



Perniones (wintertenen, winterhanden)

Egbert de Jongh, Monique Verduijn

Kernboodschappen

- Perniones kenmerkt zich door het optreden van typische huidafwijkingen na blootstelling aan kou.
- Niet-medicamenteuze adviezen gericht op het vermijden van en het beschermen tegen kou zijn de belangrijkste maatregelen.
- Geneesmiddelen (lokaal of oraal) worden in de regel niet geadviseerd omdat van geen enkel geneesmiddel effectiviteit is aangetoond.
- Denk aan op perniones gelijkende symptomen als perniones geen klassiek beloop heeft (ontstaan zonder koude, ontstaan op oudere leeftijd, of voortbestaan na het koudeseizoen), er huiddefecten ontstaan, of bij aanwijzingen voor een systeemziekte.

Inleiding

Deze behandelrichtlijn geeft adviezen voor de diagnostiek en behandeling van perniones.¹

Achtergronden

Begrippen

Pernio (koude- of vorstbuil): de typische huidlaesie zoals die bij perniones kan optreden.

Perniones: de in Nederland gebruikelijke term voor wintertenen of winterhanden en daarnaast het meervoud van pernio.

Op perniones gelijkende symptomen: deze term wordt gebruikt als perniones een atypisch beloop heeft of optreedt samen met andere klachten of afwijkingen. Dan ontstaat er twijfel over het onschuldige karakter van perniones. Met deze term wordt in het midden gelaten of de perniones secundair is aan een andere ziekte of dat er een andere associatie is: vaak is dit niet goed bekend. Evenmin is in die situaties bekend hoe vaak en waarin het beeld of het beloop van op perniones gelijkende symptomen afwijkt van typische perniones.²

Epidemiologie

De incidentie van perniones in een huisartsenpraktijk varieert per jaar tussen de 0,9 en 1,7 per 1000 per jaar.³ Vermoed wordt dat dit de minderheid van de pernionesgevallen betreft die na ontstaan geen of geen snelle genezingsstendens vertoont en daarom tot spreekuurbezoek leidt. De diagnose 'op perniones gelijkende symptomen' is waarschijnlijk zeldzaam in de eerste lijn.

Perniones kwam vroeger vaker voor, maar omdat huizen nu beter geïsoleerd en verwarmd zijn, is de incidentie verminderd. Perniones kan op alle leeftijden voorkomen. Bij vrouwen komt het vaker voor dan bij mannen.

Klinisch beeld

Het klassieke beeld is een of meerdere roodblauwe en/of paarsblauwe, soms licht gezwollen plekken op tenen of vingers met jeuk, een branderig gevoel of pijn, na blootstelling aan kou. Dat gebeurt meestal aan het begin van het koudeseizoen, maar kan ook optreden in koude situaties (koelcellen). Niet precies bekend is hoe snel na de blootstelling aan kou perniones ontstaat (enkele uren/een dag). De plekken bevinden zich vaak op de strekzijde van de proximale falanx van tenen of vingers, maar zij kunnen ook voorkomen op andere plaatsen zoals voet, onderbeen, neus en oren. Ook kunnen zij optreden op plekken waar vet zich accumuleert zoals op de buitenkant van de dij ('winterdijen', bijvoorbeeld bij paardrijders) of op de pols bij jonge kinderen. Pernioneslaesies komen vaak symmetrisch voor. In ernstige gevallen kunnen blaarvorming, erosie en ulceratie optreden en secundaire infectie van de huid.

Etiologie

Perniones

De pathogenese is onbekend. Een normale reactie van de huidvaatjes op kou is vasoconstrictie gevolgd door vasodilatatie als de temperatuur van de huid te laag wordt (als de kerntemperatuur dat toelaat). Verondersteld wordt dat bij perniones deze beschermende vasculaire reactie op kou faalt bij individueel gevoelige personen. Er zou een verlengde periode van vasoconstrictie van arteriolen bestaan die tot hypoxemie leidt. Mogelijk ook verwijden (kleine) arteriolen zich na initiële vasoconstrictie sneller dan de venen (als bescherming tegen hypoxemie) waardoor stuwning ontstaat, met exudatie van vocht uit de vaatjes en endotheelbeschadigingen tot gevolg. Door beide mechanismen kan secundair een ontstekingsreactie van vaatjes en subcutaan weefsel volgen. Lichte traumata (zoals krabben bij jeuk) dragen mogelijk bij aan het ontstaan van erosies of ulcera. Primaire chronische perniones kan familiair voorkomen.⁴

Bij onvoldoende beschermende maatregelen tegen kou, afknelling en inactiviteit treedt perniones eerder op. Ook is beschreven dat perniones vaker voorkomt bij een laag BMI, acrocyanose en erythrocyanose. Onduidelijk is of perniones meer voorkomt bij vochtige koude lucht. Mogelijk speelt vochtige kleding een rol omdat die slechter isoleert. Of bestrijden van hyperhidrose in dat kader zinvol is, is niet onderzocht.

De rol van roken en bètablokkers bij het ontstaan en beloop van perniones is evenmin goed onderzocht. Beide veroorzaken perifere vasoconstrictie en zouden daarom het ontstaan van perniones kunnen bevorderen.⁵

Op perniones lijkende symptomen

Bij lupus erythematodes (LE), sarcoïdose en erythema induratum (ziekte van Bazin, een vorm van huidtuberculose) kunnen huidafwijkingen bestaan die soms klinisch niet onderscheiden kunnen worden van perniones. Histopathologisch kunnen deze huidafwijkingen echter vaak wel worden herkend als uitingen van de onderliggende ziekte. Dit kan klinisch ook worden vermoed doordat:

- er soms een niet-typisch beloop van de perniones bestaat (zie onder 'Diagnostiek' bij 'Differentiële diagnoses');
- er naast de perniones symptomen van de onderliggende ziekte aanwezig zijn;
- op perniones lijkende symptomen ontstaan bij een patiënt die al een onderliggende ziekte heeft.

Bij LE ontstaan de op perniones gelijkende symptomen vaak enkele jaren na ontwikkeling van typische LE-laesies in het gelaat; minder vaak ontstaan beide afwijkingen tegelijk. Bij sarcoïdose ontstaan de op perniones lijkende afwijkingen vaak bij oudere patiënten (vaker bij

vrouwen). Erythema induratum is in Nederland zeer zeldzaam.

Perniones wordt ook in verband gebracht met ziekten waarbij een verhoogde viscositeit van het bloed bestaat zoals bij een verhoogd gehalte aan immunoglobulinen (macroglobulinemie van Waldenström of multipel myeloom), polycythemia vera en chronische leukemie. Verder is perniones beschreven bij een breed spectrum aan andere zeldzame ziekten.⁶

Mogelijk faciliteren bètablokkers het ontstaan van perniones. Bètablokkers kunnen ook door heftige perifere vasoconstrictie een ander beeld geven: het betreft zeldzame gevallen waarbij perifere ischemie leidt tot klachten van pijnlijke koude tenen (soms voeten), soms gevolgd door het ontstaan van meerdere kleine necrotische plekjes bij intacte perifere pulsatie.⁷ Dit beeld wordt na starten van bètablokkers soms pas geluxeerd door koude.

Prognose/natuurlijk beloop

Perniones kan spontaan binnen enkele weken verdwijnen.⁸ Bij sommige patiënten duurt genezing langer en zijn de afwijkingen en de klachten tot het voorjaar aanwezig. Herhaalde blootstelling aan kou onderhoudt dan de afwijkingen. Klachten van een laesie kunnen toenemen tijdens een koudeperiode en afnemen bij zachter weer. Tijdens een koudeperiode kunnen ook nieuwe laesies ontstaan.

Perniones verdwijnt in het voorjaar en er zijn geen klachten in de zomermaanden. De klachten kunnen weer optreden in een volgend koudeseizoen. Bij kinderen dooft perniones vaak uit na een paar jaar.

Soms ervaart de patiënt functionele beperkingen, door pijn of door blaarvorming, erosies en ulcusvorming. In beroepen waarbij blootstelling aan kou onvermijdelijk is (zoals bouwvakker of agrariër), kan dat invaliderend zijn.

Diagnostiek

Anamnese

Vraag naar:

- lokalisatie, aard, duur, beloop en ervaren last;
- moment van ontstaan en relatie met blootstelling aan kou (temperatuur beneden 10 tot 15 °C);
- klachten in voorgaande jaren en relatie met kou (ontstaan na kou en verdwijnen klachten in de lente);
- bevorderende of geassocieerde factoren: bescherming tegen kou, onvoldoende of knellende kleding en/of schoeisel, inactiviteit;
- roken;
- gebruik van bètablokkers;
- diabetes mellitus;
- overige klachten die kunnen wijzen op een auto-immun- of systeemaandoening;
- familiair voorkomen;
- soort beroep of werk.

Lichamelijk onderzoek

Beoordeel:

- lokalisatie, soort en grootte van de huidlaesies;
- verkleuring;
- aanwezigheid van huiddefecten (blaar, erosie, ulcus) en secundaire infectie.

