

Commentaires d'experts suisses sur les 10<sup>es</sup> recommandations ACCP relatives  
au traitement antithrombotique

# Traitement de la thromboembolie veineuse – focus sur l'embolie pulmonaire

Dr méd. Rolf P. Engelberger<sup>a,b</sup>, PD Dr méd. Hans Stricker<sup>c</sup>, Prof. Dr méd. Lucia Mazzolai<sup>d</sup>, Prof. Dr méd. Nils Kucher<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universitätsklinik für Angiologie, Inselspital Bern; <sup>b</sup> Abteilung für Angiologie, Kantonsspital Fribourg; <sup>c</sup> Regionalspital Locarno; <sup>d</sup> Abteilung für Angiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

D'autres chapitres suivent, échelonnés selon la publication des mises à jour ACCP correspondantes.

## Introduction

Il existe déjà une certaine tradition selon laquelle les experts suisses publient des commentaires sur les dernières directives thérapeutiques de l'«American College of Chest Physicians» (ACCP). Cela doit en particulier servir à transposer les directives internationalement acceptées de l'ACCP dans le contexte suisse et à résumer le point de vue des experts suisses [1].

Comme annoncé dans l'éditorial concernant les 9<sup>es</sup> directives de l'ACCP de 2012, les 10<sup>es</sup> directives de l'ACCP ne seront plus publiées en tant qu'édition complète, mais sous forme de mises à jour des différents chapitres [2]. La première de ces mises à jour sur le thème «Traitement de la thromboembolie veineuse» a été publiée en février 2016 [3]. Au total, 12 thèmes de la neuvième édition ont été actualisés et trois nouveaux élaborés:

- Aspirine<sup>®</sup> pour le traitement d'entretien prolongé;
- traitement de l'embolie pulmonaire (EP) sous-segmentaire;
- gestion de la récurrence de thromboembolie veineuse (TEV) sous traitement anticoagulant.

La suite de l'article examine les recommandations relatives au traitement de l'EP aiguë.

## Une sélection des principales recommandations ACCP

1. Chez les patients présentant une EP aiguë ou une thrombose veineuse profonde (TVP) proximale, la durée du traitement anticoagulant et d'au moins 3 mois. La poursuite du traitement dépend ensuite du risque individuel de récurrence et d'hémorragie.
2. Les anticoagulants oraux directs (AOD) apixaban, dabigatran, edoxaban ou rivaroxaban sont désormais proposés comme traitement de première intention en cas de TEV non associée à une tumeur.

3. En cas de TEV associée à une tumeur, un traitement par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) est privilégié pendant les 3 premiers mois.
4. Si une anticoagulation prolongée après 3 mois de traitement n'est pas envisageable chez les patients présentant une TVP proximale non provoquée ou une EP, de faibles doses d'Aspirine<sup>®</sup> peuvent être prescrites en prévention d'une récurrence.
5. La pose d'un filtre de veine cave n'est pas indiquée chez les patients atteints de TEV pouvant bénéficier d'un traitement anticoagulant.
6. En présence du diagnostic d'une EP sous-segmentaire, il convient d'exclure une TVP proximale au moyen d'une écho-Doppler. En l'absence de TVP proximale, il est possible d'opter, en fonction du risque individuel de récurrence de TEV, soit pour une surveillance clinique (y compris écho-Doppler en série des veines proximales), soit pour une anticoagulation.
7. Nous recommandons une stratification formelle du risque chez tous les patients présentant une EP, afin d'évaluer le risque de mortalité à 30 jours.
8. Les EP à haut risque (pression artérielle systolique <90 mm Hg ou chute de la pression artérielle systolique ≥40 mm Hg pendant ≥15 min, non provoquée par arythmie, hypovolémie ou sepsis) doivent être immédiatement traitées par héparine non fractionnée (HNF) et reperfusion (thrombolyse systémique, ou de préférence thrombectomie par cathéter).
9. Les patients non à haut risque peuvent être classés dans les catégories bas risque et risque intermédiaire sur la base de scores validés. Les patients à bas risque peuvent désormais être traités en ambulatoire sous certaines conditions.
10. Les patients à risque intermédiaire doivent être hospitalisés et, en présence de signes d'imagerie d'une dysfonction ventriculaire droite (échocardiographie, tomodensitométrie) et de biomarqueurs positifs (par



Rolf P. Engelberger

ex. troponine), placés dans une unité de surveillance afin d'initier un traitement de reperfusion en présence de signes éventuels d'une détérioration hémodynamique.

