

# Recidivrisiko og varighed af antikoagulerende behandling efter dyb venøs trombose og lungeemboli

Willemijn Comuth<sup>1,2</sup>, Anna-Marie Bloch Münster<sup>3</sup>, Thomas Kümler<sup>4</sup>, Maja Hellfritsch<sup>5</sup>, Sanne Bøjet Larsen<sup>6</sup>, Morten Lock Hansen<sup>4</sup> & Erik Lerkevang Grove<sup>2,7</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Klinisk Biokemisk og Kardiologisk Afdeling, Hospitalsenheden Vest, Herning og Holstebro

2) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet

3) Enheden for Tromboseforskning, Klinisk Biokemisk Afdeling,

Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet

4) Kardiologisk Afdeling S, Herlev-Gentofte Hospital

5) Klinisk Farmakologi og Farmaci, Institut for Sundhedstjenesteforskning,

Syddansk Universitet

6) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Horsens

7) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2019;181:V05180345

Venøs tromboemboli (VTE) er en alvorlig og tiltagende hyppig sygdom, hvor effektiv antikoagulerende (AK)-behandling er afgørende for prognosen [1, 2]. Den absolutte risiko for VTE i den generelle population er 0,1-0,2% om året og stiger med alderen [3]. Recidivrisikoen efter uprovokeret VTE er høj og andrager 5-10% efter et år og 30% efter 5-10 år [4]. Det er desuden velkendt, at risikoen for senkomplikationer i form af posttrombotisk syndrom (PTS) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (CTEPH) er markant forhøjet efter recidiv af VTE [5, 6].

AK-behandling reducerer risikoen for recidiv betydeligt (80-90%) [7], men uanset behandlingsvarighed ses en markant stigning i recidivrisikoen, særligt for de uprovokerede VTE-tilfælde, såfremt AK-behandlingen seponeres [8].

Nyere studier har vist, at langvarig AK-behandling med lavdosis-non-vitamin K-antagonist orale antikoagulantia (NOAK) effektivt hindrer recidiv af VTE, samtidig med at blødningsrisikoen er meget lav [9, 10]. Dette har medført, at der i internationale guidelines anbefales, at en stor del af patienterne med uprovokeret VTE ikke bør ophøre med AK-behandling [11]. Disse anbefalinger strider mod hidtidig dansk praksis, hvor strategien har været tidsbegrænset behandling af patienter med lav recidivrisiko [2]. Vi diskuterer den optimale varighed af AK-behandling efter VTE og belyser muligheder for vurdering af recidiv- og blødningsrisikoen mhp. individualisering af AK-behandlingens varighed.

## RISIKOFAKTORER FOR RECIDIV AF VENØS TROMBOEMBOLI – VURDERET PÅ DIAGNOSETIDSPUNKTET

### Klinisk præsentation

*Eichinger et al* har påvist, at patienter med symptomatisk lungeemboli (LE) har højere risiko for (recidiv af) LE end patienter med dyb venetrombose (DVT) [12]. Risikoen for recidiv efter distal DVT er meget lav [11].

### Provokeret eller uprovokeret venøs tromboemboli

Omstændighederne i forbindelse med udvikling af VTE er måske den stærkeste prædiktør for recidiv. Hos patienter med VTE, som er fremkaldt af en forbigående risikofaktor, f.eks. større kirurgi, kan AK-behandlingen begrænses til tre måneder, da den årlige risiko for recidiv er lav (< 1% efter behandlingsophør) [11].

Ved uprovokeret VTE og VTE i forbindelse med tilstedeværelse af permanente risikofaktorer (**Figur 1**) er der derimod en høj årlig recidivrisiko, og forlænget AK-behandling skal derfor overvejes. Nogle af de vigtigste risikofaktorer er mandligt køn, alder, overvægt og non-0-blodtype.

Mandligt køn bidrager til øget recidivrisiko, idet mænd har en ca. halvdelen gang højere risiko for recidiv end kvinder [13]. Især yngre mænd i 20-30-årsalderen har øget recidivrisiko i forhold til jævnaldrende kvinder, specielt mht. DVT.

Alder er en kendt risikofaktor for VTE, men er en mere usikker risikofaktor for recidiv [14].

