

Vermindert orale toediening van 60 mg nifedipine met gereguleerde afgifte per dag de klachten en beperkingen van patiënten met in de 1e lijn vastgestelde perniones.

Gepubliceerd: 27-07-2010 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Onderzoeksvraag: Vermindert orale toediening van 60 mg nifedipine met gereguleerde afgifte per dag de klachten en beperkingen van patiënten met in de 1e lijn vastgestelde perniones, bij een goede verdraagbaarheid van de medicatie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Huid- en onderhuidswieftaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34714

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Nifedipine en klachten van chronische perniones

Aandoening

- Huid- en onderhuidswieftaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Chronische perniones, Winterhanden, Wintertenen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Huisartspraktijk Souwer

Overige ondersteuning: ZonMw fonds alledaagse ziekten; projectnummer 4201.1006.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Nifedipine, Perniones, RCT, Therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de samengestelde uitkomstmaat **Klacht**. Deze wordt gedefinieerd als hetzij de VAS score voor pijn hetzij de VAS score voor jeuk, afhankelijk van waar de deelnemer op het betreffende meetmoment de het hoogste op scoort ($*Klacht* = \text{Max}(\text{jeuk}, \text{pijn})$). We beschouwen de interventie als effectief wanneer er een reductie van de ervaren klachten optreed uitgedrukt in een daling van de VAS score **klacht** met tenminste 10 mm.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair registreren wij VAS scores voor ondervonden beperking in het dagelijks functioneren.

Verder registreren wij scores voor de ondervonden bijwerkingen: hoofdpijn en duizeligheid.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Winterhanden, wintertenen en winterdijen, samen bekend als perniones bestaat als acuut en als chronisch ziektebeeld. Chronische perniones is een nare, pijnlijke, aandoening

die vaak elke winter terugkeert en forse beperkingen in het dagelijks functioneren kan veroorzaken (1,2). Over de aard van de aandoening en de behandeling is weinig bekend. Over de incidentie en prevalentie bestaat onzekerheid. De gegevens van de Continue Morbiditeit Registratie wijzen op vier nieuwe gevallen per huisarts per jaar, in de meeste gevallen vrouwen (3). De prevalentie ligt waarschijnlijk beduidend hoger, ook in onze ervaring tot nu toe. Er is beperkt bewijs voor drie interventies: vitamine D3, nifedipine en corticosteroïd houdende crème (4). Inmiddels maakten wij de effectiviteit van vitamine D3 onwaarschijnlijk (5). De aanwijzingen voor de mogelijke effectiviteit van nifedipine zijn afkomstig uit één publicatie over een RCT met 10 deelnemers en een open onderzoek met 34 deelnemers, en zijn dus niet sterk (6). Patiënten met perniones hebben echter wel behoefte aan een effectieve behandeling ter verlichting van hun klachten en beperkingen (2). Daarom is het naar onze mening zinvol om de mogelijk effectiviteit van nifedipine verder na te gaan.

Referenties:

1. Souwer IH, Lagro-Janssen ALM. Perniones. Winterhanden, Wintertenen en *Winterdijen*. HuisartsWet 2004;47:594-6.
2. Souwer IH, Robins LJH, Lagro-Janssen ALM. Chilblains from the patient's perspective. Eur J Gen Pract. 2007;13:159-60.
3. Continue Morbiditeit Registratie Nijmegen: ongepubliceerde data.
4. Souwer IH, Lagro-Janssen ALM. De behandeling van perniones. Een literatuuronderzoek. Huisarts Wet 2004;47:561-2.
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, Smith NP, Dowd PM. The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double-blind placebo-controlled randomized trial and a long term open trial. Br J Derm 1989;120:167-275.

Doel van het onderzoek

Onderzoeksvraag:

Vermindert orale toediening van 60 mg nifedipine met geregleerde afgifte per dag de klachten en beperkingen van patiënten met in de 1e lijn vastgestelde

perniones, bij een goede verdraagbaarheid van de medicatie.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is opgezet als RCT van het crossover type. Een groep van vijftig patiënten met pernionesklachten wordt over twee subgroepen gerandomiseerd die na 1 week nulmeting zonder interventie beurtelings gedurende 6 weken, blind voor patiënt en onderzoeker, behandeld worden met nifedipine of placebo. De duur van het onderzoek is voor elke patiënt 13 weken. De belangrijkste confounder, de blootstelling aan kou, wordt gemonitord door het opvragen van de etmaalgegevens van de Bilt bij het KNMI en gerichte vragen bij intake.

