



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESI DOCTORAL

**Influència dels filtres de vena cava inferior sobre la pràctica clínica en la
malaltia tromboembòlica venosa.**

presentada per:

Meritxell Mellado Joan

per obtenir el títol de Doctor

Directors:

Dr. Manel Monreal Bosch

Dr. Albert Clarà Velasco

Tutor:

Dr. Manel Monreal Bosch

Programa de Doctorat en Medicina - Departament de Medicina



Facultat de Medicina

Març de 2020



El Doctor Manel Monreal Bosch, Catedràtic del Departament de Medicina i el Doctor Albert Clarà Velasco, Professor Associat del Departament de Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques, ambdós adscrits a la Universitat Autònoma de Barcelona

CERTIFIQUEN:

Que el treball **“Influència dels filtres de vena cava inferior sobre la pràctica clínica en la malaltia tromboembòlica venosa”** presentat per la llicenciada Meritxell Mellado Joan per optar al grau de Doctor, ha estat realitzat sota la nostra direcció i que es troba en condicions de ser defensat davant el tribunal corresponent.

A Barcelona, 13 de Març de 2020.

Dr. Manel Monreal Bosch

Dr. Albert Clarà Velasco

AGRAIMENTS

Aquesta tesi doctoral ha estat possible gràcies a l'ajuda i el recolzament de moltes persones.

Primer dels meus directors de tesi. El Manel Monreal Bosch que m'ha permès entrar al món de RIETE i m'ha ajudat en tot el que he necessitat. La teva paciència és infinita i la teva dedicació i ajuda impagable. L'Albert Clarà Velasco que ha sigut en aquests anys el cap de servei, líder, company de feina, metge i amic que tothom necessita. Tu tens dues mans esquerres i jo dues de dretes. Ets un exemple a seguir. Moltes gràcies per tot.

Als membres del grup RIETE, especialment a José Ignacio Pijoan, David Jiménez i Manuel Trujillo, que fan possible ampliar els coneixements sobre la malaltia tromboembòlica venosa i que han ajudat en les etapes més feixugues d'aquesta tesi. Moltíssimes gràcies per la vostra ajuda.

Als meus companys del servei de cirurgia vascular, que han passat anys recollint les dades dels pacients a la seva història perquè jo les pogués utilitzar, sobretot aquells que han sigut residents durant els anys que he necessitat per fer aquesta tesi. Gràcies nois i noies.

Als meus pares, que m'ho han donat tot. Sense vosaltres no hauria arribat enlloc. Espero que algun dia algú se senti tan orgullós de mi com jo em sento de vosaltres.

Al Martí, que ens ha ensenyat a tots a veure la vida amb uns altres ulls, a un altre ritme i a parlar un altre idioma. És difícil de creure com et fas estimar.

A les meves amigues, per compartir els bons i els mals moments.

I a l'Èric, per estimar-me, ajudar-me i acompanyar-me en aquesta i altres aventures. La millor està per arribar. Al teu costat tot és molt millor. T'estimo.

ABREVIATURES

ACCP= American College of Chest Physicians

ACOD= Anticoagulant Oral d'Acció Directa

ACR= American College of Radiology

AHA= American Heart Association

AngioRMN= Angioressonància Magnètica Nuclear

AngioTC= Angiotomografia Computada

ASC= American Society of Cardiology

AVK= Anticoagulant Antivitamina K

ESC= European Society of Cardiology

FVC= Filtre de Vena Cava

FVCI= Filtre de Vena Cava Inferior

HBPM= Heparina de Baix Pes Molecular

HNF= Heparina No Fraccionada

HR= Hazard Ratio

IC= Interval de Confiança

MTEV= Malaltia Tromboembòlica Venosa

OR= Odds Ratio

RIETE= Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica

RR= Risc Relatiu

SIR= Society of Interventional Radiology

TC= Tomografia Computada

TEP= Tromboembòlia Pulmonar

ÍNDEX

1. RESUM	15
2. INTRODUCCIÓ	23
2.1. MALALTIA TROMBOEMBÒLICA VENOSA	25
2.2. FILTRES DE VENA CAVA	26
2.2.1. Indicacions per a la implantació d'un filtre de vena cava inferior	26
2.2.2. Eficàcia dels filtres de vena cava	31
2.3 MALALTIA TROMBOEMBÒLICA VENOSA I RIETE	33
3. HIPÒTESI	37
4. OBJECTIUS	41
4.1 OBJECTIU PRIMARI	43
4.2. OBJECTIUS SECUNDARIS	43
5. ARTICLES	45
6. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS	69
6.1 RESULTATS	71
6.1.1 Característiques basals i resultats de les cohorts no aparellades	71
6.1.2. Resultats de la cohort aparellada	74
7. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ DELS RESULTATS OBTINGUTS	77
7.1. DISCUSSIÓ	79
7.1.1. Limitacions dels estudis	86
8. CONCLUSIONS	89
9. LÍNIES DE FUTUR	93
10. BIBLIOGRAFIA	97

1. RESUM

Introduction

Even though guidelines recommend the use of inferior vena cava filters (IVCF) in patients with acute venous thromboembolism (VTE) and a contraindication for anticoagulant treatment or a recurrent VTE despite adequate anticoagulant treatment, there are no randomized trials or cohort studies testing the influence of an IVCF in such indications.