11. En cas de récurrence de TEV sous traitement anticoagulant, il est recommandé de passer provisoirement (par ex. pendant 1 mois) à un traitement par HBPM ou d'augmenter la dose du traitement par HBPM d'un quart à un tiers.

### Modifications par rapport à la dernière édition

Chez les patients présentant une EP aiguë ou une TVP proximale, un traitement anticoagulant d'au moins 3 mois (niveau de preuve 1B conformément à l'adaptation de la classification GRADE par l'ACCP [4]) continue d'être recommandé. Au vu de plusieurs grandes études randomisées publiées depuis 2012 [5-7] et de l'expérience clinique croissante, il est toutefois désormais proposé, chez les patients ne présentant pas de cancer actif, de ne plus avoir recours aux antagonistes de la vitamine K (AVK) mais aux AOD apixaban, dabigatran, edoxaban ou rivaroxaban (par ordre alphabétique) comme traitement de première intention (2B). Les experts suisses souhaitent néanmoins faire remarquer que les patients atteints d'EP aiguë traités par reperfusion ou filtre de veine cave étaient exclus de toutes les études randomisées sur la TEV comparant les AOD au traitement standard (énoxaparine et AVK). En cas de TEV associée à une tumeur, le traitement par HBPM continue d'être privilégié (2C), tandis que les AOD sont désormais considérés comme une alternative équivalente aux AVK chez les patients cancéreux sans traitement par HBPM.

Le risque de récurrence selon la cause de la TEV (provoquée par un facteur de risque chirurgical ou non chirurgical transitoire, associée à une tumeur ou non provoquée/idiopathique) et le risque hémorragique individuel demeurent les facteurs déterminants pour la planification de la durée du traitement anticoagulant. La proposition selon laquelle la même anticoagulation peut être poursuivie après 3 mois de traitement d'entretien dans la mesure où une prolongation de la durée du traitement anticoagulant a été décidée, est quant à elle nouvelle (2C). Les deux études randomisées ASPIRE et WARFASA, publiées depuis la dernière édition des directives de l'ACCP, sont résumées dans le nouveau chapitre créé sur le thème de la prévention des récurrences au moyen d'Aspirine® [8, 9]. Par rapport au placebo, une faible dose d'Aspirine® diminue le taux de récurrence de la TEV d'environ un tiers, d'où les nouvelles recommandations de l'ACCP sur la possibilité d'envisager l'Aspirine®

pour la prévention des récurrences après au moins 3 mois de traitement anticoagulant chez les patients présentant une EP non provoquée ou une TVP proximale (2B), mais uniquement dans la mesure où une anticoagulation prolongée n'entre pas en ligne de compte.

En ce qui concerne le rôle du filtre de veine cave, l'étude française PREPIC2 publiée en 2015 a pu montrer que le filtre provisoire de veine cave, utilisé en plus de l'anticoagulation chez des patients présentant une EP aiguë et une TVP aiguë associée ou une thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs ainsi qu'un facteur de risque supplémentaire (par ex. âge >75 ans, cancer, insuffisance cardiaque, etc.), ne réduisait pas le taux de récurrence de TEV par rapport au traitement anticoagulant standard sans filtre [10]. L'ACCP continue donc de déconseiller l'utilisation d'un filtre de veine cave chez les patients atteints de TEV aiguë qui peuvent être traités par anticoagulation (1B). Le rôle du filtre de veine cave chez les patients atteints d'EP à haut risque et sous traitement anticoagulant reste toutefois peu clair.