Overvægt er en uafhængig risikofaktor for recidiv. *Body mass index* (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup> medfører betydelig højere risiko for recidiv end BMI 25-29 kg/m<sup>2</sup> [15].

Non-0-blodtype medfører omtrent en fordobling af recidivrisikoen [16].

Trombofiliudredning hos patienter < 50 år har længe været udført som led i stillingtagen til længerevarende AK-behandling. Studier viser imidlertid ingen signifikant forskel i recidivrater mellem patienter med eller uden trombofili. Recidivrisikoen er således ikke signifikant højere for patienter med faktor V<sub>Leiden</sub> eller protrombinpunktmutationen end for patienter uden. Der er ligeledes fundet lav recidivrisiko for patienter med inhibitor (protein S, C og antitrombin)-mangel. Studiepopula-

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Recidivrisikoen efter førstegangs uprovokeret venøs tromboemboli (VTE) er høj (ca. 30% i løbet af 5-10 år). Det er derfor afgørende med individuel vurdering af patienternes risiko for hhv. recidiv og blødning for at fastsætte den optimale behandlingsvarighed af antikoagulerende (AK)-behandling.
- ▶ Kliniske og parakliniske parametre kan anvendes i vurderingen af recidivrisiko og dermed ved fastsættelse af behandlingsvarigheden. Nyligt publicerede studier viser, at langvarig lavdosis-AK-behandling med non-vitamin K antagonist orale antikoagulantia effektivt hindrer VTE-recidiv med meget lav blødningsrisiko.
- ▶ I de nyeste internationale guidelines anbefales det, at en stor del af patienterne med uprovokeret VTE ikke ophører med AK-behandling

tionernes størrelse og antallet af recidiver er dog begrænset [17]. Trombofiliudredning bør derfor ikke tillægges stor vægt ved fastsættelse af varigheden af AK-behandlingen. Undersøgelsen kan bruges til at forstå, hvorfor patienten fik VTE og til at planlægge profylakse i forbindelse med invasive indgreb, graviditet osv.

Betydeligt forhøjet D-dimerniveau ( $> 1,5$  mg/l) i forbindelse med den primære diagnostik af VTE har i nye undersøgelser vist sig at have en prædiktiv værdi for fremtidige recidiver [18].

## RISIKOFAKTORER FOR RECIDIV AF VENØS TROMBOEMBOLI EFTER OVERSTÅET AKUT BEHANDLING

### Klinisk præsentation

PTS udvikles hos op mod 50% af de patienter, som tidligere har haft DVT, og tilstanden resulterer i kroniske forandringer med ødem, hudforandringer og eventuelt venøse bensår. Tilstedeværelsen af PTS medfører en ca. tre gange øget risiko for recidiv af DVT [6]. Der eksisterer forskellige scoringssystemer til brug for vurdering af tilstedeværelse af PTS, hvor Villaltaskalaen anses som guldstandard [11].

### Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension

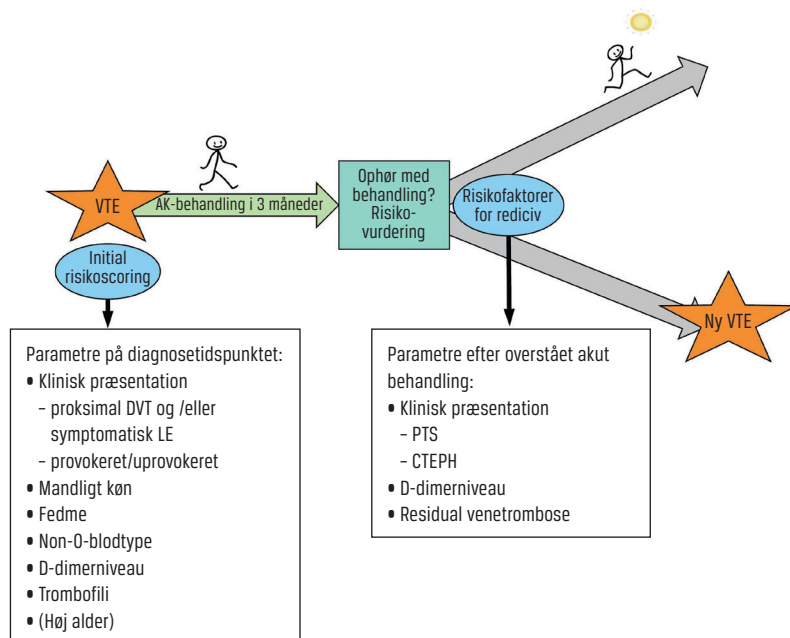
Hvis patienten med LE efter den initiale AK-behandling har persisterende dyspnø eller recidiv af dyspnø, er der alene på den baggrund indikation for at fortsætte AK-behandling, i hvert fald indtil udredningen for CTEPH er afsluttet. Hvis der på diagnosetidspunktet findes tegn til højresidig trykbelastning ved ekkokardiografi, skal der foretages kontrolekkokardiografi efter 3-6 måneder mhp. vurdering af CTEPH, som udvikles i symptomatisk form hos 4% og i asymptomatisk form hos 9% af patienterne [19]. Livslang AK-behandling anbefales ved CTEPH [20].