Objectives

To assess the influence of an IVCF insertion in VTE patients with 1) an episode of recurrent venous thromboembolism (VTE) despite adequate anticoagulant treatment, or 2) a major bleeding event during the first 3 months of anticoagulant treatment.

Material and methods

Among a cohort of VTE patients recruited in the RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica), registry, we performed a case-control study (*propensity score* matching) to assess the association between IVCF insertion in patients with a recurrent VTE episode and all-cause mortality, fatal pulmonary embolism (PE), recurrent VTE and major bleeding. Additionally we analyzed the effect of an IVCF insertion on all-cause mortality, fatal bleeding, re-bleeding or recurrent VTE in patients who developed major bleeding during the first 3 months of anticoagulant therapy.

Results:

Patients with recurrent VTE were divided according to type of recurrence: deep venous thrombosis (DVT) or PE. Among patients with a recurrent DVT, 17 patients with an

IVCF were matched with 49 patients without filter; the insertion of an IVCF did not reduce all-cause mortality rates (17.7% vs 12.2%). Among patients with a recurrent PE, 48 patients with an IVCF inserted were matched with 91 patients without filter; the insertion of an IVCF was associated with a significant decrease in all-cause mortality rate (2.1% vs 25.3%; $p=0.002$) and a non-significant lower rate of fatal PE (2.1% vs 17.6%).

Among VTE patients with a major bleeding event during the first 3 months of anticoagulant treatment, 122 patients with an IVCF inserted were matched with 429 patients without filter. The insertion of an IVCF was associated with a lower all-cause mortality (HR 0.49; 95% CI 0.31–0.77) and fatal bleeding (HR 0.16; 95% CI 0.07–0.49) risk, with a similar re-bleeding and recurrent PE rates.

Conclusions:

Among patients with a VTE recurrence during the first 3 months of anticoagulant therapy insertion of an IVCF was not associated with a survival benefit in patients with recurrent DVT, but reduced the risk of all-cause mortality in patients with recurrent PE. The insertion of an IVCF in patients with a major bleeding event during the first 3 months of anticoagulant therapy for a VTE was associated with a lower risk of all-cause mortality and fatal bleeding.

Introducció:

Tot i que les guies de pràctica clínica recomanen l'ús d'un filtre de vena cava inferior (FVCI) en pacients amb un episodi agut de malaltia tromboembòlica venosa (MTEV) i contraindicacions per al tractament anticoagulant o un episodi de sagnat major durant els primers tres mesos de tractament anticoagulant, no existeixen assajos clínics ni estudis aleatoritzats que avaluïn l'eficàcia i seguretat dels filtres de vena cava inferior (FVCI) en les anomenades "indicacions absolutes".

Objectius:

Avaluar l'eficàcia d'un FVCI en pacients que desenvolupen un episodi de MTEV recurrent malgrat un correcte tractament anticoagulant i en pacients amb MTEV aguda que presenten un episodi de sagnat major durant el tractament anticoagulant.

Material i mètodes:

A partir de la cohort RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica) s'ha realitzat un estudi de casos i controls on, mitjançant l'anàlisi per aparellament per *propensity score*, s'ha valorat l'associació entre 1) la inserció d'un FVCI per una MTEV recurrent i la mortalitat global, mortalitat per tromboembòlia pulmonar (TEP), nous episodis de MTEV i episodis de sagnat major a 30 dies després de l'episodi de recidiva, 2) la inserció d'un FVCI en pacients amb un episodi de sagnat major durant els primers tres mesos de tractament anticoagulant per MTEV i la mortalitat global, mortalitat per sagnat, nous episodis de sagnat o de MTEV.

Resultats:

Els pacients que van presentar un episodi recurrent de MTEV malgrat un correcte tractament anticoagulant es varen analitzar en funció del tipus de recidiva: trombosi venosa profunda (TVP) o TEP. Dels pacients que van recidivar en forma de TVP, 17 pacients portadors d'un FVCI van ser aparellats amb 49 pacients tractats sense FVCI; l'anàlisi per aparellament no va mostrar diferències pel que fa a mortalitat global entre pacients portadors de FVCI respecte no portadors de FVCI (17.7% vs 12.2%). Dels pacients que van recidivar en forma de TEP, 48 pacients tractats amb un FVCI van ser aparellats amb 91 pacients sense FVCI; l'anàlisi va mostrar una disminució significativa de la mortalitat global en els pacients portadors de FVCI (2.1% vs 25.3%; $p=0.002$) i una disminució no significativa de la mortalitat per TEP.