Informed consent

Deelnemers worden uitsluitend na informed consent opgenomen in het onderzoek. Alle daarvoor noodzakelijke informatie zal in het intakegesprek mondeling en schriftelijk aan de beoogde deelnemer worden verstrekt en ook worden opgenomen in het dagboek dat de deelnemer tijdens het onderzoek bijhoudt.

Procedure en randomisatie

Na aanmelding vindt een intake plaats. De diagnose wordt dan geconfirmeerd door de onderzoeker, er wordt gecontroleerd of de deelnemer voldoet aan de inclusie criteria en niet moet worden afgewezen op grond van de exclusie criteria.

Na informed consent worden de laesies gedocumenteerd door middel van beschrijving en foto's. Er

wordt aanvullende informatie ingewonnen over wijze van kleden, blootstelling aan koude, woonomstandigheden en werkomstandigheden.

Randomisatie vindt plaats over twee regimes door middel van *permuted block randomisation* met een blokgrrootte van 10. Regime 1: 1 week geen medicatie, gevolgd door 2 weken één maal daags 1 capsule placebo, gevolgd door 4 weken 2 maal daags 1 capsule placebo, gevolgd door 2 weken één maal daags 1 capsule nifedipine 30mg met gereguleerde afgifte en tenslotte 4 weken twee maal daags 1 capsule nifedipine 30mg met gereguleerde afgifte. Regime 2: 1 week geen medicatie, gevolgd door 2 weken één maal daags 1 capsule nifedipine 30mg met gereguleerde afgifte, gevolgd door 4 weken twee maal daags 1 capsule nifedipine 30mg met gereguleerde afgifte, gevolgd door 2 weken één maal daags 1 capsule placebo en tenslotte 4 weken 2 maal daags 1 capsule placebo. De onderzoeksmedicatie wordt verstrekt in

potjes met juist voldoende capsules voor 2 weken.

Meetinstrument

Het meetinstrument is een dagboek dat door de deelnemer gedurende de gehele onderzoeksperiode

dagelijks wordt bijgehouden. Per dag worden, ervaren pernio's klachten (jeuk of pijn), ondervonden

belemmering in het dagelijks functioneren, ervaren hoofdpijn, ervaren duizeligheid en ervaren algemeen

onwel bevinden op een 100 mm visueel analoge schaal gescoord.

Gedurende de gehele onderzoeksperiode van elke individuele patiënt wordt de blootstelling aan koude

geregistreerd door opvragen van de gemiddelde dagtemperatuur in de Bilt bij het KNMI.

Er zijn 6 contactmomenten, Intake (t1), einde week 1 (t2), einde week 3 (t3), einde week 7 (t4), einde

week 9 (t5) en einde week 13 (t6). Er vindt controle en correctie plaats op de compleetheid van het

bijgehouden dagboek en controle op de therapietrouw (door middel van het tellen van de overgebleven tabletten).

Tijdens controles op t2 t/m t6 wordt tensie en pols gemeten.

Op t6 wordt (alleen na aanvullende toestemming van patient) een bloedmonster afgenomen voor nifedipine dalspiegelbepaling.

Primaire uitkomstmaat

De primaire uitkomstmaat is de samengestelde uitkomstmaat *Klacht*. Deze wordt gedefinieerd als hetzij de VAS score voor pijn hetzij de VAS score voor jeuk, afhankelijk van waar de deelnemer op het betreffende meetmoment de het hoogste op scoort (*Klacht* = $\text{Max}(\text{jeuk}, \text{pijn})$). We beschouwen de interventie als effectief wanneer er een reductie van de ervaren klachten optreed uitgedrukt in een daling van de VAS score *klacht* met tenminste 10 mm.

Analyse

Er zal een statistische analyse plaatsvinden met behulp van een repeated measures mixed effects

model. Daarbij wordt rekening gehouden met het effect van een eventuele temperatuursverandering in

de onderzoeksperiode. Er zal een intention to treat analyse plaatsvinden. De therapie trouw wordt

gecontroleerd door het tellen van de overgebleven tabletten.

Powerberekening

We vonden in eerder onderzoek baseline VAS scores voor

klacht ($=\text{Max}(\text{pijn}, \text{jeuk})$) van gemiddeld 27,97 millimeter met een

standaarddeviatie van 18,82 mm. We beschouwen de interventie als effectief bij

een daling van de VAS score met 10 millimeter of meer. We zijn voor de power

berekening uitgegaan van een gepaarde T-toets. Dit is met één meting per

persoon van middel en placebo een vereenvoudiging van de werkelijke test. Herhaalde metingen maken het gunstiger: er zijn dan minder mensen nodig. Bij $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$ (power 90%) en een effect van 10mm VAS zijn 38 patiënten nodig om een significant verschil tussen de behandeling met nifedipine en met placebo aan kunnen te tonen.