### D-dimer

Efter seponering af K-vitaminantagonister (VKA) kan D-dimerniveauet måles efter 3-4 uger, og efter seponering af NOAK allerede efter 2-3 dage. Ved forhøjet D-dimerniveau er recidivrisikoen 2-3 gange højere end ved normalt D-dimerniveau [21], og AK-behandlingen bør genoptages, særligt hvis der er andre risikofaktorer for recidiv (temporære/permanente risikofaktorer, symptomer på PTS eller CTEPH). Da D-dimerniveauet stiger med alderen, anvendes en alderskorrigeret skæringsværdi: tærskelværdien for patienter  $> 50$  år =  $\text{alder} \times 0,010$  mg/l [2]. Det er imidlertid vigtigt at erkende, at patienter med normalt alderskorrigeret D-dimerniveau efter seponering af AK-behandling ikke kan karakteriseres som en egentlig lavrisikogruppe, idet incidensen af VTE hos patienter med tidligere VTE og normalt D-dimerniveau stadig er højere end i baggrundsbefolkningen [22].

**FIGUR 1**

Faktorer med betydning for risikoen for recidiv af venøs tromboemboli (VTE) vurderet ved diagnosetidspunktet og efter tre måneders antikoagulans (AK)-behandling.



CTEPH = kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension; DVT = dyb venøs trombose; LE = lungeemboli; PTS = posttrombotisk syndrom.

### Residualvenetrombose

I flere studier har man undersøgt betydningen af residualvenetrombose (RVT) i forhold til recidiv. Bedst undersøgt er betydningen af RVT for recidiv af DVT. I studierne, hvor der har været anvendt ultralydundersøgelse af den absolutte størrelse af residualtromben, fandtes ingen sammenhæng mellem RVT og risiko for recidiv, hvorimod der i studierne, hvor der har været anvendt en vurdering af den relative størrelse ( $> 40\%$  af venediameter), er påvist en god sammenhæng mellem RVT og øget risiko for recidiv (relativ risiko ca. 1,5) [23]. I et nyere studie har man undersøgt anvendelsen af en klinisk protokol, som inkluderer RVT, og fandt en lav risiko for recidiv af VTE, hvilket indikerer, at rutinemæssig reultralyskanning måske er anvendelig, om end ikke nødvendigvis omkostningseffektiv [24].

Om RVT har betydning for recidivrisikoen for LE er uafklaret. Rekanaliseringen hos patienter med LE er udtalt [25], men der foreligger et enkelt nyere studie, hvor man i en mindre patientpopulation fandt, at residual-LE ligeledes var en prædiktør for recidiv (2-5 gange højere risiko afhængigt af graden af vaskulær obstruktion) [26].

### Inflammation og inflammatorisk sygdom

Inflammation og inflammatorisk sygdom (f.eks. Crohns sygdom, colitis ulcerosa og bindevævssygdomme) er

TABEL 1

Kliniske scoringsalgoritmer til vurdering af recidivrisikoen efter venøs tromboemboli.