Aanvullend onderzoek

Aanvullend onderzoek is niet geïndiceerd bij typische perniones. Bij een typisch beeld en beloop van perniones zijn onderliggende aandoeningen zeer zeldzaam, zodat aanvullend onderzoek niet wordt geadviseerd. Histologisch onderzoek is niet specifiek en ook wordt daarmee een mogelijke onderliggende aandoening niet altijd herkend.⁹

Evaluatie en differentiële diagnostiek

- Stel de diagnose perniones op grond van het typische klinische beeld: roodblauwe en/of paarsblauwe, soms licht gezwollen huidafwijkingen op kenmerkende plaatsen met jeuk, een branderig gevoel of pijn na blootstelling aan kou en zonder dat er aanwijzingen zijn dat de klachten voortduren in de zomermaanden en zonder aanwijzingen voor andere ziekten. Dezelfde klachten in voorgaande winters en familiair voorkomen versterken het vermoeden van perniones.
- Stel vast of er huiddefecten (blaarvorming, erosie, ulceratie) of infectie zijn.

Differentiële diagnoses¹⁰

- vermoed op perniones gelijkende symptomen wanneer:
 - de klachten of het beloop anders zijn dan bij klassieke perniones. Let vooral op het ontbreken van de relatie met koude (ontstaan van perniones terwijl er geen kou is of als perniones blijft bestaan na het koudeseizoen);
 - perniones ontstaat op oudere leeftijd;
 - de patiënt ook andere klachten heeft die wijzen op een auto-immuun- of systeem-aandoening zoals bij SLE passende symptomen (fotosensitiviteit van de perniones, rash, artralgie, artritis of mondulcera);¹¹
 - bij aanwezigheid van forse huiddefecten;
- perifeer vaatlijden, zoals:
 - occlusie van kleine arteriën door embolietjes door trombi bij endocarditis of door cholesterolplaques, of door thromboangiitis obliterans (ziekte van Buerger bij rokers): de symptomen kunnen verschillen van kleine, niet pijnlijk erythemateuze of blauwpaarse maculae of noduli in handpalmen of voetzolen tot livedo reticularis (marmerachtige patroon van blauwpaarse vlekken op voeten of handen) en kleine necrosen, soms systeemklachten;
 - vasculitis: huidverschijnselen variërend van purpura, rode maculae, blaren, urticaria, livedo reticularis tot niet genezende wonden, meestal niet alleen aan de acra, soms systeemklachten;¹²
- diabetische voet: zie de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2;
- raynaudfenomeen: aanvalsgewijs optredende verkleuring van vingers en tenen in twee of drie fasen (wit-paars-rood): zie de NHG-Behandelrichtlijn Raynaud fenomeen;
- ischemische klachten (koude en pijn in de tenen) en necrotische plekken op de tenen bij intacte pulsaties van de voetarteriën na het starten van bètablokkers (soms geluxeerd door lage temperatuur): stop het gebruik van de bètablokker;
- erythema nodosum (vaak op de voorzijde van de onderbenen en meer subcutaan gelegen, vaak warme en drukpijnlijke plekken, soms algemene verschijnselen);¹³
- onschuldige symptoomdiagnoses, zoals:
 - acrocyanose: wegdrukbare blauwe tot paarsrode niet-verheven vlekken (maculae) aan de acra; ontstaat vaak tijdens de adolescentie, vaak zomer en winter aanwezig;
 - erythrocyanose: paarsrode maculae op plaatsen met veel subcutaan vet.

Beleid

Algemeen

- Voor het beleid bij secundair geïnfecteerde laesies: zie de NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties.
- Bescherm en verbind blaren, erosies of een ulcus (zie het e-boek Wondzorg in de huisartsenpraktijk).

Voorlichting

- Bespreek het beloop en dat het een onschuldige aandoening betreft waarbij geen aanvullend onderzoek naar een onderliggende aandoening nodig is, tenzij het beloop afwijkend is of nieuwe klachten ontstaan die kunnen duiden op een onderliggende aandoening.
- Er zijn geen kenmerken bekend die voorspellen of recent ontstane perniones snel verdwijnt of de hele winter aanwezig blijft en weer terugkeert in de volgende winter. Waarschijnlijk verdwijnt de meerderheid van recent ontstane gevallen van perniones binnen enkele weken.
- Bespreek het verband tussen kou en het ontstaan van de klachten en de daarop gebaseerde niet-medicamenteuze adviezen.
- Bied voorlichtingsmateriaal aan en verwijst de patiënt naar de informatie op www.thuisarts.nl, die is gebaseerd op deze NHG-Behandelrichtlijn.

Niet-medicamenteuze behandeling

Niet-medicamenteuze adviezen zijn de belangrijkste maatregelen om perniones te voorkomen en om de klachten van perniones te verlichten. Deze adviezen dienen om blootstelling aan kou te voorkomen, aangedane lichaamsdelen te beschermen en het lichaam warm te houden. De adviezen zijn niet evidence-based, maar algemeen geaccepteerd. Mogelijke nadelen zijn niet bekend. De adviezen zijn:

- stop met roken (zie de NHG-Behandelrichtlijn Stoppen met roken);¹⁴
- overweeg bij heftige pernionesklachten om het gebruik van bètablokkers te stoppen (eventueel na afbouwen) of deze te vervangen om te ontdekken of de perniones daardoor verbetert;
- vermijd kou, plotse temperatuurdaling en afknelling van de aangedane lichaamsdelen door:
 - voldoende verwarming van huis en werkplek;
 - bij perniones op handen, oren of neus: respectievelijk handschoenen, een muts die de oren volledig bedekt of een neuswarmer te dragen;
 - verwarmde of voorverwarmde handschoenen en/of sokken te overwegen;
 - te zorgen dat het gehele lichaam warm blijft door extra lagen isolerende, ademende en niet-knellende kleding te dragen en actief te bewegen;
 - bij perniones op de voeten te zorgen voor droge voeten (geen kunststof sokken) en droog, niet-knellend en goed ademend schoeisel te dragen.
- vermijd lichte traumata (zoals krabben door jeuk).

Warm maken van ontstane perniones wordt niet geadviseerd: het effect van een warmwaterbad of van massage of wisselbaden (dompel het aangedane lichaamsdeel onder in koud water en daarna in warm water) om perniones te behandelen is onbekend.

Medicamenteuze behandeling

Er zijn geen geneesmiddelen geregistreerd voor gebruik bij perniones. Dat betekent dat elk geneesmiddel dat voorgeschreven wordt voor perniones, offlabelgebruik betreft. Ook is er van geen enkel geneesmiddel (waaronder calciumantagonisten, huidcorticosteroiden, vitamine D of pentoxifylline) eenduidig effect bij perniones aangetoond.^{15,16,17,18,19} Daarom wordt bij ongecompliceerde perniones geen medicatie geadviseerd.

Het NHG neemt bij voorkeur alleen op basis van gepubliceerd onderzoek van voldoende bewijskracht offlabelgebruik op in richtlijnen. Maar een ernstige aandoening en lage bewijskracht voor het ontbreken van effect kunnen redenen zijn om toch offlabelgebruik te overwegen. Daarom is het voorstelbaar dat in uitzonderingsgevallen bij ernstige klachten van perniones een proefbehandeling gedurende beperkte tijd overwogen wordt met geneesmiddelen waarmee de huisarts bij andere indicaties voldoende ervaring heeft als er geen contra-indicaties voor die geneesmiddelen bestaan.²⁰

Sommige artsen zien soms wel een effect van medicatie bij perniones; er zijn echter ook artsen die geen effect zien van medicatie. Het is voorstelbaar dat het goede effect dat wordt waargenomen na medicatie, ook verklaard kan worden door verstrijken van de tijd (vaak verdwijnt perniones spontaan), het veranderen van de omstandigheden (de temperatuur stijgt) of het placebo-effect.

Controle

- Instrueer de patiënt contact op te nemen als:
 - perniones blijft bestaan na het koudeseizoen;
 - er huiddefecten ontstaan;
 - de klachten veranderen of zich andere lichamelijke klachten ontwikkelen die kunnen duiden op een systeem- of auto-immuunziekte.

Consultatie en verwijzing

- Verwijs bij op perniones gelijkende symptomen of bij twijfel aan de diagnose naar een dermatoloog.
- Verwijs naar een internist of vasculair geneeskundige bij een vermoeden van perifeer vaatlijden.
- Consulteer de bedrijfsarts indien er sprake is van arbeidsgerelateerde perniones.

Totstandkoming

Download het deel *Totstandkoming en methoden* (pdf).

© 2018 Nederlands Huisartsen Genootschap

Inbreng van de patiënt

De NHG-Behandelrichtlijnen geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Noten

¹ Naamgeving

Pernio is de Latijnse naam die wordt gegeven aan een typische efflorescentie zoals die bij wintertenen kan optreden. Perniones is het meervoud van pernio. Perniose of perniosis betekent aanwezigheid van perniones op verscheidene plaatsen op het lichaam, maar de gangbare term onder artsen in Nederland is perniones. Daarom wordt in de hoofdtekst de term perniones gebruikt. Vroeger werd de aandoening in Nederland ook wel koudebuil of vorstbuil genoemd [Van Everdingen 2016, Souwer 2004]. De Engelse naam is *chilblains* of *kibes* (indien gelokaliseerd aan de benen).

