

Recidiv af venøs tromboemboli

Jørn Dalsgaard Nielsen¹, Erik Lerkevang Grove^{2,3}, Torben Bjerregaard Larsen⁴ & Anette Arbjerg Højen⁴

STATUSARTIKEL

1) Videncenter for Antikoagulant Behandling, Hjerteafdelingen, Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler
 2) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital
 3) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet
 4) Aalborg Thrombosis Research Unit, Kardiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger
 2018;180:V03180177

Venøs tromboemboli (VTE), som er den samlede betegnelse for dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli, er den tredjehyppigste blodpropsygdom, men har hidtil ikke fået megen opmærksomhed i medier eller fagkredse. Mens patienter med myokardieinfarkt eller apopleksi bliver behandlet på specialafdelinger og fulgt op i specialambulatorier, bliver patienter med VTE visiteret til mange forskellige afdelinger, og opfølgning overlades ofte til primærsektoren. Vi ønsker med denne artikel at gøre opmærksom på den høje recidivrisiko ved VTE og anbefaler, at beslutning om behandlingsvarighed tages af læger med særlig indsigt heri.

Vi har ingen prospektive danske studier af forekomst eller dødsfald som følge af VTE. Et norsk kohortestudie viste en årlig incidens af førstegangs-VTE på 1,43 tilfælde pr. 1.000 personer samt en mortalitet efter et år på ca. 22% og op mod 40%, når man inkludere VTE, som først blev diagnosticeret ved autopsi [1]. Tilsvarende hyppigheder er fundet i amerikanske studier og i et dansk studie, der var baseret på medicinske

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Venøs tromboemboli (VTE) er den tredjehyppigste kardiovaskulære sygdom, men der er for lidt fokus på den i sundhedsvæsnet.
- ▶ En tredjedel af patienterne med VTE får recidiv efter ophør med antikoagulansbehandling.
- ▶ Alle patienter med VTE bør have deres recidivrisiko vurderet efter tre måneders behandling.
- ▶ Vurderingen bør foretages af læger med grundigt kendskab til risiko for recidiv ved ophør med behandling og risiko for blødningskomplikationer ved fortsat behandling.

registre [2, 3]. Det betyder, at der herhjemme må antages at være ca. 8.000 tilfælde af førstegangs-VTE og 2.000-3.000 dødsfald årligt som følge af VTE. Antallet forventes at stige i de kommende år pga. stigende aldersgennemsnit i befolkningen.

TABEL 1

Indledning og videreførelse af antikoagulansbehandling ved venøs tromboemboli^a.

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatranetexilat	VKA: warfarin/phenprocoumon
<i>Indledende behandling</i>					
Behandling	15 mg × 2 dgl.	10 mg × 2 dgl.	LMH inden edoxaban	LMH inden dabigatranetexilat	LMH sammen med VKA
Varighed	3 uger	1 uge	≥ 5 dage	≥ 5 dage	Til INR er i niveau
<i>Viderebehandling</i>					
Standarddosis	20 mg × 1 dgl.	5 mg × 2 dgl.	60 mg × 1 dgl.	150 mg × 2 dgl.	VKA doseres, så INR er 2,0-3,0, hvilket bør opnås i mindst 70% af tiden
Reduceret dosis	15 mg × 1 dgl. hvis GFR er 15-49 ml/min Sekundær tromboseprofylakse: Ved langvarig behandling kan dosis reduceres til 10 mg × 1	2,5 mg × 2 dgl. hvis GFR er < 30 ml/min Sekundær tromboseprofylakse: Ved langvarig behandling kan dosis reduceres til 2,5 mg × 2 dgl.	30 mg × 1 dgl. ved 1 af flg.: Vægt ≤ 60 kg GFR ≤ 50 ml/min Behandling med P-gp-hæmmer	110 mg × 2 dgl. ved 1 af flg.: Alder ≥ 80 år Behandling med P-gp-hæmmer	
GFR-krav	≥ 15 ml/min	≥ 15 ml/min	≥ 15 ml/min	≥ 30 ml/min	Ingen krav
Interaktionsmekanismer	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp	P-gp	CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2

CYP = cytokrom P450-enzym; GFR = glomerulær filtrationsrate; INR = international normaliseret ratio; LMH = lavmolekylært heparin; P-gp = P-glykoprotein; VKA = K-vitaminantagonist.

a) For mere detaljeret beskrivelse af interaktioner henvises til produktresuméer.

