

Diagnostik og behandling af superficiel venøs trombose

Jan Nybo¹, Mads Nybo² & Anne-Mette Hvas¹



STATUSARTIKEL

1) Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital
2) Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V01180014

Superficiel venøs trombose (SVT) er den term, som i dag anvendes til beskrivelse af tilstanden med inflammation og trombose i en superficiel vene [1]. Denne betegnelse dækker – og erstatter – tidligere betegnelser som superficiel flebitis, superficiel tromboflebitis, septisk tromboflebitis og infusionstromboflebitis [1]. SVT er karakteriseret ved ømhed, induration, hævelse og rødme i området med den afficerede vene ledsaget af trombose, som ofte vil kunne palperes som en hård øm strengdannelse ved venen [2, 3]. SVT kan afficere alle superficielle vener, men det drejer sig som oftest om de større vener i underekstremiteterne, vena saphena magna og parva [4, 5], som er vist i oversigtsform i **Figur 1**.

SVT er en relativt hyppig tilstand med en prævalens på 3-11% i den europæiske befolkning [2, 3]. Gennemsnitsalderen ved debut er 60 år med en overhyppighed blandt kvinder [2-4]. Det potentielt farlige ved SVT er, at tilstanden kan progredierte til eller være kompliceret med trombose i de dybe vener og lungeemboli [6]. En metaanalyse viste, at der hos patienter med SVT blev fundet samtidig dyb venøs trombose (DVT) hos 18% og lungeemboli hos knap 7% [7]. Derudover viste et stort registerstudie, at 3,4% udviklede DVT eller lungeemboli inden for tre måneder efter SVT, og at patienterne fem år efter SVT havde 3-6 gange højere risiko for venøs tromboembolisk sygdom end baggrundsbefolkningen [8]. Dertil kommer, at der er sammenfald mellem de risikofaktorer, der bidrager til hhv. SVT og DVT [4, 9]. Det er derfor blevet anført, at vi ikke længere bør skelne mellem SVT og DVT [10]. Formålet med denne artikel er at opsummere risikofaktorer for og diagnostik af SVT samt diskutere behandling af SVT på baggrund

af den litteratur, som er tilkommet inden for de seneste år.

RISIKOFAKTORER FOR UDVIKLING AF SUPERFICIEL VENØS TROMBOSE

SVT i underekstremiteternes vener er forbundet med risikofaktorer, som også kendes fra trombose i underekstremiteternes dybe vener (**Tabel 1**) [4, 9]. Dog udgør varikøse vener en større risikofaktor ved SVT end ved DVT, da de findes i op til 90% af tilfældene med SVT [4, 6].

Der er ingen konsensus om, hvorvidt patienter med SVT skal trombofiliudredes. Hereditær trombofili er fundet med høj prævalens hos patienter, som havde SVT og ikke havde nogle forudgående risikofaktorer [11-13], og hos patienter med recidiverende SVT [14, 15]. På baggrund af den sparsomme litteratur er der ikke indikation for uselekeret at udrede patienter med SVT for trombofili. Det kan overvejes at udrede for hereditær trombofili hos patienter, som har SVT og ikke har nogle forudgående risikofaktorer, eller patienter med recidiverende SVT. Det skal dog bemærkes, at der for nuværende ikke er data, der understøtter ændret behandling på grund af trombofili [16].

Patogenesen ved SVT i overekstremiteternes vener er oftest en anden end i underekstremiteternes vener, da den er forbundet med perifere katetre eller intravenøs infusion og skyldes en kombination af endotel-skade og venestase [9].

DIAGNOSTIK AF SUPERFICIEL VENØS TROMBOSE

Der er i dag ikke en diagnostisk guldstandard for SVT [17], og det kan være vanskeligt at differentiere SVT fra andre tilstande, f.eks. dermatologiske lidelser. Det kan derfor være nødvendigt at supplere med ultralydskanning, også for at afgøre, om der skulle være progression til de dybe vener [18, 19]. I **Tabel 2** er angivet de situationer, hvor ultralydskanning kan anbefales [20, 21]. Hos patienter uden varicer kan det dog være klinisk vanskeligt at konstatere SVT, der er mindre end 5 cm. Ved SVT i underekstremiteterne anbefaler nogle bilateral ultralydskanning [17], men ved diagnostik af DVT er der ikke fundet evidens for, at det er omkostningseffektivt [22]. Det synes på den baggrund heller ikke at være indiceret ved SVT.