² Op perniones gelijkende symptomen

Sommige ziekten worden geassocieerd met perniones. SLE is daarvan een bekend voorbeeld. Het bewijs voor die associatie is echter niet stevig, want alhoewel bij tot een derde van de patiënten met chronische perniones bij SLE passende huidafwijkingen zijn aangetoond (*chilblain lupus erythematosus*), verschilde het percentage patiënten met perniones in de SLE-groep niet van die in de controlegroep [Morioka 1991, Souwer 2017b]. Vaak is bij met perniones geassocieerde ziekten onduidelijk wat het verband is. Bij sommige geassocieerde ziekten verschilt het klinische beeld wel van typische perniones (denk aan een atypisch of ernstiger beloop), bij andere weer niet en vaak is onduidelijk of die verschillen consistent aanwezig zijn: ook bij dezelfde geassocieerde ziekte kan het klinische beeld soms wel en soms niet verschillen van typische perniones. Soms (en soms ook niet) kan na een biopsie van de pernio door histopathologisch onderzoek een onderscheid worden gemaakt, zoals bij SLE, sarcoïdose, erythema nodosum en erythema induratum (ziekte van Bazin, een vorm van huidtuberculose).

Als typische histopathologische kenmerken van de geassocieerde ziekten worden gevonden in het biopsie van de pernio en ook de kliniek verschilt van typische perniones, is er geen sprake van een met perniones geassocieerde ziekte, maar van huidafwijkingen passend bij die ziekte en dus van een andere diagnose dan perniones. Dat is ook het geval als er typische histopathologische kenmerken van de ziekte zijn in het 'perniobiopsie' maar de pernioafwijkingen onderscheiden zich niet van typische perniones.

Als er geen typische histologische kenmerken van een geassocieerde ziekte in het perniobiopsie aanwezig zijn en de kliniek lijkt op typische perniones, kan er toch sprake zijn van secundaire perniones. Een voorbeeld is een ziekte met een verhoogde viscositeit van het bloed ten gevolge waarvan perniones zou ontstaan.

Conclusie: het onderscheid tussen een met perniones geassocieerde aandoening, perniones secundair aan een andere ziekte, of een andere ziekte met op perniones gelijkende symptomen, is vaak niet duidelijk. Daarom is gekozen voor de term 'op perniones gelijkende symptomen'. Dit komt overeen met de indeling die Souwer [Souwer 2017b] in zijn proefschrift voorstelt. Daarbij wordt in het midden gelaten welke mogelijke relatie bestaat tussen de perniones en een geassocieerde ziekte en of de klinische verschijnselen bij een geassocieerde ziekte verschillen van typische perniones.

³ Epidemiologie

Perniones wordt ICPC-gecodeerd als: A88.01. De prevalentie varieert per jaar tussen de 0,9 en 1,7 per 1000 patiënten per jaar [Souwer 2016]. De prevalentie onder vrouwen is 0,9 tot 2,1 per 1000 per jaar en bij mannen 0,6-1,2 per 1000/jaar [Souwer 2017a].

De hogere incidentie bij vrouwen wordt ook beschreven in 3 cohortonderzoeken: 79% (n = 104) [Cappel 2014], 56% (n = 34) [Külcü Çakmak 2014], 73% (n = 51) [Takci 2012] en een review: 68% (n = 113) [Prakash 2009], evenals in Nederlands eerstelijns onderzoek naar effect van geneesmiddelen, waarin respectievelijk 56% (van n = 37), 56% (van n = 34) en 79% (van n = 33) vrouwen waren geselecteerd [Souwer 2009, Souwer 2016, Souwer 2017a]. De verklaring voor dit sekseverschil is onbekend.

⁴ Etiologie

De informatie over de etiologie komt uit een dermatologisch leerboek, overzichtsartikelen en het proefschrift van Souwer [Champion 1992, Baker 2016, Cappel 2014, Goette 1990, Külcü Çakmak 2014, Prakash 2009, Takci 2012, Souwer 2017b]. Als lupus erythematosus op perniones gelijkende afwijkingen geeft, wordt dat in de Angelsaksische literatuur *chilblain lupus* genoemd. De op perniones lijkende huidafwijkingen die kunnen optreden bij sarcoïdose, worden *lupus pernio* genoemd.

⁵ Roken en perniones

De relatie tussen roken en perniones is nauwelijks onderzocht. In een retrospectief cohortonderzoek (n = 34) en

een prospectief cohortonderzoek (n = 51), beide bij Turkse patiënten met perniones, was het percentage rokers respectievelijk 35% en 47%, terwijl het percentage rokers in de nabijgelegen grote stad 27% was [Külcü Çakmak 2014, Takci 2012]. Dit is een zeer zwakke aanwijzing voor een relatie tussen roken en perniones. In een retrospectief Amerikaans cohortonderzoek (n = 104 patiënten met perniones) was het percentage rokers of oud-rokers echter lager: 24% [Cappel 2014]. Interventieonderzoek is niet bekend.

Conclusie: over het effect van stoppen van roken op het beloop van perniones zijn onvoldoende gegevens bekend. Desondanks wordt roken afgeraden omdat van roken een vasoconstrictieve werking uitgaat die een nadelige invloed kan hebben op aandoeningen met een vasculaire etiologie.

6 Perniones en andere ziekten.

Perniones is gerapporteerd bij vele andere ziekten, zoals auto-immuunziekten, de aanwezigheid van positieve antifosfolipidenantilichamen, virale infecties (zoals hepatitis B), verschillende soorten kanker en coeliakie. Meestal betreft het case reports. Consequenties voor het beleid ontbreken. De informatie komt uit een dermatologisch leerboek, overzichtsartikelen en een proefschrift [Baker 2016, Cappel 2014, Champion 1992, Külcü Çakmak 2014, Prakash 2009, Souwer 2017b, St Clair 2006, Takci 2012]. Meestal betreft het casusbeschrijvingen. Een leerboek beschrijft dat cryoproteïnen, koudeagglutininen en erfelijke proteïne C- en S-deficiëntie niet geassocieerd zijn met chronische perniones [Goette 1990].

7 Medicatie en perniones

Als in de KNMP Kennisbank wordt gezocht naar wintertenen, pernio, perniones of perniosis als bijwerking, worden geen geneesmiddelen gevonden met deze bijwerking (www.kennisbank.knmp.nl, zoekdatum 24-04-17). Een casusbeschrijving noemt een ongebruikelijke bijwerking van sulindac die op perniones leek [Reinertsen 1981]. Drie artikelen beschrijven 4 casussen waarbij anti-TNF-alfa-monoclonaleantilichamen (infliximab) pernionesachtige erupties kregen [Devos 2003, Richez 2005, Sifuentes Giraldo 2012]. Twee hiervan worden omschreven als *chilblain lupus*, hetgeen doet vermoeden dat het daarbij gaat om bij SLE passende afwijkingen en niet om perniones (zie noot 11: Kenmerken van op perniones lijkende symptomen).

Van bètablokkers is in overzichtsartikelen beschreven dat zij perniones kunnen veroorzaken [Van der Meer 2003], maar specifiek onderzoek daarnaar is niet gevonden. In 2 Turkse hierboven beschreven reviews ontbreekt registratie van bètablokkergebruik [Külcü Çakmak 2014, Takci 2012]. In het Amerikaanse onderzoek gebruikte geen enkele patiënt bètablokkers [Cappel 2014].

Wel zijn 6 casussen beschreven waarbij patiënten na gebruik van bètablokkers 's winters koude pijnlijke voeten kregen, waarna zich meerdere kleine gebieden van huidnecrose van tenen of de voetzool ontwikkelden [Gokal 1979, Hoffbrand 1979, Rees 1979]. Bij 1 van die patiënten is beschreven dat de tenen rood verkleurd waren [Hoffbrand 1979]. De auteurs veronderstellen dat bètablokkers de kleine vaten beïnvloeden, maar onduidelijk is in hoeverre het beeld dat beschreven wordt gelijk is aan perniones.

Omdat infliximab weinig wordt gebruikt, sulindac niet op de Nederlandse markt beschikbaar is en het aantal beschreven casussen zo laag is, worden zij niet in de hoofdtekst genoemd.

Conclusie: Er is geen duidelijke conclusie te trekken over een etiologisch verband tussen medicatiegebruik en perniones.

Overwegingen: Bètablokkers kunnen perifere vaatproblematiek geven, maar onduidelijk is of het daarbij om perniones gaat. Bij een patiënt met perniones die bètablokkers gebruikt, moet worden overwogen of deze een bevorderende rol spelen. Daarnaast dient te worden overwogen of de afwijkingen die in eerste instantie geduid waren als perniones, niet een gevolg zijn van het bètablokkergebruik. In het geval van huiddefecten of bij twijfel dient afbouw en stoppen van de bètablokker te worden geadviseerd omdat de circulatie van de acra dan bedreigd kan zijn.

8 Beloop perniones

Onderzoek naar het spontane beloop van perniones is niet bekend. De leerboeken vermelden dat individuele laesies binnen 3 weken kunnen verdwijnen [Dowd 1986], maar dat in aanwezigheid van arteriële ziekte of verlengde blootstelling aan koude of frictie de laesies weken of zelfs maanden aanwezig kunnen zijn [Champion 1992]. Ook is beschreven dat perniones terug kan komen in een volgende periode met koud weer [Pramanik 2011]. Elke termijn als onderscheid tussen acute en chronische vormen is arbitrair. Daarom worden de termen acuut en chronisch niet gehanteerd [Goette 1990, Spittel 1980, Souwer 2017b]. De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie heeft geen richtlijn voor perniones.

9 Aanvullend histologisch onderzoek

Histopathologisch onderzoek bij perniones toont dermaal oedeem en lymfocytair perivasculaire en peri-eccriene infiltratie en necrotische keratinocyten. Sommigen beschouwen die afwijkingen als specifiek [Wall 1981], anderen betwijfelen dat [Parlette 2000, Takci 2012].

