

Superficiel tromboflebitis

Ætiologi, diagnose og behandling

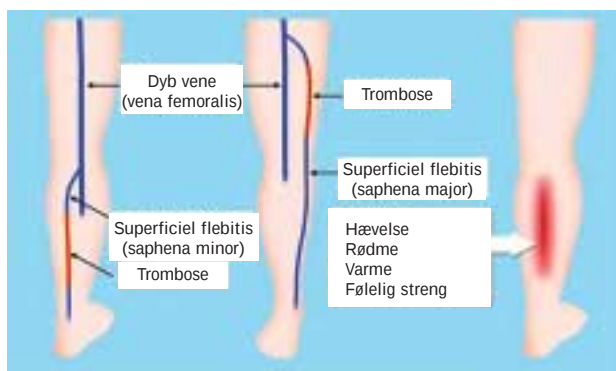
Overlæge Hans Kræmmer Nielsen &
ledende overlæge Steen Elkjær Husted

Regionshospitalet Brøndstrup, Medicinsk Afdeling,
Trombosecentret, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk-kardiologisk Afdeling

Superficiel tromboflebitis (ST) er relativt hyppig og anses for at være en godartet lidelse, der ofte ses i forbindelse med varicer [1]. Epidemiologien er dårligt belyst. Ud fra amerikanske vurderinger er incidensen pr. år ca. en af 2.000 [2] stigende med alderen [1], og i en schweizisk undersøgelse blev der fundet en prævalens på 3-11% [3]. Ved systematiske objektive undersøgelser med ultralydskanning og lungeskintigrafi finder man hyppigt samtidig forekomst af dyb venøs trombose (DVT) og lungeemboli (LE). I en række studier søger man nu at afklare ST's naturhistorie og den optimale behandling herfor [4].

Ætiologi og risikofaktorer

Varicer er en meget hyppig årsag til ST. Hos 4-59% af patienterne med varicer vil der udvikles ST [3], og ca. 70% af alle patienter med ST har varicer [2]. Patienternes gennemsnitsalder er 60 år, gennemsnitsalderen er lavere for kvinder, der udgør 55-70% af alle tilfælde, end for mænd. Der findes en lang række risikofaktorer, som også ses ved DVT og LE. De dominerende er: brug af p-piller og hormonsubstitution, graviditet, cancer, trombofili, tidligere DVT, lange flyture, langvarig immobilisation, nylig kirurgi eller traume. Der forekommer sjældnere ST ved autoimmune lidelser [2, 5].



Figur 1. Superficiel tromboflebitis.

Lokalisation

ST er i 90% af tilfældene lokaliseret til underekstremiteterne. Hos 60-80% er saphena magna og hos 10-20% saphena parva lokalisationen for ST. Sjældnere er overekstremiteterne sæde for ST, og disse tilfælde er oftest en følge efter brug af et intra-venøst kateter [2].

Naturhistorie

Ved ST ses der relativt ofte samtidig DVT og LE, men foreliggende undersøgelser har givet meget divergerende resultater. Samtidig DVT er ved systematiske ultralydundersøgelser fundet hos 2,6-65,6% [1]. Den store variation kan skyldes forskellige diagnostiske metoder, forskellige ST-typer, forskellige risikogrupper og forskelligt studiedesign [5]. I en undersøgelse med 53 patienter med DVT og ST blev der fundet sammenhæng mellem den dybe og den superficielle trombe hos 75,5%, men det er uklart, om det var en progression af ST til DVT eller omvendt [3]. Symptomatisk LE ses hos 0,5-4%, men som ved DVT findes der ved systematisk lungeskintigrafi asymptomatiske LE-tilfælde hos 33% [2].

Man har kun i få studier undersøgt det spontane forløb af ST [2]. I et retrospektivt studie med 263 patienter med ultralydverificeret ST blev der i 11,4% af tilfældene fundet progression over 6,3 dage til DVT, hvoraf ca. 90% udgik fra saphna magna over knæet [3].

I to prospektive studier blev der fundet progression over tre måneder hos hhv. 4,5% og 7,7% [1]. Prædiktive faktorer for progression er interval mellem symptomdebut og diagnose, tidligere DVT, mandligt køn og svær kronisk venøs insufficiens. Trombeudbredelse til tæt på den sapheno-femorale eller den sapheno-popliteale forbindelse anses for at være prædiktiv, men det er ikke undersøgt i et prospektivt studie [1].

Mortaliteten over tre måneder var kun 0-1% mod ca. 5% ved DVT [4].