Un nouveau chapitre se consacre à la problématique de l'EP sous-segmentaire. Il n'existe malheureusement encore aucune étude randomisée à ce sujet et les évidences reposent principalement sur des études de cohorte [11-13]. Avec la tomographie par ordinateur (TDM) avec produit de contraste, dont les performances ne cessent d'augmenter, le diagnostic de l'EP sous-segmentaire a doublé au cours des dernières années (4,7 vs 9,4% avec TDM à détecteur unique vs TDM multidétecteurs), sans modification du taux de TEV chez les patients non traités présentant une angiographie par TDM négative [11], d'où la controverse actuelle concernant la nécessité de l'anticoagulation. Etant donné que la valeur prédictive positive et la reproductibilité interobservateurs diminuent nettement pour les branches distales des artères pulmonaires, il est supposé que de nombreux diagnostics d'EP sous-segmentaire sont de faux positifs. D'un autre côté, il est possible que les EP sous-segmentaires soient causées par de plus petites TEV dont le pronostic est globalement meilleur [3]. L'ACCP a réuni divers critères rendant le diagnostic correct («true positive») d'une EP sous-segmentaire plus probable (tab. 1). Par ailleurs, chez les patients hospitalisés ou dont la mobilité est réduite pour une autre raison, avec cancer actif ou sans aucun facteur de risque de TEV réversible, le risque d'une TEV récurrente ou progressive est considéré comme élevé s'ils ne reçoivent pas de traitement anticoagulant. S'il est envisagé de ne pas avoir recours à un traitement anticoagulant chez des patients atteints d'EP sous-segmentaire, il convient dans tous les cas d'exclure une TVP proximale au moyen d'une échographie. Au vu de ces différents points, l'ACCP préfère donc, chez les patients présentant une EP

**Tableau 1:** Critères diagnostiques d'une embolie pulmonaire sous-segmentaire selon l'ACCP.

**Le diagnostic correct («true positive») d'une embolie pulmonaire (EP) sous-segmentaire est plus probable si:**

Angiographie par TDM de qualité élevée avec bonne représentation des artères pulmonaires distales

Présence de lacunes endoluminales multiples de produit de contraste au niveau des artères pulmonaires distales

Lacunes de produit de contraste au niveau d'artères pulmonaires sous-segmentaires plus proximales, c.-à-d. de taille supérieure

Lacunes de produit de contraste présentes sur plusieurs images

Lacunes de produit de contraste non adhérentes à la paroi

Lacunes de produit de contraste dans plusieurs projections

Patient symptomatique

Probabilité pré-test d'EP élevée

D-dimères élevés (en particulier si très élevés sans autre explication)

ACCP = American College of Chest Physicians  
TDM = tomodensitométrie

sous-segmentaire sans TVP proximale et un risque faible de récurrence de TEV, une surveillance clinique (de préférence combinée à une écho-Doppler en série des veines proximales) par rapport à une anticoagulation (2C); chez les patients présentant un risque élevé de récurrence de TEV, l'anticoagulation est privilégiée (2C). Il est préférable d'employer un traitement anticoagulant chez les patients présentant une mauvaise réserve cardiopulmonaire ou une dyspnée sévère sans autre explication, tandis que les patients ayant un risque hémorragique élevé devraient plutôt y renoncer.

Depuis la dernière édition de l'ACCP, aucune autre étude randomisée n'a été publiée sur le thème du traitement ambulatoire de l'EP. L'ACCP propose désormais que certains patients atteints d'EP à bas risque ne sortent plus uniquement tôt de l'hôpital («early discharge»), mais soient entièrement traités en ambulatoire (2B). Divers paramètres (par ex. le «Pulmonary Embolism Severity Index», PESI) sont mentionnés comme aides décisionnelles, mais pas formellement recommandés.

En ce qui concerne le traitement de l'EP aiguë par thrombolyse systémique, trois autres études randomisées ont été publiées depuis la dernière édition de l'ACCP, dont une incluant plus de 1 000 patients (PEITHO Trial) [14]. La dernière étude a pu montrer que, chez les patients sans hypotension, mais présentant toutefois des signes d'insuffisance ventriculaire droite (échocardiographie ou TDM) ainsi que des marqueurs sanguins positifs (troponine I ou T), une thrombolyse systémique réduisait significativement le critère d'évaluation combiné de mortalité et décompensation hémodynamique