Een biopt onderscheidt ook niet altijd primaire van secundaire vormen van perniones, alhoewel er wel

verschillen kunnen zijn. Zo is de peri-eccriene verdeling van lymfocyten bij secundaire perniones als gevolg van een auto-immuunziekte afwezig, in tegenstelling tot bij primaire perniones waar deze meestal aanwezig is [Boada 2010, Cribier 2001].

Conclusie: de waarde van een biopt bij een typisch beeld van perniones is onduidelijk.

¹⁰ Differentiële diagnostiek

De differentieeldiagnostische overwegingen zijn op basis van consensus tot stand gekomen. De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie noemt als differentiële diagnose ook nog systemische sclerodermie, erytromelalgie en granuloma annulare en een lues. Deze ziekten worden in de literatuur niet beschreven als met perniones geassocieerde ziekten.

Systemische sclerodermie is een auto-immuunziekte die vaak optreedt op 30- tot 50-jarige leeftijd en vaker bij vrouwen. Meestal is het vroegste symptoom het raynaudfenomeen (alhoewel slechts ongeveer 1% van de patiënten met dit fenomeen sclerodermie ontwikkelt). Daarna kunnen symptomen op de huid (zoals harde plekken, teleangiëctasiën en ulcera) of op andere plaatsen in het lichaam optreden (slokdarm, longen).

Erytromelalgie is een door warmte geïnduceerde huidaandoening (gekenmerkt door aanvalsgewijze hevige brandende pijn, roodheid, warmte, en (soms) oedeem van de huid, vooral aan de onderbenen).

Granuloma annulare is een goedaardige aandoening zonder bekende oorzaak, die vaak spontaan verdwijnt na 1-2 jaren. Het begint meestal met een klein rood bobbeltje, vaak in de vorm van een ringetje of kringetje, dat langzamer groter wordt. Er is een zwelling van de huid, veroorzaakt door een ontsteking in het onderhuidse bindweefsel. Het breidt aan de randen uit terwijl het centrum alweer geneest. De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie heeft op haar website een patiëntfolder (zie www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Folder-Granuloma-annulare-28-04-2015.pdf).

Lues wordt ook wel ‘de grote imitator’ genoemd.

¹¹ Kenmerken van op perniones lijkende symptomen

In een onderzoek naar opeenvolgende patiënten in een dermatologische kliniek ouder dan 65 jaar met perniones ontstaan in het koudeseizoen die nooit eerder perniones hadden gehad en geen diagnose auto-immuunziekten of kanker hadden, werd bij 5 van de 7 patiënten een ziekte gevonden: myelodysplasie (2×), chronische myelomonocytische leukemie, coloncarcinoom, en sjögrensyndroom [Guadagni 2010].

In een prospectief onderzoek bij patiënten met primaire (i.e. perniones zonder ‘etiologische basis’, n = 44) en secundaire perniones (i.e. perniones met een onderliggende systeemziekte zoals bindweefselziekte, hyperviscositeitssyndroom of hepatitis B en/of C, n = 7) uit een Turkse dermatologische kliniek bleek dat het voortbestaan van perniones buiten het koudeseizoen, *photosensitivity* en hogere leeftijd gerelateerd waren aan het bestaan van een onderliggende aandoening [Takci 2012]. Voortbestaan van perniones buiten het koudeseizoen kwam voor bij 1 patiënt (2%) met primaire perniones en bij 4 van de 7 (57%) patiënten in de secundaire groep (p < 0,02). Van *photosensitivity* wordt alleen uitgelegd dat het een symptoom is van auto-immuunbindweefselziekten. Uit Nederlandstalige leerboeken is fotosensitiviteit bij SLE bekend: na blootstelling aan uv-licht ontwikkelen zich meer SLE-symptomen: aangenomen wordt dat met *photosensitivity* dit verschijnsel wordt bedoeld als teken van aanwezigheid van SLE. *Photosensitivity* kwam voor bij 6 patiënten (14%) met idiopathische perniones en bij 4 patiënten (57%) met secundaire perniones (p = 0,02). De gemiddelde leeftijd in de primaire-pernionesgroep was 22 jaar en in de secundaire-pernionesgroep 40 jaar (p < 0,01).

Conclusie: uit beperkt onderzoek blijkt het ontstaan van perniones op hogere leeftijd, het voortbestaan van perniones buiten het koudeseizoen en fotosensitiviteit (als teken van SLE) gerelateerd aan de aanwezigheid van een systeemziekte.

Overwegingen: alhoewel de bewijskracht van beide onderzoeken klein is, komen de bevindingen overeen met de literatuur waarin diagnostische criteria worden beschreven als reden om bij perniones een onderliggende aandoening te vermoeden, waaronder het proefschrift van Souwer [Souwer 2017b]. Het ontstaan of de aanwezigheid van perniones op oudere leeftijd valt echter buiten die criteria. De werkgroep besluit dit ook te noemen als reden om alert te zijn op een onderliggende aandoening bij perniones.

Als er huiddefecten bestaan, is er een ernstigere vorm van perniones. Dit komt niet vaak voor. De werkgroep veronderstelt dat dan de kans op een onderliggende oorzaak groter is en voegt dit criterium ook toe als reden om alert te zijn op een secundaire vorm van perniones.

Conclusie: wees alert op een onderliggende ziekte bij perniones bij een niet-klassiek beeld of beloop van perniones (zoals bij perniones buiten het koudeseizoen), het bestaan van klachten die wijzen op systeemziekten (zoals SLE), en indien perniones ontstaat op oudere leeftijd of bij het bestaan van huiddefecten.

¹² Vasculitis

De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie heeft op haar website een richtlijn en een patiëntfolder. (Zie www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Richtlijn-diagnostiek-kleinevatenvasculitis-2010.pdf)

¹³ Erythema nodosum

Erythema nodosum is een vertraagde overgevoeligheidsreactie op zeer diverse antigenen die vanzelf weer verdwijnt. De incidentie in Nederland wordt geschat op 500 patiënten per jaar, meestal vrouwen tussen de 15 en 40 jaar. Vaak wordt geen oorzaak gevonden. Bekende oorzaken zijn sarcoïdose, de ziekte van Crohn en infecties. Diverse andere intestinale ziekten, maligniteiten, bindweefselziekten en zwangerschap zijn ook geassocieerd met erythema nodosum. Kenmerkend zijn rode (later verkleurend tot meer blauw) warme en drukpijnlijke huidafwijkingen, vaak op de voorzijde van de onderbenen en meer subcutaan gelegen dan bij perniones. De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie heeft op haar website een patiëntfolder (zie www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Folder-Erythema-nodosum-23-08-2012.pdf).

¹⁴ Stoppen met roken

Hoewel er weinig bewijs is voor de relatie tussen roken en perniones (zie noot Roken en perniones) wordt het afraden van roken als advies genoemd in overzichtsartikelen en handboeken [Cappel 2014, Külçü Çakmak 2014, Spittell 1992]. De ratio is dat andere vasoconstrictieve prikkels dan de kou kunnen bijdragen aan het ontstaan of de heftigheid van perniones en daarom beter vermeden kunnen worden.

¹⁵ Corticosteroiden op de huid

Achtergrond

Inleiding: het gebruik van lokale corticosteroiden wordt in sommige overzichtsartikelen genoemd als behandeling van perniones.

Uitgangsvraag: is lokaal gebruik van corticosteroiden op de aangedane huid aan te bevelen bij wintertenen?

Cruciale uitkomstmaten: verdwijnen of vermindering van de klachten (arbitrair: vermindering van 2 punten op een 10-punts-VAS (visueel analoge schaal) lijkt klinisch relevant) en het niet optreden van nieuwe afwijkingen. Een systematisch literatuuronderzoek naar de effecten van medicamenten of andersoortige interventies bij perniones diende als uitgangspunt bij beantwoording van de uitgangsvraag. Daarbij is de specifiek gezocht naar de vergelijking tussen lokale corticosteroiden en placebo.

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

Er werd een RCT en een caseserie gevonden:

- de niet door de industrie gesponsorde cross-over-RCT met superioriteitsopzet onderzocht het effect van corticosteroidencrème versus placebocrème bij 34 opeenvolgende volwassen eerstelijns Patiënten met minstens 3 weken klachten en symptomen van wintertenen [Souwer 2017a]. Aanwezigheid van klachten in eerdere winters was niet vereist. In groep 1 (n = 19) werd gestart met 2 dd betamethasonvaleraatcrème 0,1% gedurende 6 weken gevolgd door 6 weken 2 dd placebocrème. In groep 2 (n = 15) werd gestart met 6 weken 2 dd placebocrème gevolgd door 6 weken 2 dd betamethasonvaleraatcrème 0,1%. Klachten werden voor start van therapie in ernst op een 100-punts-VAS gescoord als 26,80 (95%-BI 24,04 tot 29,57) en in mate van beperking op het functioneren op een 100-punts-VAS als 17,55 (95%-BI 14,90 tot 20,20);
- de caseserie beschreef het effect van lokaal fluocinolonacetonidecrème 0,025% onder occlusie bij 20 patiënten [Ganor 1983]. Dit in het Hebreeuws geschreven onderzoek is niet vertaald. Uit een beschrijving van dit onderzoek [Lagro-Janssen 2004] blijkt dat er 'verbetering' was van pijn alsook van eczeem, zwelling en verkleuring bij 14 van de 17 patiënten die terugkwamen voor controle. Ook de jeuk verdwijnt [Ganor 1983].