Der er ikke fundet tilstrækkelig evidens for anven-

HØVEDBUDSKABER

- ▶ Superficiel venøs trombose (SVT) afficerer oftest varikøse vener i underekstremiteterne.
- ▶ Behandling gives for at lindre lokale symptomer og forebygge progression til dyb venøs trombose eller lungeemboli.
- ▶ Antikoagulationsbehandling anbefales til udvalgte tilfælde af SVT i underekstremiteterne.
- ▶ Behandling af SVT andre steder end i underekstremiteterne er ikke tilstrækkeligt undersøgt.

TABEL 1

Risikofaktorer for udvikling af superficiel venøs trombose [4, 9].

Underekstremiteterne

Varicer

Alder > 75 år

BMI > 30 kg/m²

Aktiv cancer

Tidligere tromboembolisk sygdom

Graviditet

P-piller eller anden østrogensubstitution

Immobilisering: traume, kirurgi, hospitalisering, langvarig rejse

Overekstremiteterne

Centralt venekateter

Intravenøs infusion

Venflon

TABEL 2

Situationer, hvor det anbefales at supplere med ultralydskanning ved klinisk mistanke om superficiel venøs trombose (SVT) [20, 21].

SVT ≥ 5 cm

SVT uden samtidige varicer

SVT lokaliseret < 5 cm fra den sapheno-femorale eller sapheno-popliteale overgang

Hurtigt recidiv af SVT

Migrerende eller progredierende SVT

delse af Wells' scorer, Constans' scorer eller måling af fibrin D-dimer-niveau i forbindelse med SVT-udredning eller -diagnostik [17], hvorfor dette kun anbefales ved mistanke om DVT.

BEHANDLING AF SUPERFICIEL VENØS TROMBOSE

Beskedent trombosebyrde

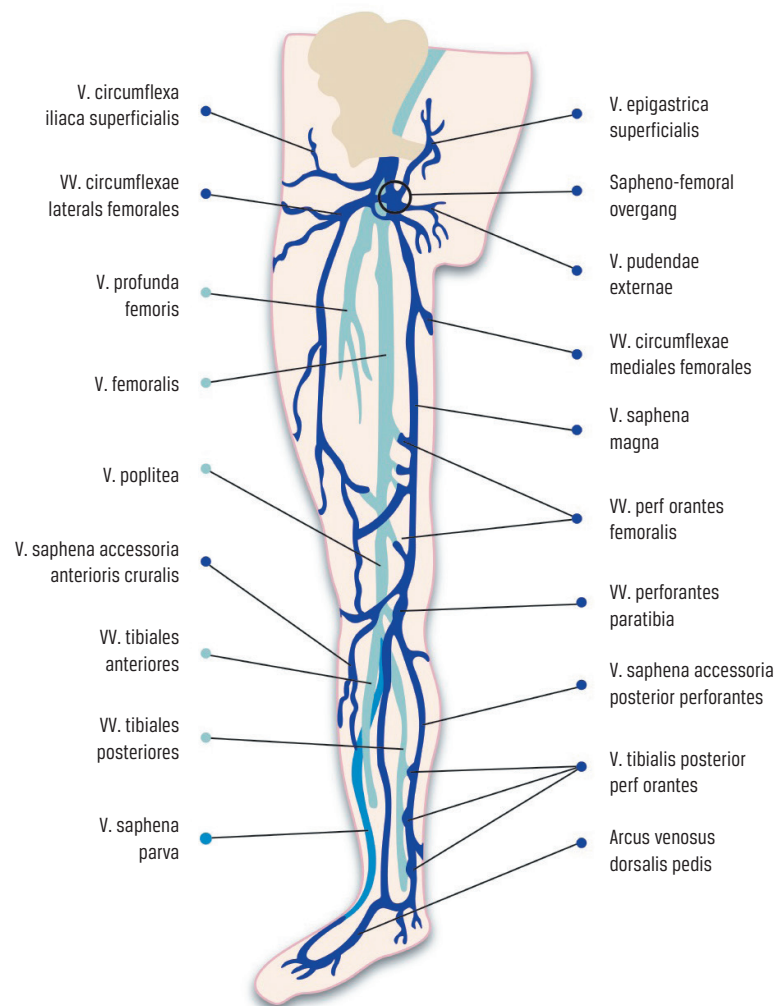
Hvis SVT har begrænset udbredelse (< 5 cm) og er i sikker afstand (> 3 cm) fra den sapheno-femorale overgang, skal der behandles symptomatisk lokalt eller oralt med nonsteroid antiinflammatoriske midler i 8-12 dage [17, 23]. Derudover tilrådes mobilisering. Der er ikke indikation for anvendelse af antibiotika, medmindre der er påvist infektion.