	Algoritme		
	Men continue and HERDOO2	Vienna Prediction Model	DASH Score
Patienter, n	646	929	1.818
Studietype	Prospektiv	Prospektiv	Metaanalyse
Risiko-faktorer	Alder $\geq$ 65 år Posttrombotisk syndrom BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> D-dimerkoncentration $\geq$ 250 µg/l under AK-behandling	Mandligt køn Lokalisation af VTE D-dimerkoncentration $\geq$ 500 ng/ml efter AK-behandling	Forhøjet D-dimerkoncentration efter AK-behandling Alder $<$ 50 år Mandligt køn Hormonbehandling
Lav recidivrisiko, %	$\leq$ 1 point: 1,6 (95% KI: 0,3-4,6)	$\leq$ 180 point: 4,4 (95% KI: 2,7-6,2)	$\leq$ 1 point: 3,1 (95% KI: 2,3-3,9)

AK = antikoagulerende; BMI = *body mass index*; KI = konfidensinterval; VTE = venøs tromboemboli.

også associeret med øget risiko for recidiv af VTE (*hazard ratio* 1,8) [24].

### RISIKOSTRATIFIKATIONSMODELLER

Den individuelle risikostratificering ved stillingtagen til forlænget AK-behandling beror således på både den initiale risikoscore og tilstedeværende risikofaktorer efter den akutte behandling (Figur 1).

Nogle af de ovennævnte risikofaktorer for recidiv af VTE er blevet evalueret og inkorporeret i kliniske scoringsalgoritmer såsom Vienna Prediction Model, DASH score samt *Men continue and HERDOO2*, og herved opnås inddeling af patienterne i lav og høj risiko for recidiv af VTE (Tabel 1). Disse scoringsalgoritmer mangler dog at blive valideret i en bred VTE-population.

En vigtig parameter, når den optimale behandlingsvarighed skal bestemmes, er blødningsrisiko under igangværende AK-behandling. For nylig er to scoringsalgoritmer blevet undersøgt og fundet valide til identifikation af VTE-populationer med høj blødningsrisiko under langvarig AK-behandling [27, 28].

TABEL 2

Kliniske studier, som har undersøgt varigheden af antikoagulerende behandling som sekundær forebyggelse af venøs tromboemboli.

Reference	Population	Initial behandling (INR)	Intervention (INR)	Komparator (INR)	Followup periode, middel	Risiko	
						VTE-recidiv <sup>a</sup>	større blødning <sup>a</sup>
LAFIT, 1999	1.-gangsidepatisk VTE	UFH eller LMH i 3 mdr.	Warfarin (2-3)	Placebo	10 mdr.	1,3 vs. 27,4% pr. år	3,8 vs. 0,0 % pr. år
PREVENT, 2003	Idiopatisk VTE	Warfarin (2-3) $\geq$ 3 mdr., median 6,5 mdr.	Warfarin (1,5-2)	Placebo	2,1 år	2,6 vs. 7,2 pr. 100 personår	0,9 vs. 0,4 pr. 100 personår
ELATE, 2003	Idiopatisk VTE	Warfarin (2-3) $\geq$ 3 mdr.	Warfarin (1,5-1,9)	Warfarin (2-3)	2,4 år	1,9 vs. 0,7 pr. 100 personår	1,1 vs. 0,9 pr. 100 personår
EINSTEIN-Extension, 2010	Symptomatisk VTE	VKA el. rivaroxaban i 6-12 mdr.	Rivaroxaban 20 mg $\times$ 1	Placebo	$<$ 9 mdr.	1,3 vs. 7,1% i løbet af followup	0,7 vs. 0,0% i løbet af followup
WARFASA, 2012	1.-gangsidepatisk VTE	Warfarin (2-3) i 6-18 mdr.	ASA 100 mg $\times$ 1	Placebo	24,2 mdr.	13,7 vs. 21,8% i løbet af followup	0,5 vs. 0,5% i løbet af followup
ASPIRE, 2012	1.-gangsidepatisk VTE	UFH/LMH efterfulgt af VKA i 6-24 mdr.	ASA 100 mg $\times$ 1	Placebo	37,2 mdr.	4,8 vs. 6,5% pr. år	0,6 vs. 0,5% pr. år
RE-MEDY, 2013	Symptomatisk VTE	UFH/LMH, VKA el. dabigatran i 3-12 mdr.	Dabigatran 150 mg $\times$ 2	Warfarin (2-3)	473 dage	1,8 vs. 1,3% i løbet af followup	0,9 vs. 1,8% i løbet af followup
RE-SONATE, 2013	Symptomatisk VTE	UFH/LMH, VKA el. dabigatran i 6-18 mdr.	Dabigatran 150 mg $\times$ 2	Placebo	165 dage	0,4 vs. 5,6% i løbet af followup	0,3 vs. 0,0% i løbet af followup
AMPLIFY-EXT, 2013	Symptomatisk VTE	AK-behandling i 6-12 mdr.	1: apixaban 2,5 mg $\times$ 2 2: apixaban 5 mg $\times$ 2	Placebo	- Planlagt løbetid: 12 mdr.	3,8 vs. 4,2 vs. 11,6% i løbet af followup	0,2 vs. 0,1 vs. 0,5% i løbet af followup
EINSTEIN CHOICE, 2017	Symptomatisk VTE	VKA el. NOAK i 6-12 mdr.	1: rivaroxaban 20 mg $\times$ 1 2: rivaroxaban 10 mg $\times$ 1	ASA 100 mg $\times$ 1	351 dage	1,5 vs. 1,2 vs. 4,4% i løbet af followup	0,5 vs. 0,4 vs. 0,3% i løbet af followup