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van de RCT van Souwer is matig. Er is afgewaardeerd vanwege twijfel of de gebruikte cross-overonderzoeksupzet zinvol is bij een aandoening die tijdelijk kan zijn en sterk gerelateerd is aan de kou op het moment van aanvang (zie noot 8: beloop perniones). De kwaliteit van de caseserie van Ganor is zeer laag.

Effectiviteit

Uitkomstmaat (primair): verschil in klachten (pijn, jeuk) gescoord op een VAS (0-100) tussen de gemiddelde klachtscore in de corticosteroidengroepen (groep 1, periode 1 en groep 2, periode 2) en de gemiddelde klachtscore in de placebogroepen (groep 1, periode 2 en groep 2, periode 1) (= VOC).

Resultaten: de gemiddelde VOC na 6 weken betamethasoncrème was 9,10 mm (95%-BI: 5,31 tot 12,88 mm), de gemiddelde VOC na 6 weken placebo was 8,54 (95%-BI 4,75 tot 12,33). Dit resulteerde in een niet-klinisch relevant verschil in gemiddelde VOC van 0,56 mm in het voordeel van placebo (95%-BI: -2,88 tot 3,99 mm, p = 0,744).

Superioriteit van corticosteroiden op de huid boven placebo werd niet aangetoond.

Bijwerkingen: werden niet gevonden in de RCT en de caseserie. Een casus beschreef lichenoïde papels als bijwerkingen van lokale geïoniseerde corticosteroiden [Burry 1987].

Conclusies

Op basis van de RCT van Souwer is aannemelijk dat betamethasoncrème niet beter is dan placebo. De caseserie

beschrijft een positief effect van fluocinolonacetonidecrème.

Van bewijs naar aanbeveling

- De kwaliteit van de caserie is zo laag dat het de conclusie op basis van het onderzoek van Souwer niet beïnvloedt.
- Gebruik van lokale corticosteroïden voor perniones is offlabel. Aan de vuistregel dat het effect dan in onderzoek van goede kwaliteit moeten zijn aangetoond, wordt hier niet voldaan.
- Van langdurig gebruik van corticosteroïden, vooral van de hogere klassen, is bekend dat er lokale en systemische bijwerkingen optreden (zie de NHG-Standaard Eczeem).

Aanbeveling: schrijf geen corticosteroïden op de huid voor bij ongecompliceerde perniones.

¹⁶ Nifedipine

Achtergrond

Uitgangsvraag: is nifedipine (of een andere calciumantagonist) aan te bevelen bij chronische of acuut ontstane wintertenen?

Cruciale uitkomstmaten: verdwijnen van de klachten of vermindering van de klachten bij niet recent ontstane afwijkingen. De werkgroep lijkt een vermindering van 2 punten op een 10-punts-VAS klinisch relevant; dat is meer dan het verschil van 10 punten op een 100-punts-VAS die in het onderzoek van Souwer klinisch relevant wordt gevonden. Daarnaast is bij acuut ontstane afwijkingen het niet optreden van nieuwe afwijkingen een uitkomstmaat.

Een systematisch literatuuronderzoek naar de effecten van medicamenten of andersoortige interventies bij perniones diende als uitgangspunt bij beantwoording van de uitgangsvraag.

Resultaten

Er werden 3 RCT's gevonden. Observatieel onderzoek (n = 41) [Rustin 1989] en 4 casusbeschrijvingen [Baker 2016, Parlette 2000, Simon 2005] werden niet beoordeeld.

Beschrijving onderzoeken

Nifedipine versus placebo:

- cross-over-RCT zonder industriesponsoring met superioriteitsopzet onder 32 opeenvolgende volwassen eerstelijnspatiënten met minstens 3 weken klachten en symptomen van wintertenen [Souwer 2016]. Klachten werden voor start van therapie in ernst op een 100-punts-VAS gescoord als 24,92 (95%-BI 21,70 tot 28,13) en in mate van beperking op het functioneren op een 100-punts-VAS als 16,11 (95%-BI 13,09 tot 19,13). Aanwezigheid van klachten in eerdere winters was niet vereist. In groep 1 werd gestart met nifedipine retard 1 dd 30 mg gedurende 2 weken gevolgd door 4 weken nifedipine retard 2 dd 30 mg gevolgd door 6 weken placebo versus in groep 2 start met 6 weken placebo gevolgd door 2 weken nifedipine retard 1 dd 30 mg gevolgd door 4 weken nifedipine retard 2 dd 30 mg;
- RCT: cross-overopzet onder 10 volwassen tweedelijnspatiënten die in de voorgaande 3 jaren minimaal 5 maanden per jaar ernstige klachten van wintertenen hadden gehad, werden behandeld zodra de afwijkingen weer begonnen [Dowd 1986]. In groep 1 (n = 5) werd gestart met nifedipine 3 dd 20 mg retard gedurende 6 weken gevolgd door 6 weken placebo versus in groep 2 start met 6 weken placebo gevolgd door 6 weken 3 dd 20 mg retard.

Nifedipine versus diltiazem:

- RCT bij Indiase patiënten (de meerderheid soldaten) met perniones [Patra 2003]. Groep 1 (n = 12) kreeg 3 dd 60 mg diltiazem, groep 2 (n = 25) kreeg 2 dd 10 mg nifedipine dat na 3 dagen werd verhoogd tot 3 dd 10 mg tot verdwijnen van de aandoening, waarna 2 dd 20 mg nifedipine retard werd gegeven.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van de RCT van Souwer is laag. Er is afgewaardeerd vanwege 14% uitval in een onderzoeksopzet met een cross-overdesign (waar uitval zwaarder weegt dan in een RCT zonder cross-overopzet) en vanwege twijfel of de gebruikte cross-overonderzoeksopzet zinvol is bij een aandoening die niet chronisch is (bij een natuurlijk beloop waarbij de aandoening na enige tijd verdwijnt wordt de uitkomst na cross-over beïnvloed door het beloop).

De kwaliteit van de RCT van Dowd is zeer laag. Er was afwaardering vanwege onduidelijke verzegeling van toewijzing van interventie, blinding, niet rapporteren van alle uitkomsten, vroegtijdig stoppen bij 2 van de 10 patiënten, onnauwkeurigheid (slechts 10 patiënten en geen powerberekening; geen statistische berekening) en mogelijk indirectheid (tweedelijnspatiënten met een ernstiger vorm van perniones).

De kwaliteit van de RCT van Patra is zeer laag. Er was afwaardering vanwege onvoldoende zekerheid over verzegelen, toewijzen interventie en blinding en vanwege indirect bewijs (soldaten, uit India).

Het observationele onderzoek onder 10 patiënten wordt 2× afgewaardeerd vanwege het kleine aantal patiënten en het niet meten en relateren van het effect aan de buitentemperatuur. Het onderzoek onder 31 patiënten wordt afgewaardeerd vanwege het niet meten en relateren van het effect aan de buitentemperatuur.

Effectiviteit

- RCT Souwer:

Uitkomstmaat (primaar): verschil in klachten (pijn, jeuk) gescoord op een VAS (0-100) tussen de gemiddelde klachtscore in de nifedipinegroepen (groep 1, periode 1 en groep 2, periode 2) en de gemiddelde klachtscore in de placebogroepen (groep 1, periode 2 en groep 2, periode 1) (= VOC).

Resultaten: De gemiddelde VOC na 6 weken nifedipine was 11,44 mm (95%-BI: 6,12 tot 16,75 mm), de gemiddelde VOC na 6 weken placebo was 13,28 (95%-BI 7,96 tot 18,59). Dit resulteerde in een niet klinisch relevant verschil in gemiddelde VOC van 1,84 mm in het voordeel van nifedipine (95%-BI: -6,67 tot 2,99 mm; p = 0,44). Superioriteit van nifedipine boven placebo werd dus niet aangetoond.

Het valt op dat als alleen wordt gekeken naar het resultaat van de eerste 6 weken uit de cross-overtrial van Souwer (vanuit de gedachte dat de invloed van het tijdsbeloop bij een aandoening die mogelijk spontaan verdwijnt dan minder groot is) er een effect lijkt in het voordeel van nifedipine van ongeveer 6 punten op de VAS van 100 punten (zie tabel 2 in de publicatie). De onderzoeksopzet is echter niet ontworpen om op basis van die gegevens conclusies te trekken, en de power is te laag zodat hieraan geen harde conclusies kunnen worden afgeleid, bovendien is 6 punten nog steeds minder dan de 10 punten die in dit onderzoek als klinisch relevant effect is benoemd.

- RCT Dowd.

Uitkomstmaat: verdwijnen van de afwijkingen, de ernst van de klachten en optreden van nieuwe afwijkingen bij patiënten die minimaal 5 maanden klachten hadden gedurende minimaal 3 jaren.

Resultaten: de laesies verdwenen binnen 10 dagen bij 7 van de met nifedipine behandelde patiënten en bij geen van de met nifedipine behandelde patiënten traden nieuwe afwijking op.

Bij de 5 patiënten die begonnen met nifedipine, trad bij allen een relaps op binnen een week na start met placebo die bij 3 zo erg was dat de blinding werd verbroken en met nifedipine werd gestart, waarop 'symptomatische respons' optrad. Bij de overige 2 patiënten in deze groep en de 5 die initieel met placebo werden behandeld, ontwikkelden zich nieuwe laesies, waarbij nieuw ontstane laesies langzaam verdwenen 20-28 dagen na hun ontstaan.