De senere år har man fået stadig større indsigt i baggrunden for udvikling af VTE og årsagerne til den høje recidivrisiko ved ophør med antikoagulans (AK)-behandling. Almindeligvis anbefales 3-6 måneders AK-behandling, men hvis behandlingen seponeres uden vurdering af patientens risiko for recidiv, vil der inden for et år opstå en ny VTE efter behandlingsophør hos ca. 15% og hos ca. 30% efter 5-10 år [2, 4]. Recidiv øger risikoen for senfølger af VTE. Ved recidiv af DVT er risikoen for udvikling af posttrombotisk syndrom (PTS) således seks gange højere end efter førstegangs-DVT [5]. Ved lungeemboli ses tilsvarende en øget risiko for udvikling af kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (CTEPH) [6]. Der er derfor behov for en kyndig vurdering af patienterne, inden der tages stilling til ophør med AK-behandling.

Mange hospitaler har en antikoagulationsklinik (AK-klinik), hvor man har ansvaret for at indlede og monitorere patienternes behandling med lavmolekylært heparin og en K-vitaminantagonist (VKA). Klinikkerne har meget forskellig struktur, funktion og lægemæssig backup. De større AK-klinikker har tilknyttet læger og sygeplejersker med særlig erfaring i behandling af VTE. Beslutningen om, hvilke patienter der kan ophøre med behandling efter nogle måneder, og hvilke der bør fortsætte i livslang behandling, bør tages af VTE-kyndige læger.

Der er inden for det seneste par år sket et paradigmeskift, idet flertallet af patienterne med VTE i dag be-

handles med non-VKA orale antikoagulantia (NOAK) [7]. Det har betydet, at mange patienter nu kun vurderes af den vagthavende læge, som efter billeddiagnostisk verifikation af VTE-diagnosen udstyrer patienten med en recept på NOAK og overlader den videre opfølgning til patientens praktiserende læge.

De praktiserende læger har begrænset både erfaring med og mulighed for at vurdere de talrige risikofaktorer for progression og recidiv af VTE. Denne vurdering er fortsat en specialistopgave, og vi opfordrer derfor til, at patienter, som har VTE og behandles med NOAK, stadig henvises til AK-klinikker – ikke fordi behandling med NOAK kræver hyppig monitorering som ved VKA, men fordi ekspertisen i vurdering af behandlingsbehovet hos patienter med VTE findes der.

AMBULANT KONTROL AF PATIENTER MED VENØS TROMBOEMBOLI

Første ambulante kontrol

Ved den første ambulante kontrol skal patienten møde mhp. at: 1) uddybe anamnesen med oplysninger om eventuel familiær disposition og mulig kendt årsag til udvikling af VTE, 2) observere patientens almentilstand samt aktuelle symptomer og tegn på VTE, 3) informere patienten om VTE og behandling heraf, 4) kontrollere at patienten får korrekt doseret AK-behandling, 5) undersøge om patienten har bemærket øget blødningstendens eller andre bivirkninger af den ny-startede behandling, og 6) identificere behov for yderli-

gere tiltag pga. f.eks. progression af VTE, bivirkninger eller behandlingskrævende komorbiditet

I de tilfælde, hvor behandlingen indledes med lavmolekylært heparin (ved VKA dabigatranetexilat og edoxaban), aftales første ambulante besøg gerne på den femte behandlingsdag, hvor international normali-

seret ratio (INR) skal kontrolleres ved VKA-behandling, og hvor lavmolekylært heparin kan seponeres ved indledning af behandling med dabigatranetexilat eller edoxaban. Det foreslås, at patienter, der behandles med apixaban, ses efter en uges behandling, hvor dosis skal reduceres. Tilsvarende bør patienter, der får rivaroxaban, følges op efter tre uger i forbindelse med dosisreduktion.