ASA = acetylsalicylsyre; INR = international normaliseret ratio; LMH = lavmolekylært heparin; NOAK = non-K-vitaminantagonist orale antikoagulantia; UFH = ufraktioneret heparin; VKA = K-vitaminantagonist; VTE = venøs tromboemboli.

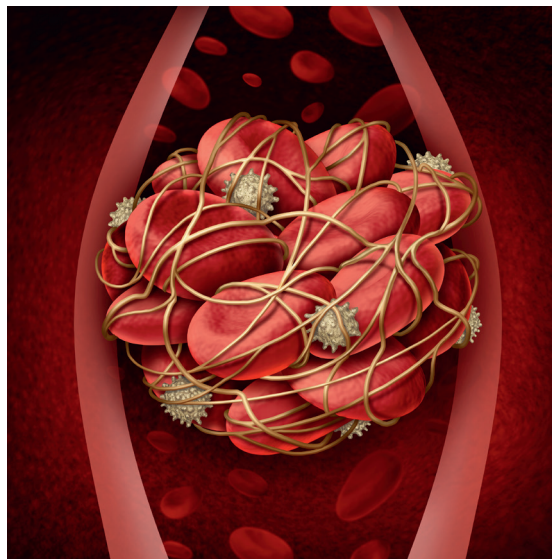
a) Risiko i interventionsgruppe vs. i komparatorgruppe.

## BEHANDLMULIGHEDER

Effekten af forlænget antitrombotisk behandling på risikoen for recidiv af VTE har været undersøgt i adskillige randomiserede kliniske studier (**Tabel 2**). De afprøvede behandlinger inkluderer trombocythæmmende behandling i form af lavdosisacetylsalicylsyre og oral AK-behandling i varierende doser. Gennemgående ses, at forlænget antitrombotisk behandling nedsætter risikoen for recidiv sammenlignet med placebo, samt at AK-behandling er mere effektiv end trombocythæmmende behandling [27]. I de tidlige studier, hvor man undersøgte forlænget behandling med warfarin med *target* international normaliseret ratio (INR) på 2-3 (men også med lavere *target*-INR på 1,5-1,9), synes den gavnlige effekt dog at være forbundet med en øget risiko for større blødningsepisoder (3,8% om året) [27]. Dette er til gengæld ikke tilfældet i de nyere studier, der har vist, at lavdosis-NOAK-behandling med rivaroxaban (10 mg dagligt) eller apixaban (2,5 mg × 2) synes at være lige så effektivt til at forebygge recidiv af VTE som NOAK i standarddoser, samtidig med at risikoen for større blødninger er lav (0,1-0,4% om året) og på niveau med placebo (0,0-0,5% om året) eller lavdosisacetylsalicylsyre (0,3-0,5% om året) [9, 10].