Nifedipine verminderde pijn, branderigheid en irritatie, placebo niet. Irritatie verdween binnen 3-5 dagen bij nifedipine (20-25 dagen bij placebo) en pijn na 5 dagen bij nifedipine (25 dagen bij placebo).

- RCT Patra.

Uitkomstmaat: verandering van klachten beoordeeld op een 5-puntsschaal (erg goed, goed, voldoende, minimaal en geen).

Resultaten: in de met diltiazem behandelde groep verdween de aandoening compleet binnen 7 dagen bij 2 patiënten (17%), verbeterde de aandoening na 7 dagen bij 3 patiënten (25%) en trad geen verbetering na 7-10 dagen op bij 7 patiënten (58%), waarop deze vervolgens nifedipine kregen. In de met nifedipine behandelde groep was er op dag 7 'een goede klinische respons' bij 21 patiënten (87%) en op dag 21 bij alle 24 patiënten (100%).

Bijwerkingen

Souwer:

- de gemiddelde systolische bloeddruk na 6 weken behandeling in de nifedipinegroep was 134,1 en gemiddeld 13,1 mmHg lager dan na placebogebruik (95%-BI -24,1 tot -2,0, p = 0,02);
- de gemiddelde VAS-score (schaal 1-100) voor perifeer oedeem na 6 weken nifedipine was 12,1 en gemiddeld 9,6 mm hoger dan na placebogebruik (95%-BI 1,1 tot 18,1; p = 0,03);
- hoofdpijn en duizeligheid verschilde niet na 6 weken behandeling tussen beide groepen.

Dowd: tijdens behandeling met nifedipine werden milde duizeligheid, flushing en soms hoofdpijn ervaren, die slechts bij 1 patiënt dosisreductie tot 40 mg/dag vereiste, vanwege symptomatische hypotensie.

Patra: 1 patiënt viel uit in de nifedipinegroep vanwege duizeligheid en hypotensie.

Veelvoorkomende bijwerkingen (1-10%) van nifedipine zijn: hoofdpijn, (perifeer) oedeem, vasodilatatie, obstipatie en onwel voelen [KNMP 2017].

Conclusies

Op basis van de RCT van Souwer is onzeker of nifedipine effectiever is dan placebo. Op basis van de RCT van Dowd is het zeer onzeker of nifedipine effectiever is dan placebo. Het is zeer onduidelijk of nifedipine beter is dan diltiazem. Het gebruik van nifedipine en diltiazem geeft wel meer bijwerkingen dan placebo.

Van bewijs naar aanbeveling

- Een mogelijke verklaring voor het verschil in resultaten tussen de RCT's van Souwer en Dowd zou de ernst van de afwijking kunnen zijn: de tweedelijnspatiënten in de RCT van Dowd lijken ernstiger aangedaan dan de eerstelijnspatiënten in de RCT van Souwer die voor aanvang van de therapie laag scoren op de VAS'en voor ernst van de klacht en mate van beperking.
- Het onderzoek van Souwer weerspiegelt echter het beste de populatie in de eerste lijn en is van hogere kwaliteit dan het onderzoek van Dowd. Daarom is het onderzoek van Souwer belangrijker bij de aanbeveling dan het onderzoek van Dowd.

- Gebruik van nifedipine voor perniones is offlabel. Aan de eis dat het klinische effect dan in onderzoek van goede kwaliteit eenduidig moeten zijn aangetoond, wordt hier niet voldaan.

Aanbeveling: schrijf geen nifedipine of diltiazem voor bij ongecompliceerde perniones.

17 Vitamine D

Achtergrond: een pathofysiologisch verklarend mechanisme van vitamine D voor perniones is niet bekend. Het gebruik van vitamine D₃ i.m. in Nederland is vermoedelijk gebaseerd op een onderzoek uit 1944 [Broers 1944]. De bewijskracht daarvan is zeer klein, vanwege de summiere beschrijving. Sinds 2003 is de intramusculaire toedieningsvorm van vitamine D₃ uit de handel genomen.

Uitgangsvraag: is vitamine D₃ aan te bevelen bij wintertenen?

Cruciale uitkomstmaten: verdwijnen van de klachten of vermindering van de klachten (arbitrair: vermindering van 2 punten op een 10-punts-VAS lijkt klinisch relevant) of het niet optreden van nieuwe afwijkingen.

Een systematisch literatuuronderzoek naar de effecten van medicamenten of andersoortige interventies bij perniones diende als uitgangspunt bij beantwoording van de uitgangsvraag. Daarbij is de specifiek gezocht naar de vergelijking tussen vitamine D en placebo. Er werd 1 onderzoek gevonden.

Resultaten

In een niet door de industrie gesponsorde self-controlled randomised trial onder 37 opeenvolgende eerstelijnspatiënten van 16 jaar of ouder met minstens 3 weken klachten en symptomen van wintertenen werd 7 weken vitamine D vergeleken met 3 weken placebo [Souwer 2009]. De klachten bestonden bij de start van het onderzoek gemiddeld 6 weken. In groep 1 (n = 16) werd gestart met placebocapsules oraal gedurende 3 weken (meetmoment placebo), gevolgd door 4 weken 1 dd vitamine 2000 IU D₃-capsules oraal (meetmoment D₃, 4 weken). In groep 2 (n = 17) werd 7 weken 1 dd vitamine 2000 IU D₃-capsules oraal gegeven (meetmoment D₃, 4 weken en 7 weken).

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van dit onderzoek is erg laag. Er is afgewaardeerd omdat in de gebruikte onderzoeksopzet de vergeleken periodes van placebo- en vitamine D₃-gebruik verschillen in duur en samenstelling van patiëntengroep (geen RCT) en vanwege een klein aantal patiënten (waarbij ook 4 van de 37 patiënten uitvielen).

Effectiviteit

De uitkomstmaten waren vermindering in ernst van klachten (de hoogste score voor jeuk of pijn werd gebruikt) gescoord op een VAS (0-100 mm), gecorrigeerd voor buitentemperatuur en voor baselinerandering en vermindering in beperking op een VAS (0-100 mm) gecorrigeerd voor buitentemperatuur en voor baselinerandering.

Resultaten.

De ongecorrigeerde en gecorrigeerde gemiddelde vermindering in ernst van klachten was op de verschillende meetmomenten:

- meetmoment placebo (n = 16): n = 6 (38%) n = 3 (19%)
- meetmoment D₃, 4 weken (n = 33): n = 11 (33%) n = 3 (9%)
- meetmoment D₃, 7 weken (n = 17): n = 8 (47%) n = 3 (18%)

De ongecorrigeerde en gecorrigeerde gemiddelde beperking door de klachten was op de verschillende meetmomenten:

- meetmoment placebo (n = 16): n = 3 (19%) n = 3 (6%)
- meetmoment D₃, 4 weken (n = 33): n = 15 (45%) n = 3 (18%)
- meetmoment D₃, 7 weken (n = 17): n = 6 (35%) n = 3 (6%)

De gecorrigeerde vermindering in ernst van klachten verschilde niet tussen placebo na 3 weken (19%) en vitamine D na 7 weken (18%). Evenmin verschilde de beperking in klachten tussen placebo na 3 weken (6%) en vitamine D na 7 weken (6%). Een statistische berekening is niet vermeld.

Bijwerkingen: over bijwerkingen is niets gerapporteerd.

Conclusie: vitamine D₃ is niet beter dan placebo (bewijskracht onzeker).

Van bewijs naar aanbeveling

- Gebruik van vitamine D voor perniones is offlabel. Aan de eis dat in dat geval het effect moet zijn aangetoond in onderzoek van goede kwaliteit, wordt hier niet voldaan.

Aanbeveling: schrijf geen vitamine D voor bij ongecompliceerde perniones.

18 Pentoxifylline

Achtergrond: pentoxifylline is geregistreerd voor behandeling van ernstige claudicatio intermittens. Het heeft bloedviscositeit verlagende eigenschappen en voorkomt plaatjesaggregatie.

Resultaten

Er is een RCT gevonden waarin het effect van pentoxifylline werd vergeleken met placebo [Al-Sudany 2016].

Een RCT waarin pentoxifylline werd vergeleken met oraal prednisolon plus lokaal clobetasol, is niet beoordeeld [Noaimi 2008].

Beschrijving onderzoeken

In een niet door de industrie gesponsorde RCT (n = 110) gedurende 4 opeenvolgende winters kregen Iraakse tweedelijns patiënten ouder dan 15 jaar (n = 118, 8 uitvallers) met perniones 3 dd 400 mg pentoxifylline of placebo. Beide groepen kregen het advies om kou te vermijden en beschermende kleding te dragen. Het resultaat werd beschreven in 4 klassen (G0: verslechtering of geen resultaat tot G3: erg goede respons met > 80% reductie van de grootte van de laesies).

Kwaliteit van bewijs

De manier van randomiseren en blinderen is niet beschreven, en er is twijfel of de het alleen chronische klachten van perniones betreft en of patiëntenpopulatie vergelijkbaar is met de Nederlandse eerstelijns populatie, zodat driemaal wordt afgewaardeerd.

Effectiviteit

Na 1, 2 en 3 week was de beste respons (G3) significant beter in de pentoxifyllinegroep (n = 55): respectievelijk 10 versus 2 (p = 0,0148), 31 versus 6 (p = 0,0000004) en 40 versus 11 (p = 0,0000000). Nieuwe laesies ontwikkelden zich bij niemand in de pentoxifyllinegroep, maar wel in de placebogroep bij 3 patiënten in de 1e week en 2 in de 2e week. Bijwerkingen werd niet gerapporteerd.