Diagnose

De kliniske manifestationer som en rød, hævet, varm og øm streng i en overfladisk vene vil ofte sikre en hurtig diagnose (Figur 1). Man anbefaler dog at supplere med ultralydundersøgelse for at fastlægge trombens udbredelse og for at afklare, om de dybe vener er inddraget. Desuden vil der kunne udelukkes differentialdiagnoser som cellulitis, erytema nodosum og lymfangitis [5].

Den negative prædiktive værdi af D-dimer for ST er ikke undersøgt [6].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Undersøgelser

Undersøgelse for trombofili er indiceret ved de idiopatiske tilfælde, hvor der ikke er varicer og ved recidivtilfælde samt migrerende ST, hvor det også anbefales at screene for malign sygdom og systemlidelse [6]. Trombofiliforekomst øger risikoen for recidiv og progression til DVT og LE [2, 7].

Behandlingsforslag

Som følge af manglende større, randomiserede studier er den optimale behandling af ST fortsat omdiskuteret.

Følgende behandlingsprincipper har været foreslået: 1) elimination – om muligt – af trombosedisponerende faktorer såsom p-piller, varicer og intravenøst kateter, 2) smertestillende og antiinflammatorisk behandling enten systemisk eller lokalt, 3) graderet kompressionsstrømpe (klasse 2-3) og aktiv mobilisation og 4) behandling med antikoagulerende stoffer.

I en nyligt publiceret Cochrane-rapport blev der registreret i alt 56 studier, men 32 studier blev ekskluderet som følge af uacceptable design. Fireogtyve studier med 2.469 patienter indgik i analysen. I syv studier blev anvendt lokal behandling, i tre studier kirurgi, i ti studier lavmolekylært heparin (LMH), i fem studier NSAID og i otte studier forskellige andre stoffer givet oralt, intramuskulært eller intravenøst. Graderet kompressionsstrømpe blev anvendt af de fleste af de patienter, der var inkluderet i studierne, men det var ikke altid præciseret [4].

Imidlertid er flere studier relativt små og har en høj heterogenitet med forskellig ST-lokalisation og ætiologi. I de fleste studier er saphena magna flebitis inkluderet.

Generelt kan det konkluderes fra Cochrane-rapporten [3], at LMH administreret i mindst ti dage reducerer udbredelsen af ST med færre tilfælde af DVT og LE end placebo gør.

LMH givet subkutant versus lokalbehandling med bl.a. nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID)-gel og heparinoider giver samme symptomlindring, men lokal behandling er uden effekt på progressionsstendensen. I et mindre randomiseret studie med 100 patienter kunne man med I-125-fibrinogentest registrere hurtigere tromboseregression med heparinoid end med placebo, men i et lignende klinisk randomiseret placebokontrolleret studie med 68 patienter kunne der ikke registreres signifikant effekt af heparinoid eller NSAID-gel [4].

NSAID givet over 8-10 dage reducerer ST-udbredelsen og reducerer smerterne mere end placebo, men er uden effekt på risikoen for DVT og LE-komplicationer.

Ved kirurgisk safenofemoral afbrydelse er der en tendens til færre ST-recidiver end ved LMH givet i terapeutisk dosis i 30 dage, men omvendt var der en tendens til flere LE-tilfælde i kirurgigruppen. Undersøgelsen er for lille til, at der kunne opnås signifikans. Ligeledes er der i kontrollerede studier fundet færre recidiver efter trombektomi eller varicestripning. Generelt kunne det dog konkluderes, at den medicinske behandling formentlig er den mest omkostningseffektive.

Faktaboks

Superficiel tromboflebitis (ST) er en hyppig lidelse, der i ca. 70% af tilfældene ses hos patienter med varicer

Hos 2,6-65,6% af patienterne forekommer der samtidig dyb venøs trombose, hos 0,5-4% forekommer der lungeemboli, og hos 4,5-7,7% forekommer der over tre måneder progression til de dybe vener. Mortaliteten over tre måneder er 0-1%

Ved manglende varicer, recidiv eller migrerende ST-tilfælde anbefales udredning for trombofili, malign sygdom og systemsygdom

Diagnosen stilles ud fra klinisk undersøgelse og ultralyd-undersøgelse, som skal afklare udbredelse, og om der er progression til de dybe vener

Behandlingen er kontroversiel. Graderede støttestrømper anbefales, men værdien heraf er ikke undersøgt. Optimal antikoagulationsbehandling anses for at være lavmolekylært heparin i vægtbaseret terapeutisk dosis i 10-30 dage. Lokal behandling eller behandling med nonsteroid antiinflammatoriske stoffer har symptomatisk effekt men ingen virkning på progressionsrisikoen. Igangværende randomiserede, klinisk kontrollerede studier skal afklare den optimale dosis og behandlingsvarighed

Oral antikoagulationsbehandling er anvendt i et enkelt studie, hvor man fandt en insignifikant reduceret DVT-udvikling og recidiv i den behandlede gruppe i forhold til en kontrolgruppe. I studier med andre medikamenter som epinephrine, hydroxyethylrutosider, oxyphenbutazon og oral heparansulfat er der registreret symptomlindring, men en effekt på ST-udbredelse og DVT-udvikling blev ikke registreret.