par rapport au traitement standard par HNF (2,6 vs 5,6%), mais était associé à un risque nettement plus élevé d'hémorragie grave (11,5 vs 2,4%), y compris d'AVC hémorragique (2,0 vs 0,2%). Plusieurs méta-analyses ont par la suite confirmé les effets positifs de la thrombolyse systémique – réduction de la mortalité globale (OR 0,59) et de la mortalité due à une EP (OR 0,29), du taux de récurrence d'EP (OR 0,50) et de la décompensation hémodynamique ou du décès (OR 0,34) – toutefois au prix d'un risque hémorragique élevé (hémorragie grave: OR 2,91, hémorragie mortelle ou intracrânienne: OR 3,18) [3, 15]. Chez les patients atteints d'EP aiguë et d'hypotension (par ex. pression artérielle systolique <90 mm Hg), une thrombolyse systémique continue d'être proposée (désormais 2B, auparavant 2C). Il est toutefois encore recommandé, chez la plupart des patients sans hypertension, de ne pas administrer de thrombolyse systémique (désormais 1B, auparavant 1C), bien que, chez une sélection de patients ayant un risque hémorragique faible et pour lesquels l'état clinique se détériore après initiation de l'anticoagulation, une thrombolyse systémique doit être prise en considération (2C). Au vu de l'amélioration de l'état des recherches, la thrombolyse systémique reste préférable à la thrombectomie par cathéter (2C). Il est surprenant de constater que l'embolectomie chirurgicale n'est pas mentionnée dans les directives actuelles de l'ACCP. La thrombectomie par cathéter est toutefois proposée chez les patients atteints d'EP avec hypertension dans les centres bénéficiant de l'expertise correspondante (2C), dans la mesure où a) il existe un risque hémorragique élevé, b) la thrombolyse systémique n'a pas fonctionné ou c) l'évolution clinique pourrait être mortelle (c.-à-d. en quelques heures).

La problématique de la récurrence de TEV sous traitement anticoagulant a été traitée pour la première fois dans les directives de l'ACCP. Il n'existe jusqu'à présent aucune étude randomisée ou étude de cohorte prospective à ce sujet. Il a toutefois été mis en évidence que les HNF étaient plus efficaces que les AVK, du moins chez les patients cancéreux. C'est pourquoi les directives de l'ACCP proposent de passer à un traitement par HNF, au moins temporairement (par ex. 1 mois), chez tous les patients avec récurrence de TEV sous AVK ou AOD (2C). Si la récurrence survient sous HNF, une augmentation de la dose d'environ un quart à un tiers est envisagée (2C). Dans ce contexte, il est essentiel de déterminer avec certitude s'il s'agit effectivement d'une récurrence de TEV, si l'anticoagulation prescrite a été prise par le patient à la dose correcte et si un cancer encore non diagnostiqué ou éventuellement un syndrome des anticorps antiphospholipides pourraient être à l'origine de la récurrence.

### Commentaires des experts suisses

Chez les patients présentant une indication de traitement d'entretien prolongé, l'ACCP propose de poursuivre avec le même traitement que durant les 3 premiers mois (2C). Jusqu'à présent, l'unique étude

randomisée avec comparaison directe entre AVK et AOD (dabigatran) pour la prévention de récurrence a montré moins de complications hémorragiques sous dabigatran pour une efficacité comparable [16]. Une analyse post-hoc des patients sous traitement d'entretien prolongé de l'étude randomisée Hokusai-VTE (edoxaban vs