Conclusie: er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat pentoxifylline effectief is bij perniones.

Aanvullende overwegingen

- Al-Sudany stelt dat pentoxifylline de lastige bijwerkingen van nifedipine mist en daarom boven nifedipine de voorkeur zou kunnen hebben. Het Informatorium Medicamentorum vermeldt een aantal bijwerkingen (overgevoeligheid inclusief anafylaxie, trombopenie, aplastische anemie, hermorragie, bronchospasmen, agitatie, duizelig, hoofdpijn en aseptische meningitis), slaapstoornissen, hartritmestoornis, tachycardie, angina pectoris, maar zonder frequentie, zodat niet goed bekend is welke bijwerkingen relatief vaak kunnen optreden. De registratietekst van pentoxifylline meldt dat bijwerkingen met de beschikbare gegevens niet kunnen worden bepaald.
- Pentoxifylline is gecontra-indiceerd bij hypotensie, ernstige vaatstoornissen (omdat tijdelijke ernstige bloeddruk daling met angina pectoris mogelijk is) leverfunctiestoornis en bloedingen. Voorzichtigheid is geboden bij hartritmestoornissen, myocardinfarct en verminderde nierfunctie.
- Pentoxifylline is niet geregistreerd voor behandeling van wintertenen en 1 RCT van zeer lage kwaliteit is onvoldoende om over te gaan tot een gebruiksadvies.

Aanbeveling: schrijf geen pentoxifylline voor bij ongecompliceerde perniones.

¹⁹ Overige behandelingen

Vele geneesmiddelen of andere therapieën zijn geprobeerd om perniones te behandelen. Het onderzoek is meestal van zeer lage kwaliteit en de middelen zijn vaak niet geregistreerd voor behandeling van perniones.

Diverse middelen

Calcium i.v of vitamine K i.v. [Fitzgerald 1980], monochloorbenzol (10%) in spiritus ketonatus dilutus [Van Walsum 1928] en urtinatrin-II-injecties (een combinatie van coffeïne, procaïne en mierenzuur; niet in Nederland verkrijgbaar) [Renes 1943], een combinatie van thyrocalcitonine en hemodilutie [Vayssairat 1992] zijn niet geregistreerd voor behandeling van wintertenen en de casuïstische aard van de evidence is onvoldoende om deze middelen te adviseren.

Capsicumcrème 0,075% en warmtesmeermiddelen (zoals Midalgan of Perskindol)

De website www.huidziekten.nl vermeldt het gebruik van deze lokale middelen die de huiddoorbloeding verbeteren. De middelen zijn niet geregistreerd voor perniones. Er is geen onderzoek bekend naar het effect van deze middelen. Bovendien treedt bij cutaan gebruik van capsicumcrème gedurende 20 min een branderig gevoel op, gevolgd door erytheem van 1-2 uur. De branderigheid verdwijnt meestal binnen 1-2 weken [KNMP 2017].

Conclusie: effectiviteitsonderzoek ontbreekt en de mogelijke bijwerkingen lijken net zo lastig als de kwaal.

Aanbeveling: schrijf geen capsicumcrème of warmtesmeermiddelen voor bij perniones.

Lokaal nitroglycerine is een directe vaatverwijder en is in Nederland niet verkrijgbaar als zalf. Een casusbeschrijving [Verma 2013] en een kleine prospectieve tweedelijns patiëntserie [Verma 2015] vormen onvoldoende bewijs om dit middel te adviseren.

Hydroxychloroquine is een immuun-modulerend middel en is niet geregistreerd voor perniones. Het middel heeft vervelende bijwerkingen. Slechts een partiële verbetering bij een minderheid van de behandelde patiënten met secundaire perniones is beschreven in een zeer klein retrospectief onderzoek (n = 5) en een literatuurreview (n = 51) [Yang 2010]. De huisarts behandelt deze onderliggende aandoeningen niet, zodat dit middel geen plaats heeft in de eerste lijn.

Thymoxamine is een alfa-adrenerge blokker met perifeer vaatverwijdend effect en is in Nederland niet verkrijgbaar.

In een eerstelijns cross-over-RCT tijdens een milde winter bij 33 patiënten met perniones (0 milde vorm, 25 matig ernstig vorm en 7 ernstige vorm) werd 2 weken thymoxamine vergeleken met placebo, waarna zonder wash-outperiode de middelen werden gewisseld [Jaffe 1980]. Randomisatie is niet duidelijk beschreven. De

onderzoekers sloten 5 patiënten uit (4 placebo en 1 thymoxamine) omdat voor de start van medicatiegebruik alle klachten verdwenen en in het geheel niet meer terugkwamen. Verder bleek dat een vergelijkbaar aantal patiënten in beide groepen na 1 week medicatiegebruik geen enkel symptoom meer had en na cross-over bleef dat zo, zodat geen zinvolle vergelijking kon worden gemaakt op basis van cross-overopzet. De uitkomst werd daarom geanalyseerd in termen van wel/geen succes. Drie patiënten stopten vanwege bijwerkingen en werden geclassificeerd als ‘geen succes’. Van de 28 patiënten op thymoxamine hadden er 13 succes en 15 geen succes. Een positief effect van thymoxamine werd niet aangetoond.

Iontoforese

De handen of voeten worden in een bakje met water of vochtige sponzen gezet waar een zwakke stroom doorheen wordt geleid. De behandeling wordt bij hyperhidrose geadviseerd. In een klein, niet gecontroleerd onderzoek bij vrouwen met perniones die niet reageerden op orale therapie, of orale therapie niet tolereerden (n = 16), verdwenen de klachten na iontoforese (op dag 1, 2, 4, 8 en 15) volledig bij 9 patiënten en was er een verbetering bij 4 [Bilancini 1998]. Er viel 1 patiënt uit en 2 patiënten tolereerden de behandeling niet. Voor zover bekend is het onderzoek nooit herhaald. De onderzoeksopzet (geen RCT, klein aantal) en het gebrek aan herhaling van de resultaten maken dat de bewijskracht te laag is om iontoforese te adviseren.

Uv-fototherapie

In een RCT kregen 9 Engelse vrouwen die in de voorgaande jaren gewoonlijk perniones op handen en/of voeten hadden gehad in oktober driemaal per week een UVB-bestraling of placebobestraling gedurende 2 weken op de linker of rechter lichaamshelft [Langtry 1989]. Er werd apart gerandomiseerd tussen tenen en vingers als de patiënt op beide lichaamsdelen perniones had. Controle was 1, 2 en 3 maanden na behandeling. De resultaten werden weergegeven op een 5-puntsschaal (0 = geen afwijking, 4 = ulcus).

Van de patiënten hadden er 3 geen perniones bij het begin van de behandeling en gedurende de follow up. Er hadden 3 perniones voordat de behandeling begon (ernst 1-2), maar deze verdween na 1-2 maanden zowel met UVB als met placebostraling. De overige 3 patiënten (1 zonder perniones aan het begin en 2 met perniones graad 1) verergerde de perniones zowel met UVB als met placebostraling. De onderzoeksopzet was zorgvuldig, maar blindering bleek voor de beoordelaar onmogelijk vanwege bruining van het met UVB bestraalde lichaamsdeel.

Conclusie: De onderzoekers concluderen dat de resultaten van dit onderzoek het gebruik van UVB-bestraling ter voorkoming van perniones niet onderbouwen.

Overwegingen: omdat 5 van de 9 patiënten reeds perniones hadden voorafgaand aan de bestraling, betreft het onderzoek naar het profylactische effect slechts 4 patiënten. Daarvan ontwikkelden 2 geen perniones (op zowel het met UVB als met placebo bestraalde lichaamsdeel), 1 patiënt ontwikkelde aan beide tenen een zeer lichte vorm (graad 0,5 na 3 maanden), bij de 2e ontwikkelde zich op zowel tenen als vingers perniones (graad 3 na 3 maanden) zowel op de met UVB bestraalde als de met placebo bestraalde helft. Het profylactische effect van UVB-bestraling is dan nog steeds dat UVB-bestraling of placebo geen verschil maakt, maar de aantallen patiënten zijn zo klein dat de bewijskracht laag is. UVB-bestraling is carcinogeen.

Aanbeveling: adviseer geen UVB-straling als profylactische behandeling bij perniones.

20 Offlabelgebruik van geneesmiddelen bij perniones

Offlabel voorschrijven is verantwoord als dat voor de patiënt op dat moment de best denkbare behandeling is. Offlabel voorschrijven kan zo voortvloeien uit de professionele verantwoordelijkheid en de wettelijke verplichting van de arts om een patiënt een optimale, persoonsgerichte behandeling te geven. Offlabel voorschrijven is daarom onder voorwaarden toegestaan.

Artikel 68 lid 1 van de Geneesmiddelenwet stelt: ‘Het buiten de door het College geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen is alleen geoorloofd indien daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen of standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelend arts en apotheker noodzakelijk.’ Als een arts offlabel voorschrijft, heeft hij de wettelijke plicht om de patiënt daarover te informeren. Het advies is om de informed consent te vermelden in het dossier. Dit wordt ook wel een verzwaarde informatieplicht genoemd. Zie voor meer informatie en wettelijke kaders het NHG-Standpunt Offlabel voorschrijven in de huisartsenpraktijk uit 2018 dat te vinden is op de NHG-website

(www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/18-02uit-stol_nhg-standpunt_off_label_gebruik.pdf).

