

# Werkzaamheid en veiligheid van dalteparine versus ibuprofen bij de behandeling van oppervlakkige tromboflebitis

## Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van een behandeling met dalteparine in vergelijking met ibuprofen bij patiënten met een echografisch bevestigde oppervlakkige tromboflebitis?

## Duiding

Sabine De Weirdt, Inter-universitair Centrum voor Huisartsenopleiding

## Referentie

Rathbun SW, Aston CE, Whitsett TL. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis. *J Thromb Haemost* 2012;10:833-9.

## Achtergrond

Een **retrospectief cohortonderzoek** in 34 huisartspraktijken in Nederland toonde aan dat diepe veneuze trombose (DVT) tienmaal meer (OR 10,2; 95% van BI 2,0 tot 51,6) voorkwam binnen de zes maanden na de diagnose van een oppervlakkige tromboflebitis (OT) in vergelijking met patiënten zonder oppervlakkige tromboflebitis. Het absolute risico van DVT bedroeg echter slechts 2,7% en men kon geen toename van de incidentie van longembolen vaststellen<sup>1</sup>. Omwille van hun antitrombotische en anti-inflammatoire werking is er toenemende interesse om laag moleculair gewicht heparines (LMWH) als alternatief voor NSAID's te gebruiken voor de behandeling van OT.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 72 (van de oorspronkelijk 302 gerekruteerde) patiënten; gemiddelde leeftijd 51 tot 52 jaar; uit twee ziekenhuizen en één ambulante dienst (University of Oklahoma)
- inclusiecriteria: opgenomen of ambulante patiënten met oppervlakkige tromboflebitis (bevestigd met compressie-echografie) in een lidmaat, geen intraveneuze katheter aanwezig
- exclusiecriteria: langer dan 24 u onder behandeling met anticoagulantia; gelijktijdige DVT; actieve, klinisch significante bloeding; gastro-intestinale of cerebrovasculaire bloeding in het afgelopen jaar; gekende overgevoeligheid voor NSAID's of heparine (-derivaten); bloedplaatjes <100 000; stollingsstoornissen (zowel erfelijk als verworven); gewicht <40 kg of >135 kg; creatinemie >2mg/dl; BD >180/110 mmHg; zwangerschap of <1 week post partum.

### Onderzoeksopzet

- dubbelblinde, **double dummy** RCT
- blokrandomisatie met **stratificatie** op basis van ziekenhuislocatie
- twee behandelingsgroepen:
  - ~ interventie: een eenmalige subcutane dosis dalteparine 200 IE/kg gevolgd door een dagelijkse subcutane dosis van 10 000 IE gedurende zes dagen + placebotabletten driemaal per dag peroraal gedurende zeven dagen
  - ~ controle: ibuprofen 800 mg driemaal per dag peroraal + dagelijkse placebo-injectie gedurende zeven dagen
- verderzetting van de gerandomiseerde behandeling gedurende zeven dagen indien de symptomen niet verdwenen waren en geen trombusuitbreiding kon worden vastgesteld op dag zeven tot negen
- behandeling met intraveneuze heparine of LMWH volgens de standaardrichtlijnen indien trombusuitbreiding tijdens de veertien dagen behandeling
- onmiddellijke compressie-echografie of spiraal-CT bij klinisch vermoeden van DVT of longembool
- follow-up na zeven tot negen dagen, na veertien tot zestien dagen, na één en drie maanden met compressie-echografie, volledig bloedonderzoek, anamnese (o.a. symptomen).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten met uitbreiding van de trombus of symptomatische en echografisch bevestigde DVT na veertien tot zestien dagen en na drie maanden
- secundaire uitkomstmaat: verbetering van pijn tussen de dagen zeven en veertien tot zestien gemeten op een schaal van 0 tot 10
- uitkomstmaten voor veiligheid: majeure (gedefinieerd als zichtbare bloeding met minstens 2 g/dl vermindering van Hb, transfusienood met  $\geq 2$  units, trombopenie <100 000 of aanwezigheid van intracranieële of retroperitoneale bloeding) en mineure bloeding.

