
28. Brody H. The lie that heals: the ethics of giving placebos. *Ann Intern Med* 1982;97:112-8.
29. Sedgwick P, Greenwood N. Understanding the Hawthorne effect. *BMJ* 2015;351:h4672.

Souwer IH, Bor JHJ, Smits P, Lagro-Janssen ALM. Nifedipine helpt niet bij chronische perniones. *Huisarts Wet* 2018;61:DOI: 10.1007/s12445-018-0004-8.
Radboud Universitair Medisch Centrum, Afdeling eerstelijns geneeskunde, Nijmegen: dr. I.H. Souwer, huisarts, i.souwer@wxs.nl; J.H.J. Bor, statisticus; prof.dr. A.L.M. Lagro-Janssen, huisarts. Radboud Universitair Medisch Centrum, Afdeling farmacologie en Toxicologie, Nijmegen: prof.dr. P. Smits, internist.
Magelijke belangenverstrengeling: de auteurs hebben financiële steun gekregen via het ZonMw-programma Alledaagse ziekten

Dit artikel is een vertaalde en bewerkte versie van Souwer IH, Bor JHJ, Smits P, Lagro-Janssen ALM. Nifedipine vs placebo for treatment of chronic chilblains: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2016;14:453-9.