Lavere risiko for større blødning under NOAK-behandling end under behandling med VKA og bedre praktiske forhold ved NOAK medfører, at der potentielt er flere patienter, som kunne have indikation for langvarig behandling efter uprovokeret VTE, men omkostninger og patientpræferencer skal tages i betragtning. Pga. overlappende risikofaktorer har patienter med VTE også øget risiko for myokardieinfarkt, apopleksi og vaskulær mortalitet, som AK-behandling også beskytter imod [29].

I nyere internationale (amerikanske) retningslinjer anbefales, at alle patienter med VTE får AK-behandling i mindst tre måneder, og at en stor del af patienterne fortsætter med langvarig NOAK-behandling herefter [11]. Behandlingsvarigheden, NOAK-typen og doseringen bestemmes individuelt efter estimering af risikoen for recidiv af VTE, potentiel risikoreduktion ved længere AK-behandlingsvarighed og patientens individuelle risiko for blødning. Efter diskussion af disse faktorer med patienten skal vedkommendes præferencer integreres i behandlingsplanen. Kort behandlingsvarighed (tre måneder) bør prioriteres ved VTE, som er udløst af forbigående substansielle risikofaktorer, f.eks. en nylig stor operation eller et traume. Øvrige patienter behandles typisk i seks måneder, og hos disse overvejes forlænget behandling, især hos patienter som har uprovokeret VTE eller recidiv af VTE. Den anbefalede NOAK-dosering er for hovedparten 2,5 mg apixaban × 2 dagligt eller 10 mg rivaroxaban × 1 dagligt – dog overvejes fuld dosis (dvs. 5 mg apixaban × 2 dagligt eller rivaroxaban 20 mg × 1 hos udvalgte patienter, hvor



Venøs trombose er en hyppig og alvorlig sygdom.

risikoen for recidiv anses som høj, f.eks. hos patienter med komplicerede komorbiditeter eller efter udvikling af recidiv af VTE under behandling med lavdosis-NOAK. Når længerevarende forebyggelse er indiceret, påbegyndes denne efter seks måneder i direkte forlængelse af den initiale behandling. Nye europæiske retningslinjer for behandling af akut lungeemboli publiceres i 2019 og forventes at indeholde anbefalinger, som ligner de amerikanske. Der er flere områder med manglende viden og behov for ny forskning inden for VTE-behandling og behandlingsvarighed (**Tabel 3**).

## KONKLUSION

AK-behandling efter førstegangs-VTE gives som minimum i tre måneder ved provokeret VTE og i minimum seks måneder ved uprovokeret VTE. Derefter fastlægges behandlingsvarigheden på basis af en individuel

**TABEL 3**

Områder med manglende viden inden for venøs tromboemboli-behandling og behandlingsvarighed.

Studier med langvarig NOAK-behandling ved VTE havde en maks. varighed på 24 mdr. [9]  
Behov for yderligere studier for at vurdere nettogevinst og risiko ud over 24 mdr.

Uvist hvilken AK-langtidsbehandling der bedst beskytter mod recidiv-VTE  
Direkte sammenligninger med warfarin og ASA mangler for alle NOAK fraset et studie med dabigatran vs. warfarin og et studie med rivaroxaban vs. ASA

Anvendelse af D-dimerniveau i vurdering af VTE-recidivrisikoen er indtil videre kun undersøgt i VKA-behandlede og ikke i NOAK-behandlede patienter

Der mangler standardisering af de forskellige tilgængelige D-dimeranalyser, bestemmelse af sensitivitet og specificitet og fastlæggelse af D-dimerniveauskæringsværdier som er prædiktive for recidiv

Brug for mere viden om effektivitet og blødningsrisiko ved NOAK-behandling til VTE hos patienter med cancer som har øget risiko for recidiv, blødning og mortalitet

ASA = acetylsalicylsyre; AK = antikoagulerende; NOAK = non-vitamin K-antagonist orale antikoagulantia; VTE = venøs tromboemboli.

vurdering af blødnings- og recidivrisikoen [30]. Hos patienter med VTE uden temporære risikofaktorer bør man overveje langtidsbehandling med lavdosis-NOAK efter vanlig akut behandling, hvis der ikke er høj blødningsrisiko. Indikationen styrkes ved alvorlig initial klinisk præsentation og tilstedeværelse af risikofaktorer for recidiv (kliniske faktorer evt. kombineret med billediagnostik og måling af D-dimerniveauet). Ved livstruende LE eller hos patienter med en persisterende risikofaktor er udgangspunktet livslang behandling.