Ved behandling med NOAK kontrolleres det, at dosis er afpasset patientens nyrefunktion, alder, vægt og eventuel interagerende behandling som vist i **Tabel 1**.

For patienter, der er i VKA-behandling, aftales videre kontrol af INR efter sædvanlig praksis. For alle patienter aftales der ny ambulant kontrol efter tre måneders behandling.

Ambulant kontrol efter tre måneders behandling

Ved undersøgelsen registreres ændringer i symptomer og tegn på VTE, og der tages stilling til omfanget af udredning af kliniske og parakliniske risikofaktorer for recidiv. Det primære formål med denne kontrol er at afgøre, om patienten skal ophøre eller fortsætte med AK-behandling. Det er en vanskelig vurdering, da der er talrige risikofaktorer, og samspillet mellem faktorerne er kun sparsomt belyst.

Ambulant kontrol efter tre måneder er relevant, fordi de fleste patienter, som kan ophøre med behandling, vil være symptomfri på det tidspunkt. Hvis en patient med lungeemboli fortsat er generet af dyspnø efter tre måneders behandling, bør der foretages ekkokardiografi og eventuelt lungescintigrafi med henblik på at finde en mulig udvikling af CTEPH [8, 9]. Endvidere bør det sikres, at patienter, der har DVT med PTS, får relevant kompressionsbehandling [10]. Herudover bør et evt. behov for en psykosocial indsats opspores pga. den øgede risiko for angst og depressionssymptomer, som findes hos patienter med VTE [11, 12].

VARIGHEDEN AF ANTIKOAGULANSBEHANDLING

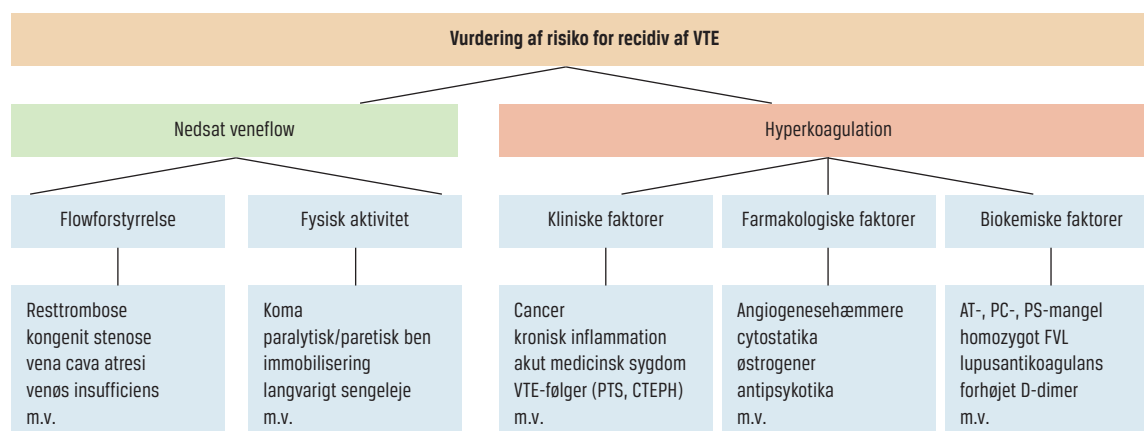
Tre måneders behandling er ofte tilstrækkelig hos patienter med førstegangs-VTE og ingen kendt trombofili eller trombosedisponerende komorbiditet, f.eks. cancer. Flere undersøgelser har vist samme recidivhyppighed et år efter behandlingsophør, uanset om der blev givet tre eller ≥ 6 måneders behandling [13-15]. Et svensk DVT-studie viste dobbelt så mange recidiver af DVT to år efter seks ugers behandling som to år efter seks måneders behandling, og man konkluderede derfor naturligvis, at seks ugers behandling var for lidt [16]. Ved opfølgning af patienterne ti år efter behandlingsophør var der imidlertid ingen signifikant forskel på recidivhyppigheden i de to grupper (31% vs. 27%) [17]. Tilsvarende viste en undersøgelse, hvor man sammenlignede seks og 24 måneders behandling af lungeemboli, en umiddelbar gevinst ved 24 måneders be-

TABEL 2

Risikofaktorer for venøs tromboemboli.