Numeric Results for One-Sample T-Test

Null Hypothesis: $\text{Mean}_0 = \text{Mean}_1$ Alternative Hypothesis: $\text{Mean}_0 < > \text{Mean}_1$

The standard deviation was assumed to be known.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie welke vergeleken wordt met placebo bestaat uit het twee maal daags innemen van een tablet nifedipine 30mg met gereguleerde afgifte.

Inschatting van belasting en risico

Na aanmelding vindt een intake plaats. De diagnose wordt dan geconfirmeerd door de onderzoeker, er wordt gecontroleerd of de deelnemer voldoet aan de inclusie criteria en niet moet worden afgewezen op grond van de exclusie criteria. Na informed consent worden de laesies gedocumenteerd door middel van beschrijving en foto's. Er wordt aanvullende informatie ingewonnen over wijze van kleden, blootstelling aan koude, woonomstandigheden en werkomstandigheden. Randomisatie plaats over twee regimes door middel van *permuted block randomisation* met een blok grootte van 10. Regime 1: 1 week geen medicatie, gevolgd door 2 weken één maal daags 1 capsule placebo, gevolgd door 4 weken 2 maal daags 1 capsule placebo, gevolgd door 2 weken één maal daags 1 capsule nifedipine 30mg met gereguleerde afgifte en tenslotte 4 weken twee maal daags 1 capsule nifedipine 30mg met gereguleerde afgifte. Regime 2: 1 week geen medicatie, gevolgd door 2 weken één maal daags 1 capsule nifedipine 30mg met gereguleerde afgifte, gevolgd door 4 weken twee maal daags 1 capsule nifedipine 30mg met gereguleerde afgifte, gevolgd door 2 weken één maal daags 1 capsule placebo en tenslotte 4 weken 2 maal daags 1 capsule placebo.

Het meetinstrument is een dagboek dat door de deelnemer gedurende de gehele onderzoeksperiode dagelijks wordt bijgehouden. Per dag worden ervaren pernio's klachten (jeuk of pijn) en ondervonden belemmering in het dagelijks functioneren gescoord.

Gedurende de gehele onderzoeksperiode van elke individuele patiënt wordt de blootstelling aan koude geregistreerd door opvragen van de gemiddelde dagtemperatuur in de Bilt bij het KNMI.

Er zijn 6 contactmomenten, Intake (t_1), einde week 1 (t_2), einde week 3 (t_3), einde week 7 (t_4), einde week 9 (t_5) en einde week 13 (t_6). Er vindt controle en correctie plaats op de compleetheid van het bijgehouden dagboek en controle op de therapietrouw (door middel van het tellen van de overgebleven tabletten). Tijdens de controles op t_2 tot en met t_6 wordt tensie en pols gemeten.

Op t6 wordt (alleen na aanvullende toestemming van patient) een bloedmonster afgenomen voor nifedipine dalspiegelbepaling.

Wij verwachten geen bijwerkingen behoudens hoofdpijn en duizeligheidsklachten.

Contactpersonen

Publiek

Huisartspraktijk Souwer

Middelie 91
1472 GT Middelie
NL

Wetenschappelijk

Huisartspraktijk Souwer

Middelie 91
1472 GT Middelie
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

18 jaar of ouder; in staat instructies te begrijpen en op te volgen. klachten van chronische

perniones gedurende tenminste 3 weken: jeukende of pijnlijke, rood tot paarsblauw verkleurde laesies aan vingers en/of tenen, andere lokalisaties aan de voet of de buitenzijde van de dijen ("the Kibes"). De aangedane huddelen kunnen gezwollen zijn en er kan sprake zijn van ulceratie maar dit laatste criterium is niet obligaat. De klachten zijn ontstaan in de periode november tot februari.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Bekende inflammatoire aandoening (RA, SLE et cetera); zwangerschap; het geven van borstvoeding; gebruik van nifedipine of een andere calciumatagonist; hypotensie (bloeddruk lager dan 110/60); angina pectoris, recent hartinfarct (minder dan 1 maand geleden) hartfalen, bekende lever of nierfunctiestoornissen; ernstige gastrointestinale vernauwing; gebruik van rifampicine, fenytoïne, cimetidine of ranitidine.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-11-2010
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nifedipine 30mg retard PCH

Generieke naam: Nifedipine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-07-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-10-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 27062
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2009-016397-33-NL
CCMO	NL31484.091.10
OMON	NL-OMON27062