

Forskningstræningsopgave

**Evidens for behandling med Hirudoid  
på superficiel tromboflebit**

Jesper Nymann

Martin Svensson

Hold 28, efteråret 2015

Vejleder

Prof. Bo Christensen

Specialuddannelsen i Almen Medicin

Aarhus Universitet

## Indholdsfortegnelse:

	Side:
Introduktion	3
Metode	4
Resultater	5
Diskussion	9
Konklusion	10
Referenceliste	12

## Introduktion:

Behandlingen af superficiel tromboflebit (ST) er mangeartet og baserer sig snarere på klinisk erfaring end på overbevisende evidens.<sup>2</sup> Hirudoid er et meget anvendt lægemiddel i Danmark<sup>3</sup> hvorfor vi i denne opgave har valgt at se nærmere på evidensen for brugen af præparatet Hirudoid til behandling af ST.

Superficiel tromboflebitis er en tilstand med trombosering af en overfladisk vene med samtidig lokal karvægsinflammation.<sup>2</sup> ST præsenterer sig med lokale inflammatoriske symptomer i form af; ømhed, rødme, varme og hævelse. Den hyppigste lokalisering er på underekstremiteterne (90%) fordelt med 60-80% sv.t v. *saphena magna* og 10-20% sv.t v. *saphena parva*. Incidensen estimeres til ca. 1 pr. 2000 og er tiltagende med alderen. Prævalensen er anslået til at være 3-11% i et schweizisk studie.<sup>2</sup>

Hovedårsagen til superficiel tromboflebit er varicer, men også skade på venens endothel (fx efter intravenøse kanyler), stase (postoperativ, postpartum, immobilisering) eller hyperkoagabilitetstilstande (fx protein S mangel, faktor V Leiden mutation) kan forårsage tilstanden.<sup>1</sup>

Ovenstående risikofaktorer er også disponerende faktorer til dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE). Sammenhængen mellem superficiel tromboflebit og DVT/LE er ikke endelig afklaret.<sup>1</sup> Ved systematiske ultralydsundersøgelser er det påvist at DVT foreligger samtidig med superficiel tromboflebit i 2.6-65.6% af tilfældene. Symptomatisk LE ses hos 0,5-4 %, men ved systematisk lungeskintigrafi påvises asymptomatiske LE-tilfælde hos 33%. Spontanforløbet er kun undersøgt i få studier men i et retrospektivt studie er der påvist progression over 6.3 dage til DVT hos 11.4% efter ultralydsverificeret superficiel tromboflebit.<sup>2</sup>

Behandlingsprincipperne spænder fra elimination af trombosedisponerende faktorer, kompressionsstrømper, lokal/systemisk antiinflammatorisk behandling, lokal/systemisk antikoagulerende midler til varicekirurgi.<sup>2</sup>

Ifølge Statens serum institut solgtes det 2.524 kg Hirudoid i 2013. Dette fordeler sig på salve 40g 11,800 enheder, salve 100g 5,100 enheder, gel 40g 11,800 enheder samt gel 100g 10,800. Et salg

---

der i de seneste 5 år har været relativt konstant.<sup>3</sup> Hirudoid er en heparinoidholdig salve/gel som absorberes systemisk i ringe grad efter lokal applikation på intakt hud. Koncentrationer der systemisk virker koagulationshæmmende, kan ikke opnås, men istedet opnås muligvis lokal hæmning af aktiverede koagulationsfaktorer intra- og ekstravaskulært i subcutis.<sup>9</sup>

Formålet med denne gennemgang af litteraturen er at belyse evidensen for behandling med håndkøbspræparatet Hirudoid på overfladisk thromboflebit, samt risiko for evt. komplikationer associeret med superficiel tromboflebit.

### **Metode**

Til belysning af ovenstående problemformulering benyttede vi en søgning i Pubmed med søgeordet "Hirudoid Cream". Dette gav 13 publikationer der opfyldte søgekriterierne, heraf var 8 relevante for emnet. Vi ekskluderede yderligere et studie på grund af sproget (kinesisk), samt to artikler pga. publikationsdato (1968). Den ene omhandlende "traumatiske skader og behandlingen af disse med Hirudoid", den anden omhandlende "behandling med Hirudoid i almen praksis". De to sidstnævnte artikler er forsøgt rekvireret via Statsbiblioteket uden resultat.

De 5 inkluderede relevante studier kan ses i fig.1.

## Resultater

Fig. 1.

