

Behandeling van tromboflebitis

Geert-Jan Geersing

Tromboflebitis is een lastige aandoening. Vaak wordt de diagnose à vue gesteld en soms daarna nog echografisch bevestigd, maar dan begint de onzekerheid. Vooral de keuze om al dan niet anticoagulantia voor te schrijven is lastig, en zo ja welke en voor hoelang.

De diagnose tromboflebitis vergroot het risico op trombotische complicaties. Dat stelt de huisarts voor een lastige keuze: is het noodzakelijk om anticoagulantia voor te schrijven, en zo ja welke en voor hoelang? In deze beschouwing wordt de schaarse literatuur over deze onderschatte aandoening behandeld en een behandeladvies gegeven.

INCIDENTIE EN RISICO'S VAN TROMBOFLEBITIS

Tromboflebitis, ook wel aderontsteking of oppervlakkige veneuze trombose genoemd, is zichtbaar als een pijnlijke, warme, rode streng, vaak in het been. De incidentie in de Nederlandse huisartsenpraktijk is 1,31 (95%-BI 1,25 tot 1,37) per 1000 patiënten per jaar en loopt op met de leeftijd.¹ In een normpraktijk zullen jaarlijks dus twee tot vier patiënten de diagnose krijgen, afhankelijk van de leeftijdsopbouw van de praktijk. De incidentie van tromboflebitis is ongeveer even hoog als die van diepe veneuze trombose (DVT) of longembolie.

Tromboflebitis is zonder twijfel geassocieerd met een verhoogd risico op vooral DVT. Een mooie illustratie hiervan levert een groot Deens cohortonderzoek waarin 10.973 personen met de diagnose tromboflebitis werden vergeleken met een controlegroep van 515.067 personen uit de algemene bevolking. Het risico op DVT bleek in de eerste drie maanden na de diagnose verhoogd (hazardratio 71,4; 95%-BI 60,2 tot 84,7).² Een kleiner onderzoek in de Nederlandse huisartsenpraktijk rapporteerde in de eerste zes maanden na de diagnose tromboflebitis een oddsratio van 10,2 (95%-BI 2,0 tot 51,6) voor de kans op DVT.³ Beide zijn dit relatieve risico's, het absolute risico is laag. In een recent onderzoek in huisartsenpraktijken in de regio Utrecht bleek de aandoening bij 83 van de 2008 patiënten met tromboflebitis (4,1%; 95%-BI 3,3% tot 5,1%) gedurende de drie maanden follow-up te zijn uitgebreid naar een DVT of longembolie.¹ Bij de meesten ontstond de DVT al in de eerste weken. In de NHG-Standaard wordt, terecht, aangegeven dat dit risico op doorgroei van het trombus het grootste is bij lokalisatie in de hoofdstam van de vena saphena magna, of als deze in de buurt komt van de cross naar het diepere systeem (lies of knieholte).



Bij elke behandeling met anticoagulantia past een afweging tussen het risico op trombose en het risico op een bloeding. Foto: Shutterstock

ONDERZOEK NAAR BEHANDELINGEN TROMBOFLEBITIS

In een Cochrane-review is recentelijk gezocht naar gerandomiseerd onderzoek naar behandelingen voor tromboflebitis.⁴ De reviewers vonden wereldwijd, sinds de jaren zeventig, 33 gerandomiseerde onderzoeken met in totaal 7296 patiënten (ter vergelijking: alleen al in Nederland krijgen jaarlijks meer dan 15.000 patiënten de diagnose). De meeste onderzoeken waren klein en van matige kwaliteit, en waren niet uitgevoerd in de huisartsenpraktijk. Bovendien hadden ze als inclusie-criterium een echografisch bevestigde tromboflebitis van minimaal 5 cm, wat de generaliseerbaarheid naar de huisartsenpraktijk belemmert.

Fondaparinux

Fondaparinux is een subcutaan toegediende pentasacharide die gebruikt kan worden ter preventie van veneuze tromboembolie bij volwassenen. De eerdergenoemde Cochrane-review werd gedomineerd door één groot onderzoek waarin 3002 patiënten gerandomiseerd werden naar fondaparinux 2,5 mg 1 dd (n = 1502) of placebo (n = 1500) gedurende 45 dagen.⁵ Het gecombineerde eindpunt (sterfte, symptomatische DVT of longembolie, doorgroei van de trombus of terugkerende tromboflebitis) trad op bij 13 deelnemers (0,9%) in de fondaparinuxarm versus 88 deelnemers (5,9%) in de placebo-arm (relatief risico 0,15; 95%-BI 0,08 tot 0,26).

Tabel

Risicofactoren die kunnen meewegen om patiënten met een geïsoleerde tromboflebitis te verwijzen dan wel te behandelen met anticoagulantia

Laag risico*	Geen laag risico†	Risico‡
Tromboflebitis in varix Uitgelokte tromboflebitis na infuusbehandeling	Mannelijk geslacht Verleden van DVT of longembolie Eerder tromboflebitis gehad Trombofilie bij patiënt of familie Locatie dicht bij lies of knieholte [cross naar diepere systeem]	Maligniteit Zwangerschap of puerperium

* Op basis van observationeel onderzoek is het risico op doorgroei van de trombus bij deze patiënten zeer gering.¹⁰⁻¹² Afwachtend beleid lijkt gerechtvaardigd.