Intermediær trombosebyrde og højrisiko-superficiel venøs trombose

Hvad angår behandling af mere udbredt SVT er der publiceret flere randomiserede studier til undersøgelse af effekt og sikkerhed ved antikoagulationsbehandling. I 2003 blev der publiceret et mindre pilotstudie med 427 patienter med SVT [24]. Patienterne blev randomiseret til forskellige doser lavmolekylært heparin (LMH) og placebo i 8-12 dage med opfølgning efter 30 dage

FIGUR 1

Vener på underekstremiteterne. Mørkeblå: superficielle vener med vena saphena parva lidt lysere, da den løber mere posterior. Lyseblå: dybe vener.



[24]. Resultaterne af studiet indikerede, at LMH nedsatte risikoen for progression af SVT til DVT, idet der blev fundet mindre progression til DVT ved behandlingsophør, men efter 30 dage var der ikke forskel på grupperne [24]. Dette kan skyldes studiets relativt lave styrke. I et andet mindre, randomiseret studie med 164 patienter blev der ikke fundet forskel på effekten af behandling med LMH i terapeutisk dosering versus profylaktisk dosering efter 30 dages behandling af SVT [25].

Der er siden 2010 publiceret flere randomiserede studier, hvor man har undersøgt, om antikoagulationsbehandling er effektiv og sikker til at forebygge progression af SVT til DVT og/eller lungeemboli. *Decousus et al* inkluderede 3.002 patienter med SVT uden kendte forudgående risikofaktorer i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie [5]. Patienterne blev randomiseret til 45 dages behandling med sub-

kutan injektion af fondaparinux 2,5 mg × 1 dagligt med afsluttende opfølgning efter 77 dage. Overordnet var behandling med fondaparinux mere effektiv end placebo og medførte ikke flere bivirkninger [5]. I behandlingsgruppen sås dog forværring af SVT hos 0,3% (versus 3,6% i placebogruppen), udvikling til DVT eller lungeemboli hos 0,3% (mod 1,5% i placebogruppen) samt recidiv af SVT hos 0,5% (versus 1,7% i placebogruppen) [5]. Et par år senere publicerede *Cosmi et al* et randomiseret studie med 664 patienter med under-ekstremitets-SVT uden forudgående kendte risikofaktorer [26]. Studiet viste, at en intermediær dosis LMH i 30 dage var en LMH-profylaksedosis i 30 dage eller LMH intermediær dosis i ti dage overlegen mht. at forebygge udvikling af DVT og/eller lungeemboli hos 664 patienter [26]. Der var i studiet en opfølgingsperiode på i alt 90 dage. I denne periode sås der komplikationer som DVT eller forværring af SVT hos 8,7% af patienterne i gruppen, som fik intermediær dosis LMH i 30 dage (mod hhv. 14,3% og 22,6% i de to andre grupper). Disse studier tyder således på, at selvom der vises bedre effekt ved behandling, ses der både recidiv og forværring hos en mindre gruppe patienter under og efter ophørt behandling.