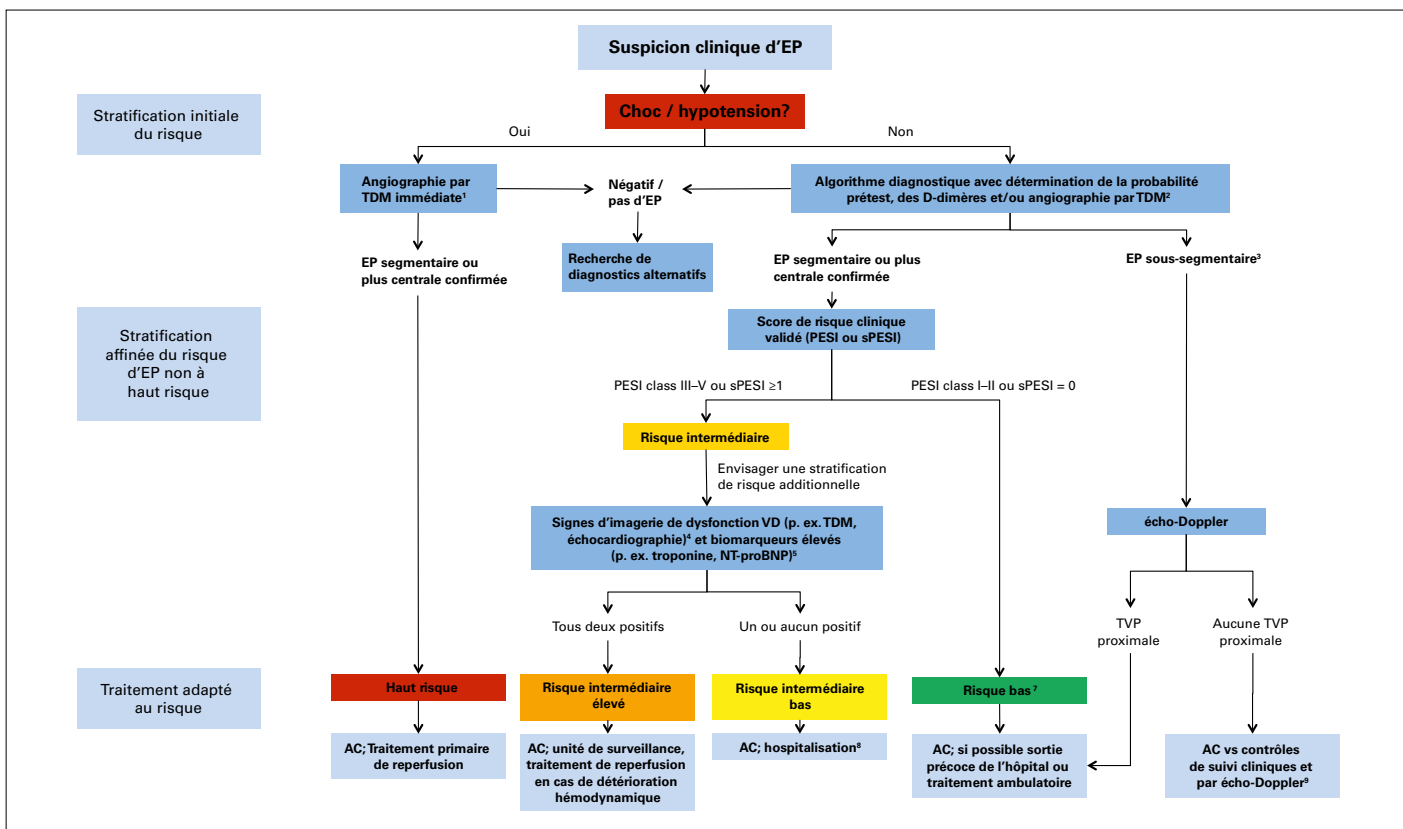


Figure 1: Algorithme de la procédure en cas de suspicion clinique d'une embolie pulmonaire (EP).