### Resultaten

- na twee weken was er trombusuitbreiding bij vier patiënten in de ibuprofengroep versus bij geen enkele patiënt in de dalteparinegroep ( $p=0,05$ )
- na drie maanden was er trombusuitbreiding bij zes patiënten in de ibuprofengroep versus vier patiënten (waaronder één met longembool) in de dalteparinegroep ( $p=0,51$ )
- geen verschil in pijnvermindering gedurende de eerste en de tweede week tussen beide behandelingsgroepen
- geen mineure of majeure bloedingen in beide groepen.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat dalteparine superieur is aan ibuprofen wat betreft preventie van uitbreiding van oppervlakkige tromboflebitis gedurende de veertien dagen behandeling, met gelijkaardige pijnverlichting en zonder toename van bloedingen. Vragen met betrekking tot de optimale behandelingsduur kan men verder exploreren in toekomstige onderzoeken.

### Financiering van de studie

University of Oklahoma General Clinic Research Center, het National Center for Research Resource, de National Institutes of Health. Pfizer Inc. bezorgde dalteparine en ibuprofen en financierde de salarissen van het verplegend personeel mee.

### Belangenconflicten

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

### Methodologische beschouwingen

Door de sequentiële manier van rekruteren konden de onderzoekers voor een deel **selectiebias** vermijden. Hierbij moeten we wel vermelden dat slechts een vierde van de oorspronkelijk gerekruteerde populatie in de studie is opgenomen. Als we ook rekening houden met het feit dat DVT en longembolus eerder zeldzame complicaties zijn van oppervlakkige tromboflebitis<sup>1</sup>, mogen we aannemen dat deze studie waarschijnlijk onvoldoende **power** had om het effect te onderzoeken van dalteparine op klinisch relevante uitkomstmaten. Voor de gekozen primaire uitkomstmaat (DVT én trombusuitbreiding) vinden we trouwens nergens in de publicatie een powerberekening terug. De randomisering en blinding zijn goed beschreven. Blokrandomisatie voorkwam allocation bias. Dankzij het dubbel dummy design wisten noch de patiënten noch de onderzoekers tot welke behandelingsgroep ze behoorden. De primaire uitkomstmaat 'trombusuitbreiding' konden de auteurs objectiveren aan de hand van vasculaire beeldvorming (door een expert die niet wist tot welke studiegroep de patiënt behoorde). Daardoor konden de auteurs een mogelijke vertekening van het resultaat minimaliseren. De rapportering van de statistische verwerking van de resultaten is ondermaats. Zo is het bijvoorbeeld niet duidelijk of de onderzoekers een intention to treat analyse gebruikten.

### Interpretatie van de resultaten

Uit de resultaten blijkt dat tijdens de twee weken behandeling dalteparine significant minder gepaard ging met trombusuitbreiding dan ibuprofen. Dat verschil verdween na drie maanden follow-up. Het kan erop wijzen dat de power van de studie te klein was (zie hoger), of de behandelingsduur met dalteparine te kort of dat er een rebound effect optrad na het stopzetten van de behandeling. De keuze van de auteurs om naast DVT ook trombusuitbreiding in de primaire uitkomstmaat op te nemen, verzwakt de externe validiteit van de studie. Het is namelijk onduidelijk wat de klinische implicaties zijn van deze trombusuitbreiding. We betreuren dat de auteurs geen afzonderlijke cijfers geven voor DVT.

Beide behandelingen verminderden de pijn op significante wijze tijdens de behandelingsperiode, zonder evenwel een statistisch verschil tussen beide groepen. De klinische betekenis van deze vaststelling is echter onduidelijk, aangezien slechts een vierde van de patiënten pijn had bij inclusie.

Voor beide behandelingen melden de auteurs geen majeure of mineure bloedingen tijdens de medicatietoediening. Ook voor deze ongewenste effecten had de studie waarschijnlijk onvoldoende statistische power om verschillen aan te tonen.