I 2017 blev der publiceret et åbent randomiseret *non-inferiority*-studie, hvor man inkluderede patienter, der havde SVT og forudgående risikofaktorer (ældre end 65 år, mand, tidligere SVT, DVT eller lungeemboli, aktiv eller tidligere cancer, autoimmun sygdom og involvering af nonvarikøse vener) [27]. I alt 472 patienter blev randomiseret til 45 dages behandling med tablet rivaroxaban 10 mg dagligt eller subkutan injektion af fondaparinux 2,5 mg dagligt. Studiet viste, at der

ikke var signifikant forskel på effekten af rivaroxaban og fondaparinux hos denne gruppe patienter [27]. I løbet af de i alt 90 dages opfølgningstid fik 3% i rivaroxaban-gruppen DVT (mod 1% i fondaparinuxgruppen), mens recidiv af SVT forekom hos 4% i rivaroxaban-gruppen og hos 5% i fondaparinuxgruppen. Dette studie tyder således også på, at behandlingen ikke beskytter fuldstændigt mod forværring eller recidiv efter ophørt behandling. Der pågår p.t. et stort studie, hvori man forventes at afklare klinisk praksis vedrørende diagnostik, forløb, komplikationer og behandling af SVT [28].

Anvendelse af kompressionsstrømper indgår ikke som en del af SVT-behandlingen i internationale guidelines [16, 29], og et randomiseret studie viste ikke effekt af anvendelse af kompressionsstrømper til behandling af SVT [30]. Foreløbig må det således siges, at kompressionsstrømper ikke indgår som en obligatorisk del af SVT-behandlingen, men det betragtes ej heller som kontraindiceret.

På baggrund af ovenstående litteratur er der i **Figur 2** skitseret en behandlingsalgoritme. Det skal tilføjes, at flere forfattere anbefaler behandling som ved DVT, hvis SVT er mindre end 3 cm fra den sapheno-femorale overgang [17, 20].

KONKLUSION

SVT afficerer oftest varikøse underekstremitets vener. På grund af risikoen for komplikation med eller progression til DVT og/eller lungeemboli er det vigtigt at udføre fyldestgørende diagnostik. Det anbefales dog ikke at trombofiliudrede disse patienter. Medmindre der er ingen eller beskedent trombosebyrde, anbefales det at anvende antikoagulationsbehandling i 45 dage (injektion af fondaparinux 2,5 mg × 1 dagligt eller tablet rivaroxaban 10 mg × 1 dagligt) eller i 30 dage (LMH, intermediær dosis) for at forebygge progression til DVT og/eller lungeemboli, som potentielt kan blive fatalt.

SUMMARY

Jan Nybo, Mads Nybo & Anne-Mette Hvas:

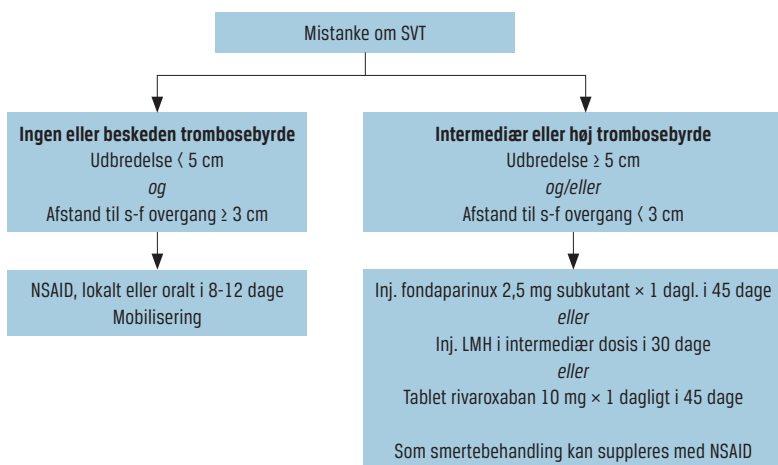
Diagnostic work-up and treatment of superficial vein thrombosis

Ugeskr Læger 2018;180:V01180014

This review summarises the current knowledge of risk factors, diagnostic work-up, and treatment of superficial vein thrombosis (SVT). SVT most often affects varicose superficial veins of the lower extremity. The diagnosis is based on clinical signs and may be supplemented by duplex ultrasound. The treatment of SVT aims at relieving symptoms and preventing progression into the deep vein system. Recent studies indicate benefit of anticoagulant therapy in selected cases of SVT.