† Het relatieve risico op doorgroei van de trombus lijkt sterker verhoogd bij deze patiëntkenmerken, maar blijft in absolute zin gering. In overleg met de patiënt kan gekozen worden voor anticoagulantia.

‡ Bij een maligniteit is het risico op [snelle] doorgroei van een trombus mogelijk verhoogd en kunnen anticoagulantia interfereren met de oncologische behandeling. Zwangerschap of puerperium zijn van invloed op de behandelindicatie en het risico op complicaties. Overleg met een deskundige is aan te bevelen.

Een kleiner, maar recenter open-labelonderzoek met een vergelijkbaar gecombineerd eindpunt vergeleek fondaparinux 2,5 mg 1 dd met het direct werkende orale anticoagulans rivaroxaban (10 mg 1 dd) gedurende 45 dagen. In de rivaroxabanarm trad het eindpunt op bij 7 van de 211 patiënten (3,3%), in de fondaparinuxarm bij 4 van de 224 patiënten (1,8%) (hazardratio 1,9; 95%-BI 0,6 tot 6,4).⁶ De onderzoekers concludeerden dat rivaroxaban niet inferieur is aan fondaparinux, maar de groepsgrootte was eigenlijk te klein voor een robuuste uitspraak en er was een trend zichtbaar dat rivaroxaban juist minder effectief was dan fondaparinux.

Als tot behandeling besloten wordt, heeft fondaparinux subcutaan momenteel de voorkeur

Laagmoleculairgewichtheparine

In de NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie is rivaroxaban nog niet beoordeeld bij de behandeling van tromboflebitis en is het advies laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) te overwegen. Het beschikbare bewijs voor de effectiviteit van LMWH is echter zwakker dan dat voor fondaparinux (dat wel een heparine is, maar een ander aangrijpingspunt heeft dan een LMWH).²

Eén van de belangrijkste onderzoeken naar het effect van LMWH is de STENOX-trial.⁸ Dit gerandomiseerde onderzoek uit 2003 vergeleek bij in totaal 427 patiënten vier verschillende behandelstrategieën: de LMWH enoxaparine subcutaan in profylactische dosering (4000 IE 1 dd) of in therapeutische dosering (150 IE/kg 1 dd), de NSAID tenoxicam en placebo. Alle patiënten werden acht tot twaalf dagen behandeld, waarna bij iedereen een echo van het been gemaakt werd. Het primaire eindpunt was (al dan niet symptomatische) DVT tussen dag 8 en dag 12 op deze echo,

secundair werd gekeken naar de combinatie van DVT en/of doorgroei van de tromboflebitis. Omdat het onderzoek vroegtijdig gestaakt moest worden vanwege te trage inclusie, was een uitspraak over het primaire eindpunt niet mogelijk, maar het secundaire eindpunt trad minder vaak op in beide enoxaparinegroepen én in de NSAID-groep dan in de placebogroep: respectievelijk 8,3, 6,9, 14,9 en 30,6%. Dit kwam vooral doordat tromboflebitis minder vaak optrad en niet door minder DVT.

Het Farmacotherapeutisch Kompas beschouwt behandeling van tromboflebitis met enoxaparine als off-labelgebruik. De NHG-Standaard stelt enoxaparine op theoretische gronden gelijk aan fondaparinux, maar geeft de voorkeur aan enoxaparine omdat huisartsen meer ervaring met dit middel zouden hebben.

OPTIMALE BEHANDELING TROMBOFLEBITIS

Er is geen sluitend bewijs voor de optimale behandeling van tromboflebitis. Het bewijs dat er is, wordt gedomineerd door één, door de farmaceut gesponsord maar overigens goed uitgevoerd onderzoek.⁵ Het geldt niet voor de niet-geselecteerde patiëntenpopulatie in de huisartsenpraktijk bij wie de diagno-

DE KERN

- De diagnose 'tromboflebitis' wordt in een normpraktijk jaarlijks bij twee tot vier patiënten gesteld.
- Tromboflebitis verhoogt het risico op diepe veneuze trombose [absolute risico in de huisartsenpraktijk circa 5% in de eerste weken na de diagnose].
- Het weinige onderzoek naar behandelingen die dit risico kunnen verkleinen, heeft nauwelijks betrekking op de huisartsenpraktijk.
- Er zijn aanwijzingen uit onderzoek dat fondaparinux het risico op diepe veneuze trombose verkleint bij een echografisch bevestigde tromboflebitis ≥ 5 cm.

se niet echografisch bevestigd is. Bovendien moet de huisarts bij elke behandeling met anticoagulantia een afweging maken tussen het risico op trombose en het risico op een bloeding.