Artikel	Studie Design	n (patienter)/ Rekrutterings Baggrund (RB)	Antal studier	Køn/alder	Årstal publ.
1. Vecchio et al.	Comprehensive review.	1055 RB: ikke belyst.	20 (5)	Ukendt	2008
2. Di Nisio et al.	Cochrane review.	6462 RB: hospitalisere de/non- hospitalisere de.	30	2115 mænd, 3746 kvinder. 6 studier opgav ikke køn. 19-94 år	2013
3. Gouping et al.	Randomiseret, ikke blindet. Follow up.	65 RB: Sygehus. (pæd./ anæst. regi.)	1	32 mænd, 33 kvinder. 4 - 90 år.	2003
4. Cesarone et al.	Systematisk review/status and expert opinion.	Ukendt RB: ikke belyst.	20 referencer	Ikke belyst	2007
5. Decousus et al.	Kohorteundersøgelse (follow up).	844 RB: AP / "vascular specialist - center"	1	548 kvinder 296 mænd, median alder 65.	2010

**Vecchio et al.** *"Topically Applied Heparins for the treatment of Vascular Disorders."*<sup>4</sup>

Sammenfattende mener Vecchio et al, at effekten af Hirudoid er bedre end ingen behandling eller placebo, men at Hirudoid ikke blev fundet bedre end Felden gel (piroxicam).

Vecchio et al. tager udgangspunkt i 20 artikler, inkluderet via søgning i MEDLINE fra 1996-2007 hvor søgeordene "heparin" og "administration, topical" blev benyttet. Søgningen blev begrænset til kun at omfatte kliniske forsøg. Hirudoid indgik i 5 af artiklerne. 4 ud af 5 studier er randomiserede dobbeltblindede forsøg. Metoden i det femte studie er noget uklart beskrevet vedrørende randomisering og blinding.

I reviewet indgår et studie med 100 patienter med infusionsrelateret ST, hvor man sammenligner Hirudoid med placebo. Over en 5-døgns periode blev der påvist en signifikant bedring af lokale symptomer (ikke nærmere specificeret), ved behandling med Hirudoid sammenholdt med placebo. Tilsvarende studie med 40 patienter med postoperativ infusionsrelateret ST påviste tilsvarende behandlingseffekt af Hirudoid. I et tredje randomiseret double-blindet studie fik 50 patienter behandlet et ben med placebo og det andet ben med Hirudoid 2 gange dagligt i 1-2 uger. Observatørene vurderede "intense improvement" på det Hirudoid-behandlede ben, men der blev ikke rapporteret nogen signifikant forskel på smerte, hæmatom, ødem eller andre symptom. Et fjerde randomiseret dobbeltblindet studie med 68 patienter med spontan eller infusionsrelateret ST, sammenligner Hirudoid med Felden gel (piroxicam) og placebo. ST symptomer bedres sammenholdt med baseline i alle grupper og man fandt ingen signifikant forskel på behandlingsgrupperne.

Et sidste studie på 44 patienter med forskellige vaskulære sygdomme, inkluderende ST, sammenholdte behandling med Heparin gel 1000 IU/g med Hirudoid. Der blev rapporteret forbedringer på parametrene spontant/provokeret smerte, ødem og tyngdefornemmelse, mest udtalt for Heparin gel men uden at der blev udført statistiske analyser herpå.

***Di Nisio et al. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg (review).*** <sup>5</sup>

Dette Cochrane review er en opdatering af tidligere udgivelse fra 2007 (1970-2012), som sammenholder 30 studier, der omhandler behandlingen af ST strækkende sig fra bl.a. subkutan blodfortyndende behandling, lokal behandling til kirurgi. I reviewet blev baggrundsmaterialet udvalgt via "the Cochrane Central Register of Controlled Trials" samt "the Specialised Register". Involverede studier stammer fra 20 lande. Di Nisio et al. har ikke isoleret set på Hirudoid men derimod sammenlignelige behandlingsformer. Sammenfattende konkluderes at lokalbehandling bedrer de lokale symptomer sammenholdt med placebo, men der er ikke data der påviser effekt på risikoen for DVT/LE eller ST-progression. Ud af de 30 studier er et på 3002 patienter, som viste at ved behandling med Arixtra i 45 dage, fik 3 ud af 1502 en symptomgivende DVT/LE, kontra 20 ud af 1500 ved placebo, (Number needed to treat, 88). Således er hovedbudskabet at subkutan behandling med Arixtra (fondaparinux) i 45 dage, signifikant reducerede risikoen for symptomatisk DVT/LE, ST progression og/eller ST recidiv.