Risikofaktor	Bemærkning
<i>Klinisk</i>	
Større traume/kirurgi	Især større ortopædkirurgi og cancerkirurgi
Graviditet og 6 uger post partum	Oftest vestresidig iliofemoral DVT
Cancer	VTE-risiko afhænger af cancerstype og -stadie
Sengelejekrævende akut medicinsk sygdom	Tromboseprofylakse er ofte indiceret
Immobilisering	F.eks. sengeleje, lange rejser, benbandage
Parese i underekstremitet	F.eks. pga. apopleksi eller rygmarvsskade
Hjerteinsufficiens	DVT-risiko pga. venøs stase
Kronisk infektion	F.eks. kronisk hepatitis eller hiv-infektion
Kronisk inflammatorisk sygdom	F.eks. i tarm, lunger, lever eller bevægeapparat
Svær adipositas	BMI op til 30 kg/m ² har ringe indflydelse på VTE-risikoen
Nefrotisk syndrom	Medfører fald i antitrombinniveau
Myeloproliferativ lidelse	Særlig risiko for splanknisk venetrombose
Paroxysmisk nokturn hægoglobinuri	Sjælden hæmolytisk sygdom
Behçets syndrom	Systemisk vaskulitis af ukendt ætiologi
Vena cava-atresi	DVT-risiko pga. venøs stase
Andre kongenitte venøse malformationer	Klippel-Trénaunays og Kasabach-Merritts syndrom
Venøs kompression	F.eks. Bakers cyste, tumor
Venøs stenose	F.eks. May-Thurners syndrom, tidligere DVT
Veneklapinsufficiens	DVT-risiko pga. venøs stase
Varicer på benene	Giver primært risiko for superficiel flebitis
Stigende alder	VTE-risikoen fordobles hvert 10. leveår
<i>Farmakologisk</i>	
Angiogenesehæmmere	Thalidomid, lenalidomid, pomalidomid
Antiøstrogener	Tamoxifen, fulvestrant
Asparaginasebehandling	Medfører fald i antitrombinniveau
Cytostatika	Mange forårsager skadelig endotelcellepåvirkning
Antipsykotika	Bl.a. risperidon, clozapin og olanzapin
Postmenopausal hormonterapi	Lavere risiko ved substitution end ved antikonception
Østrogenholdige antikonceptiva	VTE-risiko: 1.- >3.- >2.-generationspræparater
<i>Biokemisk</i>	
Heparin	Ved heparininduceret trombocytopeni
Antifosfolipidantistoffer	Lupusantikoagulans, antikardiolipin, anti- β 2-gp-1
Antitrombinmangel	Mangelfuld hæmning af koagulationsprocessen
Protein C-mangel	Mangelfuld hæmning af koagulationsprocessen
Protein S-mangel	Mangelfuld hæmning af koagulationsprocessen
Faktor V _{Leiden} -mutation	Mangelfuld inaktivering af aktiveret faktor V
Protrombinmutation G20210A	Medfører øget produktion af protrombin
Koagulationsfaktor VIII > 2,00 kIE/l	Potentielt øget koagulationsaktivitet
Forhøjet fibrin D-dimer	Udtryk for øget fibrinogen-fibrin-omsætning
Hyperhomocysteinæmi	Kan medføre endotelsskade
Hyperviskositet: plasma- eller cellulær	Øget risiko for både arteriel og venøs trombose
Blodtype A, B eller AB	Pga. højere von Willebrand-faktor end i blodtype O

DVT = dyb venetrombose; gp = glykoprotein; VTE = venøs tromboemboli.


FIGUR 1


Vurdering af risiko for recidiv af venøs tromboemboli.