Risicofactoren

Het is niet bekend welke patiëntkenmerken het risico op een trombose voorspellen, en al helemaal niet voor de niet-geselecteerde patiëntenpopulatie in de huisartsenpraktijk. Het NHG geeft in de standaard op pragmatische gronden advies behandeling te starten bij fors grotere tromboflebitiden. Arbitrair wordt daarbij de grens van 5 cm aangehouden, bij voorkeur dan echografisch bevestigd. Deze grens is 'enkel' gebaseerd op het feit dat deze lengte een inclusiecriteria was bij het beperkte aantal gerandomiseerde onderzoeken naar de effectiviteit van antistolling, niet omdat uit onderzoek blijkt dat de lengte op zichzelf een risicofactor is voor progressie van de tromboflebitis. Bij de behandeling van tromboflebitis moeten we dus vooral afgaan op *expert opinion*. In de [tabel] geef ik aan welke aspecten volgens mij belangrijk zijn.

Zin en onzin van aanvullend onderzoek

De eerste stap bij een patiënt met een tromboflebitis is (uiteraard) het beoordelen of gelijktijdig een DVT of longembolie aanwezig is. De kans op een gelijktijdige longembolie is verwaarloosbaar klein: in het reeds genoemde onderzoek in de huisartsenpraktijk werd bij slechts één van de 2008 patiënten (0,05%) een longembolie aangetoond. Ook het risico op een gelijktijdige DVT is klein; in het onderzoek was dat bij 50 patiënten (2,5%) het geval.

Het is dus weinig efficiënt om routinematig een echo te maken en dat wordt ook niet aanbevolen in de NHG-Standaard. Een D-dimeertest om DVT uit te sluiten is evenmin aan te raden, omdat het D-dimeer vaak al verhoogd is bij patiënten met tromboflebitis.⁹

Het onderscheid tussen een geïsoleerde tromboflebitis of een mogelijk gelijktijdige DVT zal dus vooral gemaakt moeten worden in de anamnese en het lichamelijk onderzoek. Men kan bijvoorbeeld letten op een ongebruikelijk forse zwelling of verkleuring van het aangedane been ten opzichte van het niet aangedane been (dan ook verdenking DVT?), of lokalisatie van de tromboflebitis in de knieholte of in de lies gezien de grotere kans op DVT omdat op die locaties een cross bestaat naar het diepere systeem. De noodzaak om 'standaard' de lengte te schatten met echo – zoals de NHG-Standaard nog aanraadt bij grotere tromboflebitiden – vind ik minder rationeel, omdat feitelijk onbekend is of de lengte zelf een prognostisch ongunstige factor is. Een echo heeft in mijn beleving alleen meerwaarde als men twijfelt over een mogelijk gelijktijdige DVT of over de diagnose zelf.

Tromboflebitis zal bij veruit de meeste patiënten geïsoleerd optreden. Deze patiënten lopen echter wel risico op door groei van de trombus naar het diepere systeem. Meestal is dit risico klein en is afwachtend beleid gerechtvaardigd, zoals de NHG-Standaard terecht aangeeft. De [tabel] geeft enig houvast hoe deze afweging gemaakt kan worden. Langdurig

bestaande klachten kunnen eventueel een reden zijn om toch anticoagulantia te starten.

Als tot behandeling besloten wordt, heeft fondaparinux subcutaan 2,5 mg 1 dd gedurende 45 dagen momenteel de voorkeur. Bij patiënten die dagelijks subcutaan injecteren problematisch vinden, kan rivaroxaban oraal overwogen worden als alternatief (10 mg 1 dd, eveneens gedurende 45 dagen). ■

LITERATUUR

1. Geersing G-J, Cazemier S, Rutten F, Fitzmaurice DA, Hoes AW. Incidence of superficial venous thrombosis in primary care and risk of subsequent venous thromboembolic sequelae: a retrospective cohort study performed with routine healthcare data from the Netherlands. *BMJ Open*. 2018;8:e019967.
2. Cannegieter SC, Horváth-Puhó E, Schmidt M, Dekkers OM, Pedersen L, Vandenbroucke JP, 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.
3. Van Weert H, Dolan G, Wichers I, De Vries C, Ter Riet G, Büller H. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Pract* 2006;55:52-7.
4. Di Nisio M, Wichers I, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD004982.
5. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-32.
6. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, Rabe E, Weitz JJ, Jersemann K, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e105-13.
7. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie (Tweede partiële herziening). Utrecht: NHG, 2017.
8. 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.
9. Aguilar C, Del Villar V. D-dimer is not useful for the diagnosis of isolated superficial venous thrombosis. *Am J Med* 2005;118:1417.
10. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010;152:218.
11. Di Minno MND, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. 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.
12. Quenet S, Laporte S, Décousus H, et al. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2003;38:944-9.

Geersing GJ. Behandeling van tromboflebitis. *Huisarts Wet* 2019;62:DOI:10.1007/s12445-019-0137-4. Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns geneeskunde, Utrecht: dr. G.J. Geersing, huisarts, g.j.geersing@umcutrecht.nl. Mogelijke belangenverstrengeling: het Julius Centrum ontvangt *unrestricted grants* voor onderzoek, van onder andere Bayer Healthcare. Bayer Healthcare is de producent van rivaroxaban.