## SUMMARY

Willemijn Comuth, Anna-Marie Bloch Münster, Thomas Kümler, Maja Hellfritzsch, Sanne Bøjet Larsen, Morten Lock Hansen & Erik Lerkevang Grove:

Risk of recurrence and duration of anticoagulant treatment after deep venous thromboembolism and pulmonary embolism

Ugeskr Læger 2019;181:V05180345

If anticoagulant therapy is stopped, the risk of recurrence after unprovoked venous thromboembolism is high. After anticoagulant treatment for at least three months, the indication for prolonging therapy should be decided after thorough evaluation of individual risk factors for recurrence and bleeding. Clinical parameters, imaging modalities and D-dimer levels can guide this decision. The lower risk of bleeding on non-vitamin K-antagonist oral anticoagulants compared to warfarin is expected to increase the number of patients on extended treatment, but costs and patients' preferences should be considered.

**KORRESPONDANCE:** Erik Lerkevang Grove. E-mail: erikgrove@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 13. december 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 11. februar 2019

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

## LITTERATUR

- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
- Grove EL, Kjærgaard J, Kümler T et al. National Behandlingsvejledning. Kap. 12, lungeemboli og dyb venetrombose. <http://nbv.cardio.dk/lungeemboli> (18. apr 2018).
- Nybo M, Hvas AM. National guideline til aldersjusteret cut-off for fibrin D-dimerværdi ved diagnostik af venetrombose. *Ugeskr Læger* 2018;180:V10170751.
- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:3-14.
- Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;49: 1601792.
- Stain M, Schonauer V, Minar E et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost* 2005;3:2671-6.
- Castellucci LA, Cameron C, le Gal G et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5133.
- Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006;4:734-42.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
- Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-22.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
- Eichinger S, Weltermann A, Minar E et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004;164:92-6.
- McRae S, Tran H, Schulman S et al. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368:371-8.
- Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:366-70.
- Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008;168:1678-83.
- Spiezia L, Campelo E, Bon M et al. ABO blood groups and the risk of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Blood Transfus* 2013;11:250-3.
- Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377:2298.
- Bjori E, Johnsen HS, Hansen JB et al. D-dimer at venous thrombosis diagnosis is associated with risk of recurrence. *J Thromb Haemost* 2017;15:917-24.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
- Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011;364:351-60.
- Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2008;149:481-90.
- Kearon C, Parpia S, Spencer FA et al. D-dimer levels and recurrence in patients with unprovoked VTE and a negative qualitative D-dimer test after treatment. *Thromb Res* 2016;146:119-25.
- Prandoni P, Vedovetto V, Ciammaichella M et al. Residual vein thrombosis and serial D-dimer for the long-term management of patients with deep venous thrombosis. *Thromb Res* 2017;154:35-41.
- Nagler M, ten Cate H, Prins MH et al. Risk factors for recurrence in deep vein thrombosis patients following a tailored anticoagulant treatment incorporating residual vein obstruction. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:299-309.
- Pesavento R, Filippi L, Pagnan A et al. Unexpectedly high recanalization rate in patients with pulmonary embolism treated with anticoagulants alone. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1277-9.
- Wan T, Rodger M, Zeng W et al. Residual pulmonary embolism as a predictor for recurrence after a first unprovoked episode: results from the REVERSE cohort study. *Thromb Res* 2018;162:104-9.
- Seiler E, Limacher A, Mean M et al. Derivation and validation of a novel bleeding risk score for elderly patients with venous thromboembolism on extended anticoagulation. *Thromb Haemost* 2017;117:10.1160.
- Klok FA, Barco S, Konstantinides SV. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2017;117:1164-70.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
- Nielsen JD, Grove EL, Larsen TB et al. Recidiv af venøs tromboembolisme. *Ugeskr Læger* 2018;180:V03180177.