Bij ernstige gevallen van perniones die niet reageren op conservatieve behandeling, kan er aanleiding zijn om toch offlabelbehandeling met een geneesmiddel te overwegen. Dan rechtvaardigt de ernst van de klachten een proefbehandeling, ook omdat er enige onzekerheid is over het geheel ontbreken van effect van geneesmiddelen. In een commentaarronde onder dermatologen bleek dat er geen overeenstemming was over het nut van geneesmiddelen en bleek dat in ernstige gevallen soms ook een behandeling met geneesmiddelen werd gestart, waarbij de keus van geneesmiddelen niet verschilde van die in de eerste lijn. De dermatologen die wel geneesmiddelen gebruikten, noemden calciumantagonisten, dermatocorticosteroiden en pentoxifylline. Dit zijn allemaal geneesmiddelen waarmee de huisarts ook ervaring heeft.

Op basis van het beschikbare onderzoek is er geen voorkeur uit te spreken over een van de in noot 16 tot en met 19 genoemde geneesmiddelen. In dat geval kan de comorbiditeit van de patiënt, de ervaring van de arts met het

geneesmiddel of de bijwerkingen van het geneesmiddel daarvan de keuze bepalen.

Conclusie: overweeg alleen in uitzonderingssituaties bij patiënten met ernstige klachten van perniones een proefbehandeling voor beperkte tijd met een van de in noot 16 tot en met 19 genoemde middelen, alleen indien er geen contra-indicaties voor die middelen bestaan.

Literatuur

Bij verwijzingen naar NHG-producten zie www.nhg.org.

Al-Sudany NK. Treatment of primary perniosis with oral pentoxifylline (a double-blind placebo-controlled randomized therapeutic trial). *Dermatol Ther* 2016;29:263-8.

Baker JS, Miranpuri S. Perniosis a case report with literature review. *J Am Podiatr Med Assoc* 2016;106:138-40.

Bilancini S, Lucchi M, Tucci S. Perniosi acuta, una nuova opzione terapeutica: la iontoforesi. *Minerva Cardioangiol* 1998;46:399-400.

Boada A, Bielsa I, Fernandez-Figueras MT, Ferrandiz C. Perniosis: clinical and histopathological analysis. *Am J Dermatopathol* 2010;32:19-23.

Broers JH. De behandeling van perniones met vitamine D3 in groote dosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1944;88:759.

Burry JN. Adverse effects of topical fluorinated corticosteroid agents on chilblains. *Med J Aust* 1987;146:451-2.

Cappel JA, Wetter DA. Clinical characteristics, etiologic associations, laboratory findings, treatment, and proposal of diagnostic criteria of pernio (chilblains) in a series of 104 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2011. *Mayo Clin Proc* 2014;89:207-15.

Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. *Textbook of dermatology*, 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: p. 777-1560.

Cribier B, Djeridi N, Peltre B, Grosshans E. A histologic and immunohistochemical study of chilblains. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:924-9.

Devos SA, Van Den Bossche N, De Vos M, Naeyaert JM. Adverse skin reactions to anti-tnf-alpha monoclonal antibody therapy. *Dermatology* 2003;206:388-90.

Dowd PM, Rustin MH, Lanigan S. Nifedipine in the treatment of chilblains. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:923-4.

Fitzgerald KJ. Cure for chilblains. *Med J Aust* 1980;1:676.

Ganor S. Corticosteroid therapy for pernio. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:136.

Goette DK. Chilblains (perniosis). *J Am Acad Dermatol* 1990;23:257-62.

Gokal R, Dornan TL, Ledingham JG. Peripheral skin necrosis complicating beta-blockage. *Br Med J* 1979;1:721-2.

Guadagni M, Nazzari G. Acute perniosis in elderly people: a predictive sign of systemic disease? *Acta Derm Venereol* 2010;90:544-5.

Hoffbrand BI. Peripheral skin necrosis complicating beta-blockade. *Br Med J* 1979;1:1082.

Jaffe GV, Grimshaw JJ. Thymoxamine for Raynaud's disease and chilblains. *Br J Clin Pract* 1980;34:343-6.

-
- KNMP. Informatorium medicamentorum (2017). Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2017.
- Külcü Çakmak S, Gönül M, Oğuz ID, Yayla D, Gül Ü, Köse K. Demographical, laboratory and associated findings in patients with perniosis. *J European Acad Dermatol Venereol* 2014;28:891-4.
- Lagro-Janssen ALM, Souwer IH. De behandeling van perniones. *Huisarts Wet* 2004;47:561-4.
- Langtry JA, Diffey BL. A double-blind study of ultraviolet phototherapy in the prophylaxis of chilblains. *Acta Derm Venereol* 1989;69:320-2.
- Morioka N, Tsuchida T, Ueda Y, Ishibashi Y. [evaluation of the past history of chilblain in cases of systemic lupus erythematosus (sle) and its similar diseases]. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi* 1991;101:615-22.
- Noaimi AA, Fadheel BM. Treatment of perniosis with oral pentoxifylline in comparison with oral prednisolone plus topical clobetasol ointment in Iraqi patients. *Saudi Med J* 2008;29:1762-4.
- Parlette EC, Parlette HL, 3rd. Erythrocyanotic discoloration of the toes. *Cutis* 2000;65:223-4, 6.
- Patra AK, Das AL, Ramadasan P. Diltiazem vs. nifedipine in chilblains: a clinical trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:209-11.
- Prakash S, Weisman MH. Idiopathic chilblains. *Am J Med* 2009;122:1152-5.
- Pramanik T, Jha AK, Ghimire A. A retrospective study of cases presenting with chilblains (perniosis) in out patient department of dermatology, Nepal Medical College and Teaching Hospital (NMCTH). *Nepal Med Coll J* 2011;13:190-2.
- Rees PJ. Peripheral skin necrosis complicating beta-blockade. *Br Med J* 1979;1:955.
- Reinertsen JL. Unusual pernio-like reaction to sulindac. *Arthritis Rheum* 1981;24:1215.
- Renes RC. Behandeling van perniones met urtinatrin II. *Ned Tijdschr Geneesk* 1943;84:1634-7.
- Richez C, Dumoulin C, Schaefferbeke T. Infliximab induced chilblain lupus in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:760-1.
- Rustin MH, Newton JA, Smith NP, Dowd PM. The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double-blind placebo-controlled randomized study and a long-term open trial. *Br J Dermatol* 1989;120:267-75.
- Sifuentes Giraldo WA, Ahijon Lana M, Garcia Villanueva MJ, Gonzalez Garcia C, Vazquez Diaz M. Chilblain lupus induced by TNF-alpha antagonists: a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2012;31:563-8.
- Simon TD, Soep JB, Hollister JR. Pernio in pediatrics. *Pediatrics* 2005;116:e472-5.
- Souwer IH, Lagro-Janssen AL. Perniones. Winterhanden, winterbenen en 'winterdijen'. *Huisarts Wet* 2004;12: 594-6.
- Souwer IH, Lagro-Janssen AL. Vitamin D3 is not effective in the treatment of chronic chilblains. *Int J Clin Pract* 2009;63:282-6.
- Souwer IH, Bor JH, Smits P, Lagro-Janssen AL. Nifedipine vs placebo for treatment of chronic chilblains: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2016;14:453-9.

Souwer IH, Bor JH, Smits P, Lagro-Janssen AL. Assessing the effectiveness of topical betamethasone to treat chronic chilblains: a randomised clinical trial in primary care. *Br J Gen Pract* 2017a;67:e187-e93.

Souwer IH. Chilblains in general practice. Dissertation, Nijmegen: Radboudumc, 2017b.

Spittel JA, Jr. Vascular syndromes related to environmental temperature. In: Juergens JL, Spittel JA, Fairburn NJ II, editors. *Peripheral vascular diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Spittell JA, Jr., Spittell PC. Chronic pernio: Another cause of blue toes. *Int Angiol* 1992;11:46-50.

St Clair NE, Kim CC, Semrin G, Woodward AL, Liang MG, Glickman JN, et al. Celiac disease presenting with chilblains in an adolescent girl. *Pediatr Dermatol* 2006;23:451-4.

Takci Z, Vahaboglu G, Eksioglu H. Epidemiological patterns of perniosis, and its association with systemic disorder. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:844-9.

Van Everdingen JJE, Van den Eerenbeemt AMM, Klazinga NS, Pols J. *Pinkhof geneeskundig woordenboek*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2016.

Van der Meer V, De Jong-Potjer LC, Eekhof JAH, Knuistingh Neven A. Fenomeen van Raynaud en wintertenen. *Huisarts Wet* 2003;46:778-81.

Van Walsum GC. Het monochloorbenzol als geneesmiddel tegen perniones. *Ned Tijdschr Geneesk* 1928;72:6054.

Vayssairat M. Les engelures. *J Mal Vasc* 1992;17:229-31.

Verma P. Topical nitroglycerine in perniosis/chilblains. *Skinmed* 2015;13:176-7.

Verma P, Singal A, Yadav P. Perniosis in an infant treated with topical nitroglycerine. *Pediatr Dermatol* 2013;30:623-4.

Wall LM, Smith NP. Perniosis: a histopathological review. *Clin Exp Dermatol* 1981;6:263-71.

Yang X, Perez OA, English JC, 3rd. Successful treatment of perniosis with hydroxychloroquine. *J Drugs Dermatol* 2010;9:1242-6.