AT = antitrombin; CTEPH = kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension; FVL = faktor V_{Leiden}-mutation; PC = protein C; PS = protein S; PTS = posttrombotisk syndrom; VTE = venøs tromboemboli.

handling, men ingen signifikant forskel på recidivhyppigheden i de to grupper to år senere [18]. Behandlingsvarigheden synes således ikke at være afgørende for langtidsprognosen. I det svenske studie var der i gruppen, der fik seks ugers behandling, særligt mange recidiver i de første måneder efter behandlingsophør, og det anbefales i dag, at der gives mindst tre måneders behandling [19, 20]. Patienter med temporære risikofaktorer kan have behov for længerevarende behandling, hvis risikofaktorerne fortsat er til stede, mens patienter med væsentlige permanente risikofaktorer bør have livslang behandling.

RISIKOFAKTORER FOR UDVIKLING AF VENØS TROMBOEMBOLI

Tabel 2 viser en oversigt over 40 risikofaktorer for udvikling af VTE. Oversigten er inddelt i kliniske, farmakologiske og biokemiske risikofaktorer. Nogle af faktorerne er temporære, andre permanente; nogle er forbundet med høj risiko for VTE, mens andre er lavrisikofaktorer. Med så mange meget forskellige risikofaktorer kan det være en kompliceret opgave at afgøre, om patienten skal have temporær behandling eller bør fortsætte i livslang tromboseprofylakse. Da recidivhyppigheden er høj, kunne man vælge at give livslang behandling til alle. Det ville dog ikke blot være en dyr beslutning, men også en praksis, der ville påføre mange patienter unødvendig sygeliggørelse og udsætte dem for øget risiko for blødningskomplikationer. Opgaven er således at identificere de patienter, der har højest risiko for recidiv ved behandlingsophør, og der er gjort flere forsøg på at opstille scoringssystemer til vurdering af recidivrisikoen [21-23]. I observationerne, der danner baggrund for scoringssystemerne, har man identificeret og kvantificeret et begrænset antal almindeligt

forekommende risikofaktorer, men for alle studierne gælder, at man på forhånd ekskluderede patienter, som man vurderede havde høj recidivrisiko. Anvendelse af scoringssystemerne kræver derfor, at brugerne på samme måde er i stand til at finde og viderebehandle patienter med høj recidivrisiko for derefter at se på den prædiktive værdi af scoringen for de øvrige patienter. Bl.a. af den grund har scoringssystemerne ikke fået større udbredelse, men de har medvirket til afklaring af forskellige risikofaktorerens betydning.

RISIKOFAKTORER FOR RECIDIV AF VENØS TROMBOEMBOLI

Risikofaktorer for udvikling af førstegangs-VTE (Tabel 2) spiller også en rolle for recidivrisikoen (**Figur 1**), men prævalensen af risikofaktorer hos patienter med førstegangs-VTE og recidiverende VTE er forskellig. F.eks. forekommer faktor V_{Leiden}-mutation hos 20-30% af patienterne med førstegangs-VTE, men de udgør dog en mindre andel af patienter med recidiv af VTE, idet recidiv primært forekommer hos patienter med sværere risikofaktorer. Risikoen for recidiv er højere hos patienter med spontant opstået VTE end hos patienter, hvor der er en udløsende faktor, f.eks. traume, kirurgi, graviditet eller bandageret ben [24, 25]. VTE forekommer næsten lige hyppigt hos mænd og kvinder, men mænd har ca. dobbelt så høj risiko for recidiv som kvinder, bl.a. fordi nogle kvinder kan nedbringe deres recidivrisiko ved at ophøre med hormonbehandling [21-23]. Andre risikofaktorer, som er forbundet med høj risiko for recidiv, er cancer, lupusantikoagulans og mangel på naturligt antikoagulans [20, 26]. Endvidere medvirker resttrombose efter DVT til at øge recidivrisikoen [27].

Et samlet skøn over recidivrisikoen kræver vurdering af fem forhold: 1) veneflow, 2) fysisk aktivitet,

3) kliniske VTE-disponerende faktorer, 4) farmakologiske VTE-disponerende faktorer og 5) biokemiske VTE-disponerende faktorer.