1 Si l'angiographie par TDM n'est pas immédiatement disponible, il convient de réaliser une échocardiographie à la recherche de signes d'une insuffisance ventriculaire droite aiguë. En cas de résultat positif de l'échocardiographie, il est possible d'initier un traitement de reperfusion ou de confirmer le résultat au moyen d'une angiographie par TDM chez le patient stabilisé.  
 2 En cas de probabilité pré-test faible/intermédiaire (ou «unlikely» dans le système binaire), déterminer le taux de D-dimères, en cas de probabilité pré-test élevée (ou «likely» dans le système binaire) ou de positivité des D-dimères, réaliser une angiographie par TDM.  
 3 Les critères diagnostiques d'une EP sous-segmentaire sont résumés dans le tableau 1.  
 4 Si une échocardiographie a été réalisée au cours des examens diagnostiques et que celle-ci a révélé des signes de dysfonction VD ou si la TDM met en évidence un agrandissement du VD (rapport VD/VG ≥0,9), il convient de déterminer les marqueurs biologiques (sauf chez les patients pour lesquels un traitement de reperfusion n'est pas envisageable en raison de graves comorbidités ou d'une espérance de vie limitée).  
 5 Si la positivité des marqueurs biologiques d'une lésion myocardique (par ex. taux élevé de troponine) ou d'une dysfonction VD (par ex. taux élevé de NT-proBNP) a été mesurée lors des examens diagnostiques initiaux (par ex. en raison de douleurs à la poitrine), il convient d'envisager une échocardiographie destinée à l'évaluation de la fonction VD ou d'examiner (à nouveau) la TDM à la recherche d'un agrandissement du VD.  
 6 En cas de possibilité de ne pas administrer un traitement anticoagulant au patient présentant une EP sous-segmentaire, il convient d'exclure une TVP proximale au niveau des membres inférieurs ainsi que d'autres régions à risque (par ex. TVP des membres supérieurs en présence d'un cathéter veineux central) au moyen d'une écho-Doppler.  
 7 Les patients présentant un PESI Class I-II ou sPESI de 0 point mais des marqueurs biologiques positifs ou des signes d'imagerie d'une dysfonction VD doivent également être classés dans la catégorie à risque intermédiaire bas, car ces patients ne sont probablement pas éligibles pour un traitement ambulatoire.  
 8 Les patients présentant des valeurs de troponine positives doivent être surveillés, même si l'imagerie ne révèle aucune dysfonction VD.  
 9 Décision en fonction du risque individuel de récurrence de TEV et d'hémorragie. Une anticoagulation est plutôt recommandée chez les patients présentant un risque élevé de TEV récidivante ou progressive (par ex. patients hospitalisés, mobilité réduite, cancer actif ou absence de facteur de risque de TEV réversible), une mauvaise réserve cardio-pulmonaire ou une dyspnée sévère; sinon, des contrôles de suivi cliniques et par écho-Doppler (pour exclure une TVP proximale) sont plutôt recommandés, en particulier en cas de risque hémorragique élevé.

Abréviations: AC = anticoagulation; TDM = tomодensitométrie; PESI = Pulmonary Embolism Severity Index; VD = ventricule droit; VG = ventricule gauche; sPESI = simplified PESI; TVP = thrombose veineuse profonde; TEV = thromboembolie veineuse.

AVK) a tiré les mêmes conclusions [17]. En outre, diverses études de phase II avec l'apixaban, le dabigatran ou le rivaroxaban ont pu montrer une réduction d'environ 80% du taux de récurrence de TEV par rapport au placebo, pour un risque hémorragique à peine élevé [16, 18, 19]. C'est pourquoi les experts suisses privilégient les AOD pour le traitement d'entretien prolongé en cas de TEV non associée à une tumeur. En revanche, les experts suisses approuvent la recommandation de l'ACCP selon laquelle Aspirine® ne doit pas être considérée comme une alternative équivalente à l'anticoagulation prolongée.

En accord avec les directives actuelles de l'«European Society of Cardiology» (ESC) datant de 2014, les experts suisses sont d'avis que tous les patients présentant une EP aiguë doivent être initialement soumis à une stratification formelle du risque (fig. 1) afin d'évaluer le risque de mortalité à 30 jours (niveau de preuve 1B selon ESC) [20]. En se basant sur la présentation clinique, les patients sont d'abord classés dans les catégories EP à haut risque (pression artérielle systolique <90 mm Hg ou chute de pression artérielle systolique  $\geq$ 40 mm Hg pendant  $\geq$ 15 min, non provoquée par arythmie, hypovolémie ou sepsis) et EP non à haut risque. Les patients à haut risque doivent être immédiatement traités par HNF (ESC 1C) et un traitement de reperfusion primaire est recommandé (ESC 1B). En cas de contre-indication de thrombolyse systémique ou d'échec thérapeutique, une embolectomie chirurgicale (ESC 1C) ou encore une thrombectomie par cathéter sont proposées (ESC 2aC). Il n'existe malheureusement aucune étude randomisée avec comparaison directe entre la thrombolyse systémique et le traitement par cathéter. L'étude randomisée ULTIMA (HNF vs HNF plus thrombolyse par cathéter «ultrasound enhanced») en cas d'EP à risque intermédiaire et deux études de registre multicentriques prospectives réalisées auprès de patients à haut risque et à risque intermédiaire (avec respectivement 92 et 150 patients) ont pu montrer, par rapport à la thrombolyse systémique, un effet comparable de la thrombolyse par cathéter sur la fonction ventriculaire droite, le taux de complications hémorragiques était toutefois nettement

inférieur pour l'utilisation du traitement par cathéter, aucune hémorragie intracrânienne n'ayant été en particulier décrite [21–23]. Les experts suisses sont donc d'avis que la thrombectomie par cathéter devrait si possible être privilégiée par rapport à la thrombolyse systémique.