***Gouping et al. "Notoginseny Cream in the Treatment of Phlebitis."*** <sup>6</sup>

Dette randomiserede, ikke-blindede forsøg (1996-1998, Kina), sammenholdte effekten af Hirudoid med det kinesiske præparat Notoginseny Cream på ST. I studiet inkluderes 65 patienter (30 % fra pædiatrisk afd.) med tegn og symptomer på ST, ud fra et samlet patientgrundlag på 3400, som alle modtog perifer infusion. De 65 patienter blev opdelt i to grupper, gruppe A med 34 patienter og gruppe B med 31 patienter. Gruppe A fik Notoginseny Cream, Gruppe B fik Hirudoid. Studiet fandt frem til at der var signifikant forskel på hvor mange behandlinger (antal påsmøringer, gr. A mean 2,97, gr. B 3,87,  $P = .000$ ), der var påkrævet for at lindre symptomerne, samt gennemsnitlig behandlingsvarighed (gr A 14,71 h, gr B 25,42 h,  $P = .000$ ) for at helt fjerne tegn og symptomer på ST, ved Notoginseny Cream sammenholdt med Hirudoid. Yderligere konstateres det at Hirudoid er 10 gange så dyr en behandling som Notoginseny Cream.

**Cesarone et al.** *Management of Superficial Vein Thrombosis and Thrombophlebitis: Status and Expert Opinion Document.* <sup>7</sup>

I denne status artikel opsummeres anbefalingerne hvad angår både diagnose, behandling og mulige komplikationer til ST. Artiklen bygger på ekspertanbefalinger, og der refereres til 20 artikler (1975-2005), hvor inklusionskriterierne ikke er nærmere præciseret. Hirudoid vægtes som andet valg ifht. NSAID-creme (diklofenak). Det fremhæves at Hirudoid forkorter både varighed af sygdomstegn og symptom. Det konkluderes at DVT sjældent er associeret til ST, men der anbefales alligevel udredning ved specialist (f.eks karkirurg) samt ultralydsundersøgelse for at bekræfte diagnose samt for at belyse ev.t. underliggende malign, immunologisk eller hæmatologisk sygdom. Argumentet for at udredning skal foregå ved specialist fremgår ikke.

**Decousus et al.** *Superficial Venous Thrombosis and Venous Thromboembolism.* <sup>8</sup>

Dette studies formål er at vurdere hyppigheden af komplikationerne til ST. Det er et fransk, multicenter, prospektivt observations studie der belyser incidensen af DVT og LE ved umiddelbar benign ST.

I Frankrig bliver patienter med symptomer fra underekstremiteterne visiteret via egen læge til yderligere udredning ved specialist til verificering af diagnose med ultralydsundersøgelse. Dette er også med henblik på at udelukke DVT. Ud af 211 inviterede speciale centre deltog 96. Herved blev 844 patienter (minimumsalder 18 år) med ST inkluderet. ST blev defineret som et subkutant, non-komprimeret hypoekkoget område med en superficiel vene længere end 5 cm. Patienter blev ekskluderet hvis de havde været under kirurgisk behandling i de forudgående 10 dage eller hvis ST opstod indenfor 30 dage efter skleroterapi.

Initialt og ved første kontakt blev 210 ekskluderet pga. DVT eller symptomatisk LE. De 634 inkluderede blev re-scannet gennemsnitlig 10 dage senere. Efter 3 måneders follow-up var 586 fortsat inkluderet i studiet, heraf havde 58 patienter komplikationer til deres ST. 12 patienter havde asymptomatisk komplikation ved dag 10 (UL-scanning) mens 46 havde symptomatisk komplikation ved henholdsvis 2. scanning og afslutning af studiet (3 måneder).



Samlet ved inklusion havde således knap 25% en komplikation til deres ST. Hovedparten var DVT, men 3,9% havde symptomatisk LE. På baggrund af dette konkluderer Decousus et al. at symptomatisk ST ikke kan betragtes som en helt benign lidelse, at forholdsvis mange med ST initialt eller i efterforløbet løber en forhøjet risiko for DVT/LE.

## **Diskussion**

På nuværende tidspunkt foreligger der relativt få, små studier der belyser evidensen for behandling af ST med Hirudoid.

Der findes ligeværdige alternativer fx NSAID-præparater som beskrevet i Vecchio et al, der fremhæver at sammenholdt med placebo eller ingen behandling er Hirudoid/NSAID at foretrække.<sup>4</sup>

Gouping et al argumenterer for at bruge naturlægemidlet Notoginseny cream da det reducerer behandlingsvarigheden signifikant sammenholdt med Hirudoid samt da det er et væsentlig billigere præparat. Endvidere er det et meget lille studie, og den statistiske forskel finder vi uden klinisk relevans.<sup>6</sup>

Til verificering af ST-diagnosen påpeger flere forfattere i de studier vi har udvalgt til at belyse vores formål, at UL klart er at foretrække.<sup>7, 8</sup> Som det fremgår i Decousus et al, er der en ikke negligerbar risiko for komplikationer ved ST, da 25% havde en komplikation til deres ST, og 3,9% havde en symptomatisk LE.