Forhøjet D-dimer tre uger efter behandlingsophør er gennemsnitligt forbundet med en to en halv-fold øget risiko for recidiv [28]. Men recidivrisikoen kan være væsentligt højere, hvis patienten endvidere har f.eks. PTS, cancer, venøs insufficiens eller er immobil. Måling af D-dimer er let at håndtere og anvendes derfor hyppigt. Det er imidlertid vigtigt at erindre (og informere patienten om), at risikoen for VTE-recidiv kan være betragtelig, selvom D-dimer ikke er forhøjet.

VENØS TROMBEMBOLI-KLINIKKER

Etablering af klinikker for vene- og lungeblodpropper vil højne standarden for behandling af VTE. Her vil man ikke alene kunne sørge for, at patienterne får optimal behandling, men også give grundig information om sygdommen og forholdsregler under behandlingen. Patientinformation og patientuddannelse er af afgørende betydning for den oplevede frygt for tilbagefald, som er fremtrædende hos en stor del af patienterne, og som kan føre til angst, depressionssymptomer og langvarige psykiske problemer [12]. Desuden vil man i VTE-klinikker kunne foretage omhyggelig vurdering af patienternes risiko for recidiv og senfølger efter VTE. Vurderingen er vigtig, fordi nogle patienter i dag behandles unødvendigt længe, mens andre patienter med høj recidivrisiko får seponeret deres behandling. Vi har gode muligheder for at forebygge VTE, og med kyndig vurdering af patienterne har vi i dag bedre muligheder end tidligere for at skelne mellem patienter med lav og høj recidivrisiko.

KORRESPONDANCE: Jørn Dalsgaard Nielsen. E-mail: jdn@dadlnet.dk

ANTAGET: 28. august 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. oktober 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692-9.
- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:3-14.
- Søgaard KK, Schmidt M, Pedersen L et al. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation* 2014;130:829-36.
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Haematologica* 2007;92:199-205.
- Stain M, Schönauer 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.
- Pedersen CM, Møller K, Nielsen-Kudsk JE et al. Diagnose og behandling af kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension i Danmark. *Ugeskr Læger* 2016;178:V05160340.
- Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Staerk L et al. Temporal trends in initiation of VKA, rivaroxaban, apixaban and dabigatran for the treatment of venous thromboembolism – a Danish nationwide cohort study. *Sci Rep* 2017;7:3347.
- Machuca T, de Perrot M. When to refer a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary endarterectomy. *Can J Cardiol* 2015;31:509-14.
- 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.
- Amin E, Joore MA, ten Cate-Hoek AJ. Compression to prevent PTS: a controversy? *Phlebology* 2016;31:41-7.
- Michal M, Prochaska JH, Keller K et al. Symptoms of depression and anxiety predict mortality in patients undergoing oral anticoagulation: results from the thrombEVAL study program. *Int J Cardiol* 2015;187:614-9.
- Højen AA, Gorst-Rasmussen A, Lip GYH et al. Use of psychotropic drugs following venous thromboembolism in youth. *Thromb Res* 2015;135:643-7.
- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
- Pinede L, Ninet J, Duhaut P et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001;103:2453-60.
- Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007;334:674.
- Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
- Schulman S, Lindmarker P, Holmström 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.
- Couturaud F, Sanchez O, Pernod G et al. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:31-40.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52.
- Streiff MB, Agnelli G, Connors JM et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:32-67.
- Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM et al. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010;121:1630-6.
- Tosetto A, Iorio A, Marcucci M et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012;10:1019-25.
- Rodger MA, Kahn SR, Wells PS et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008;179:417-26.
- Prandoni P, Barbar S, Milan M et al. Optimal duration of anticoagulation. *Thromb Haemost* 2015;113:1210-5.
- White RH, Murin S, Wun T et al. Recurrent venous thromboembolism after surgery-provoked versus unprovoked thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2010;8:987-97.
- Lijfering WM, Brouwer J-LP, Veeger NJGM et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009;113:5314-22.
- Donadini MP, Ageno W, Antonucci E et al. Prognostic significance of residual venous obstruction in patients with treated unprovoked deep vein thrombosis: a patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost* 2014;111:172-9.
- Douketis J, Tosetto A, Marcucci M et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010;153:523-31.