Dosis og varighed

Ufraktioneret heparin (UFH) i terapeutisk dosis er sammenlignet med profylaktisk dosis i et pilotstudie med 60 patienter [8]. Behandlingsvarigheden var 30 dage, og efter en observationstid på seks måneder blev der fundet signifikant færre tilfælde af DVT-udvikling i højdosisgruppen [8]. I et nyere lignende studie med 164 patienter blev der anvendt høj- og lavdosis LMH i 30 dage. Lige efter behandlingens afslutning blev der fundet færre recidiver i gruppen, der havde fået terapeutisk dosis, men efter tre måneder var forskellen borte [9]. Behandlingsvarigheden er ikke afklaret i et kontrolleret studie, men antal recidiver i de første tre måneder synes at være uafhængigt af, om behandlingen har varet ti eller 30 dage.

Konklusion

Det kan konkluderes, at ST er en hyppig lidelse, der hos ca. 10% kan udvikle sig til DVT og LE. Udredning med ultralyd er

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

vigtig for at afklare udbredelsen af ST og forekomst af DVT. Den optimale behandling kan ikke fastlægges ud fra de foreliggende kontrollerede studier. Graduerede kompressionsstrømper klasse 2-3 anvendes oftest, men værdien heraf er ikke undersøgt. UFH eller LMH givet subkutant er fundet effektiv i flere placebokontrollerede studier, og terapeutisk dosis synes at være optimal. Men studierne er små med divergerende resultater. Der findes ingen sikker forskel på langtids-effekten efter ti eller 30 dages behandling, men ved større udbredelse til tæt på den safeno-femorale eller safeno-popliteale overgang er der foreslået 4-6 ugers behandling med LMH. Kirurgisk behandling anbefales kun ved kontraindikation for AK-behandling. Variceoperation vil være indiceret som profylakse.

Evidensen for de foreliggende behandlingsregimener ved ST er imidlertid mangelfuld, og vi må afvente resultater fra igangværende og planlagte randomiserede studier med dalteparin givet i syv dage vs. ibuprofen, parnaparin i to doser givet i ti og 30 dage, samt fondaparinux i 45 dage vs. placebo [10], før mere evidensbaserede anbefalinger kan gives.

Korrespondance: Hans Kræmmer Nielsen, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Brødstrup, DK-8740 Brødstrup. E-mail: hans@ctav.dk

Antaget: 1. februar 2008

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Marchiori A, Mosena L, Prandoni P. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:737-43.
2. Decousus H, Epinat M, Guillet K et al. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Opin Pulm Med* 2003;9:393-7.
3. Leon L, Giannoukas AD, Dodd D et al. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:10-7.
4. Di Nisio M, Wickers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004982.
5. Decousus H, Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *J Thromb Haemost* 2005;3:1149-51.
6. Cesarone MR, Belcaro G, Agus G et al. Management of superficial vein thrombosis and thrombophlebitis: status and expert opinion document. *Angiology* 2007;58(suppl 1):7-15.
7. Marcucci R, Ciuti G, Poli D et al. Thrombophilia is frequent in superficial vein thrombosis and is associated with recurrence. *J Thromb Haemost* 2007;5(suppl 1):PT 520.
8. Prandoni P, Tormene D, Pesavento R. Vesalio Investigators Group. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:1152-7.
9. Marchiori A, Verlato F, Sabbion P et al. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. *Haematologica*. 2002;87:523-7.
10. Decousus H, Leizorovicz A, Prandoni P. Fondaparinux in the treatment of symptomatic isolated superficial thrombophlebitis (ST): The CALISTO TRIAL. *J Thromb Haemost* 2007;5(suppl 1):PS 677.

Lægemiddelstyrelsen**Tilskud til lægemidler**

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 2. juni 2008 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

(M-03-BX-01) Baklofen »2care4« tabletter*, 2care4 ApS
(A-02-BC-01) Omeprazol »Bluefish« kapsler*, Bluefish Pharmaceuticals
(G-04-BD-11) Toviaz depottabletter, Pfizer ApS
(N-05-AH-03) Zyprexa Velotab smeltetabletter*, Abacus Medicine ApS

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 2. juni 2008.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.