Les patients atteints d'EP non à haut risque peuvent être classés sur la base du PESI ou de sa forme simplifiée (sPESI) dans les sous-catégories EP à risque intermédiaire et EP à bas risque (ESC 2aB). Chez ces derniers, un traitement ambulatoire peut être envisagé dans la mesure où les conditions extérieures et l'anticoagulation le permettent (ESC 2aB). Au vu de signes d'imagerie d'une dysfonction ventriculaire droite (par ex. TDM, échocardiographie) et de marqueurs biologiques élevés (par ex. troponine, NT-proBNP), les patients à risque intermédiaire peuvent être classés en tant que patients à risque intermédiaire élevé (deux tests positifs) et patients à risque intermédiaire bas (uniquement un test positif) (ESC 2aB). Les patients de la première catégorie doivent être placés dans une unité de surveillance afin d'effectuer à temps un traitement de reperfusion – de préférence par cathéter – dans le cas d'une éventuelle détérioration hémodynamique (ESC 1B). Les patients à risque intermédiaire bas doivent être hospitalisés au moins momentanément.

Le diagnostic de l'EP n'a pas non plus été spécialement thématiqué dans la nouvelle édition de l'ACCP et nous renvoyons au chapitre détaillé correspondant des directives de l'ESC de 2014 [20].

#### Disclosure statement

Dr Engelberger a perçu des honoraires de conférencier ou des indemnités pour sa participation à des comités consultatifs de la part de Bayer HealthCare et Sanofi-Aventis; PD Dr Stricker a perçu des indemnités pour sa participation à des comités consultatifs de la part de Bayer HealthCare, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb et Sanofi-Aventis; Prof. Mazzolai a perçu des indemnités pour sa participation à des comités consultatifs de la part de Bayer HealthCare, Pfizer et Sanofi-Aventis; Prof. Kucher a perçu des subsides de recherche et des honoraires de conférencier de la part de Bayer HealthCare, Bristol Myers Squibb, Pfizer et Sanofi-Aventis.

#### Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

Correspondance:  
Prof. Dr méd. N. Kucher  
Universitätsspital –  
Inselspital  
Schweizer Herz- und  
Gefässzentrum  
Freiburgstrasse  
CH-3010 Bern  
[nils.kucher\[at\]insel.ch](mailto:nils.kucher[at]insel.ch)



## Références

- 1 Wuillemin WA, Spirk D, Baumgartner I, Lüscher TF. Die neuen Empfehlungen des American College of Chest Physicians (ACCP) über antithrombotische Behandlung: Kommentar von Schweizer Experten. *Schweiz Med Forum*. 2013;13(33):616–7.
- 2 Metersky ML, Nathanson I. Introducing the future of ACCP Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):285–6.
- 3 Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315–52.
- 4 Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):53–70.
- 5 Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406–15.
- 6 Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799–808.
- 7 Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287–97.
- 8 Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1959–67.
- 9 Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2012.
- 10 Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(16):1627–35.
- 11 Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1716–22.
- 12 Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(1):20–6.
- 13 den Exter PL, van Es J, Klok FA, Kroft LJ, Kruijff MJ, Kamphuisen PW, et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood*. 2013;122(7):1144–9; quiz 1329.
- 14 Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402–11.
- 15 Marti C, John G, Konstantinides S, Combescurie C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605–14.
- 16 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):709–18.
- 17 Raskob G, Ageno W, Cohen AT, Brekelmans MP, Grosso MA, Segers A, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e228–36.
- 18 Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699–708.
- 19 Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499–510.
- 20 Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014.
- 21 Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129(4):479–86.
- 22 Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ, Jr., Levy JR, Facchini FR, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest*. 2015;148(3):667–73.
- 23 Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovascular interventions*. 2015;8(10):1382–92.