### Andere studies

In de dubbelblinde STENOX-studie randomiseerde men 427 patiënten over vier studie-armen: enoxaparine 40 mg, enoxaparine 1,5 mg/kg, tenoxicam 20 mg en placebo<sup>2</sup>. Met beide doses enoxaparine zag men versus placebo significant minder trombusuitbreiding (secundaire uitkomstmaat), maar geen daling in het optreden van veneuze tromboembolie (VTE) (primaire uitkomstmaat). Tussen LMWH en NSAID was er geen verschil in VTE en trombusuitbreiding merkbaar, maar de studie had voor deze vergelijking te weinig power.

In het VESALIO-onderzoek kregen 164 patiënten met een OT gedurende één maand dagelijks nadroparine toegediend, ofwel aan een vaste (profylactische) dosis ofwel aan een (therapeutische) dosis volgens lichaamsgewicht<sup>3</sup>. Tussen beide doses zagen de

onderzoekers geen statistisch significant verschil in vermindering van symptomen. Ze konden geen uitspraak doen over VTE en trombusuitbreiding omwille van een tekort aan power.

Zowel in de STENOX-, de VESALIO- als de hier besproken studie blijkt er in vergelijking met andere behandelingen een trend te bestaan tot meer optreden van VTE na de behandelingsfase met een therapeutische dosis LMWH. Is de behandelingsduur met LMWH in deze studies te kort om een effect te kunnen waarnemen?

Om op deze vraag een antwoord te vinden kan een studie met fondaparinux ons misschien helpen<sup>4</sup>. In deze studie kregen 3 002 patiënten gedurende 45 dagen ofwel fondaparinux s.c. (2,5 mg per dag) ofwel placebo en werden zij verder opgevolgd tot dag 77 van de studie. In vergelijking met placebo leidde een langdurige fondaparinuxbehandeling tot een risicoreductie van 85% (95% BI van 74 tot 92,  $p < 0,001$ ) voor het samengestelde eindpunt van overlijden door alle mogelijke oorzaken, symptomatisch longembolus, symptomatische DVT, symptomatische uitbreiding van de trombus en recidief van OT. Men zag ook een statistisch significante risicoreductie van symptomatische DVT (secundaire uitkomstmaat). DVT kwam voor bij 3 patiënten op 1 502 in de fondaparinuxgroep en bij 18 op 1 500 patiënten in de placebogroep. Dit zou neerkomen op een NNT van 100 (95% BI van 59 tot 241).

Uit de resultaten van deze studie zouden we kunnen leren dat een 'langere' behandelingsduur met LMWH misschien significant beter zal zijn ten opzichte van geen behandeling of andere behandelingen, waaronder NSAID's. Dat moet echter nog onderzocht worden.

### Besluit Minerva

Deze studie bij een geselecteerde groep patiënten met oppervlakkige tromboflebitis toont aan dat de behandeling van een echografisch bevestigde oppervlakkige tromboflebitis met een dagelijkse subcutane dosis dalteparine van 10 000 eenheden gedurende één tot twee weken, tot minder trombusuitbreiding leidt dan ibuprofen tijdens de korte behandelingsduur zelf. We kunnen geen uitspraak doen over een vermindering van het aantal VTE's. Ook over veiligheid kunnen we uit deze studie niets besluiten wegens een tekort aan power.

### Voor de praktijk

De NHG Standaard benadrukt het spontane herstel van oppervlakkige tromboflebitis<sup>5</sup>. Compressietherapie is te overwegen, maar deze behandeling is niet onderbouwd<sup>6</sup>. In een systematisch literatuuroverzicht van de Cochrane Collaboration besluiten de auteurs dat zowel NSAID's als LMWH's de lokale uitbreiding van tromboflebitis significant doen dalen, zonder bewijs dat ze uitbreiding tot DVT of longembolus kunnen tegengaan<sup>7</sup>. Om pijnstilling en lokale uitbreiding van flebitis in te perken raden de auteurs van de NHG-Standaard uiteindelijk aan om NSAID's voor te schrijven. De hier besproken studie stelt deze aanbeveling niet in vraag.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)