FIGUR 2

Behandlingsalgoritme for superficiel venøs trombose.



LMH = lavmolekylært heparin; NSAID = nonsteroid antiinflammatoriske midler; s-f = sapheno-femoral; SVT = superficiel venøs trombose.

KORRESPONDANCE: Anne-Mette Hvas. E-mail: am.hvas@dadnet.dk

ANTAGET: 12. april

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. august 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Cosmi B. Superficial vein thrombosis: new perspectives and observations from recent clinical trials. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017;15:32-5.
- Leon L, Giannoukas AD, Dodd D et al. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:10-7.
- Decousus H, Epinat M, Guillot K et al. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:393-7.
- Decousus H, Quere I, Presles E et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010;152:218-24.
- Decousus H, Prandoni P, Mismetti P et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-32.
- Frappe P, Buchmuller-Cordier A, Bertolotti L et al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost* 2014;12:831-8.
- Di Minno MN, Ambrosino P, Ambrosini F et al. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016;14:964-72.
- Cannegieter SC, Horvath-Puho E, Schmidt M et al. Risk of venous and arterial thrombotic events in patients diagnosed with superficial vein thrombosis: a nationwide cohort study. *Blood* 2015;125:229-35.
- Maki DG, Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. *Ann Intern Med* 1991;114:845-54.
- Kitchens CS. How I treat superficial venous thrombosis. *Blood* 2011;117:39-44.
- Milio G, Siragusa S, Mina C et al. Superficial venous thrombosis: prevalence of common genetic risk factors and their role on spreading to deep veins. *Thromb Res* 2008;123:194-9.
- Milio G, Siragusa S, Malato A et al. Superficial venous thrombosis: role of inherited deficiency of natural anticoagulants in extension to deep veins. *Int Angiol* 2009;28:298-302.
- de Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M et al. Superficial vein thrombosis of lower limbs: influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. *Thromb Haemost* 1998;80:239-41.
- Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:742-8.
- de Godoy JM, Braille DM. Protein S deficiency in repetitive superficial thrombophlebitis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9:61-2.
- Tait C, Baglin T, Watson H et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol* 2012;159:28-38.
- Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2015;13:1175-83.
- Lutter KS, Kerr TM, Roedersheimer LR et al. Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning. *Surgery* 1991;110:42-6.
- Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL et al. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1996;24:745-9.
- Scott G, Mahdi AJ, Alikhan R. Superficial vein thrombosis: a current approach to management. *Br J Haematol* 2015;168:639-45.
- Baggen VJ, Chung K, Koole K et al. Association of varicosities and concomitant deep venous thrombosis in patients with superficial venous thrombosis, a systematic review. *Eur J Gen Pract* 2015;21:70-6.
- Le Gal G, Robert-Ebadi H, Carrier M et al. Is it useful to also image the asymptomatic leg in patients with suspected deep vein thrombosis? *J Thromb Haemost* 2015;13:563-6.
- Decousus H, Bertolotti L, Frappe P. Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? *J Thromb Haemost* 2015;13(suppl 1):S230-S237.
- Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;163:1657-63.
- Prandoni P, Tormene D et al, 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.
- Cosmi B, Filippini M, Tonti D et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost* 2012;10:1026-35.
- Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomized, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e105-e113.
- Bauersachs R, Gerlach HE, Heinken A et al. Rationale, design, and methodology of the observational INSIGHTS-SVT study on the current state of care and outcomes of patients with superficial vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017;5:553-560.e1.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(suppl 2):e419S-e496S.
- Boehler K, Kittler H, Stolkovich S et al. Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:465-71.