Vi finder det ikke indiceret at benytte UL i sygehusregi hver gang ST-diagnosen skal verificeres, da de kliniske fund oftest er meget karakteristiske.<sup>1</sup> Hvis der mistænkes komplikationer (septisk flebit, DVT, LE) eller hvis der er usikkerhed omkring diagnosen (mulige differentialdiagnoser: erysipelas, flegmone, erythema nodosum), bør patienten dog henvises.<sup>1</sup> Hvis UL får en større udbredelse i primær sektoren i Danmark i fremtiden, foreligger der en mulighed for at dette varetages af den almen praktiserende læge. Dette vil naturligvis kræve uddannelse, og vedligeholdelse af kompetencer/efteruddannelse. Da det desuden er forbundet med øgede udgifter vil det formentlig også kræve et økonomisk incitament.

Decousus et al.'s studie er udsat for en risiko for selektionsbias, der kan føre til at man finder flere med komplikationer initielt (i studiet ekskluderes 24,9%, sv.t 210 patienter, ) end hvad man finder i praksis. Man kunne forestille sig at den praktiserende læge kun henviser de tilfælde hvor denne mistænker komplikationer til ST til speciale centre, og at de mere ukomplicerede blot behandles eller afsluttes i praksis. Yderligere kan man undres over at man ikke re-scanner efter 3 måneders follow-up men blot forhører til symptomer (og herefter scanner) og herved risikere at undervurdere antallet af reelle komplikationer (inklusive de asymptomatiske).

Di Nisio et al. påpeger et vigtigt aspekt i forebyggelsen af komplikationer herunder DVT og LE. Ved subcutan behandling med Arixtra (fondaparinux) gennem 45 dage opnåede man en signifikant risikoreduktion for symptomatiske komplikationer. Hyppigheden af komplikationer i studiet ligger i den lave ende sammenholdt med andre studier.

Samlet set kunne det således være indiceret at have en mere aggressiv tilgang til behandlingen af ST. Dette vil dog kræve yderligere studier hvor reduktionen af komplikationer, behandlingsvarigheden, bivirkningsprofilen samt den samfundsøkonomiske aspekt belyses.

Hirudoid er et håndkøbspræparat og når lægen først har anbefalet det i sin konsultation, er der risiko for at vedkommende inducerer en vedvarende egen behandling som patienten selv administrerer. I værste fald selvbehandles recidiverende tilfælde, uden vurdering af risikoen for mulig bagvedliggende malign/alvorlig sygdom.<sup>1</sup>

## **Konklusion**

Behandlingsstrategien af superficiel tromboflebit bør bibeholdes som det praktiseres i dag; ved simpel ST, uden mistanke til komplikationer - symptombehandling med ligeværdige topikale præparater (Hirudoid, NSAID).<sup>1</sup> Bivirkningsprofilen tilsigter Hirudoid som førstevalg, da bivirkningerne indberettet til medicin.dk vedrørende Hirudoid sammenholdt med fx Voltaren gel er færre.<sup>9</sup>

Patienterne skal naturligvis informeres grundigt mundtlig og/eller skriftlig, mhp symptomer på DVT og LE, og hvordan de skal reagere herpå. Vi mener at patienterne skal informeres om at søge

egen læge ved nye symptomer på mulig ST, således at diagnosen stilles så korrekt som muligt samt at differentialdiagnoser overvejes.

Det kræver yderligere studier for at afklare om behandlingen med fx Arixtra (fondaparinux) har en mere fremtrædende plads i behandlingen af ST i fremtiden.

## Referanceliste

1.

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/soeg/?action=Search&SearchProfile=LH&searchterm=Overfladisk+tromboflebit>

2. H.K.Nielsen, S.E.Husted, *Superficiel tromboflebitis*, Ugeskr Læger. 2008;2346-4

3. [www.medstat.dk](http://www.medstat.dk)

4. C. Vecchio, A. Frisinghelli; *Topically Applied Heparins for the treatment of Vascular Disorders*. Clin Drug invest 2008; 28(10):603-614.

5. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S; *Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg (review)*. Cochrane Database Syst Rev 2007. Issue 1. Art No: CD004982

6. Gouping Z, Wan-Er T, Weng X-L, Xian M-Q, Kun F, Turale S, Fisher J W; *Notoginseny Cream in the Treatment of Phlebitis*. Journal of Infusion Nursing 2003. No 1 january/February: 49-54

7. Cesarone M.R. et al. *Management of Superficial Vein Thrombosis and Thrombophlebitis: Status and Expert Opinion Document*. Angiology 2007; 58(suppl 1); 7-15

8. Decousus H et al. *Superficial Venous Thrombosis and Venous Thromboembolism*. Annals of Internal Medicine. 2010;152: 218-224

9. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/170>