Entre els pacients que van presentar un episodi de sagnat major durant els primers tres mesos de tractament anticoagulant i van ser tractats amb la inserció d'un FVCI, 122 pacients tractats amb la inserció d'un FVCI van ser aparellats amb 429 pacients sense FVCI; la inserció d'un FVCI es va associar a una disminució significativa de la mortalitat global (HR 0.49; IC 95% 0.31–0.77) i del sagnat fatal (HR 0.16; IC 95% 0.07–0.49), amb un risc similar de nous episodis de sagnat i de TEP recurrent.

Conclusions:

1. L'ús d'un FVCI en pacients amb un episodi de TEP recurrent malgrat un correcte tractament anticoagulant s'associa a una disminució de la mortalitat global, sense observar-se aquest efecte en pacients que presenten una recidiva en forma de TVP.

2. En pacients que presenten un episodi de sagnat major durant els primers 3 mesos de tractament anticoagulant per MTEV, l'ús d'un FVCI s'associa a una disminució de la mortalitat global i de la mortalitat per sagnat.

2. INTRODUCCIÓ

2.1. MALALTIA TROMBOEMBÒLICA VENOSA

La malaltia tromboembòlica venosa (MTEV), que engloba tant la trombosi venosa profunda (TVP) com el tromboembolisme pulmonar (TEP), és la tercera causa de mort per malaltia cardiovascular, després de la cardiopatia isquèmica i l'ictus, a més de ser una causa important de morbiditat i incapacitat.

Tot i que és difícil conèixer la incidència real, s'estima que la taxa anual de TVP entre la població europea és d'entre 70 i 140 casos per cada 100.000 habitants i any, i la de TEP oscil·la entre 39 i 115 casos per cada 100.000 habitants. És conegut que aquesta incidència augmenta a mesura que també ho fa l'edat de la població i que és més freqüent en homes que en dones, amb una taxa anual ajustada per edat de 130 casos per 100.000 habitants en homes, respecte als 110 casos per 100.000 habitants en dones.¹⁻²

El tractament de la MTEV consisteix bàsicament en l'anticoagulació del pacient, ja sigui amb heparina de baix pes molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF), anticoagulant antivitamina K (AVK) o un anticoagulant oral d'acció directa (ACOD) i, en determinats casos, es podran valorar altres opcions terapèutiques, com la trombectomia en les TVP proximals o la trombòlisi en les TEP amb inestabilitat hemodinàmica.²⁻⁴

És sabut que, malgrat rebre un correcte tractament anticoagulant, els pacients amb MTEV presenten risc de presentar una recidiva de la seva malaltia tromboembòlica. Així, per exemple, els pacients en tractament amb AVK presenten una taxa de recidiva del 6% durant els primers 90 dies, mentre que els pacients en tractament amb un ACOD tenen un risc de recidiva del 2% durant els primers 3-12 mesos.⁵⁻⁶

Per altra banda, el sagnat és la complicació més temuda en els pacients que reben tractament anticoagulant per una MTEV. A la literatura, la taxa de sagnat fatal en pacients amb MTEV sota tractament anticoagulant és de 0.5-1 èxits per cada 100 pacients i any.⁷

Quan el tractament anticoagulant no és possible (perquè el pacient presenta un sagnat actiu o té risc de sagnat) o bé no és eficaç (és a dir, presenta nous episodis de MTEV malgrat un correcte tractament anticoagulant), es pot valorar l'opció de col·locar un filtre de vena cava inferior (FVCI).

2.2. FILTRES DE VENA CAVA

Les lligadures de vena safena, vena femoral o fins i tot de vena cava, així com el clip quirúrgic d'Adams i De Weese van ser els primers intents no farmacològics de reduir el risc de TEP en pacients amb MTEV.

Des de l'aparició dels primers dispositius de FVCI durant la segona meitat del segle XX i fins a l'actualitat, el nombre de filtres implantats ha augmentat de manera exponencial. Durant aquest temps, s'han produït avenços tecnològics importants, especialment l'aparició dels FVCI retirables l'any 2003. Només tres anys més tard, l'any 2006, els filtres retirables ja eren el 50% del total de FVCI col·locats i el nombre de pacients que actualment reben un filtre, fins i tot sense evidència de TVP o TEP, ha augmentat de manera destacable, sobretot als Estats Units.⁸⁻⁹

2.2.1. Indicacions per a la implantació d'un filtre de vena cava

El FVCI no constitueix *per se* un tractament de la MTEV. Es tracta simplement d'una mesura terapèutica encaminada a evitar l'embolització de trombes en pacients en determinades situacions clíniques.

Tot i que les indicacions per a la col·locació d'un FVCI s'han mantingut relativament estables durant molts anys, el nombre de filtres implantats ha augmentat progressivament. La majoria de les guies de pràctica clínica pel diagnòstic i tractament de la MTEV comparteixen les principals indicacions per a la col·locació d'un FVCI (les anomenades indicacions absolutes).

Així, a finals de l'any 2016 (data de publicació del primer article d'aquesta tesi doctoral), la guia de pràctica clínica de l'American College of Chest Physicians (ACCP), probablement la guia més seguida pels facultatius en el tractament de la MTEV, recomanava la col·locació d'un filtre de vena cava en pacients amb una TVP proximal o TEP que no poden iniciar el tractament anticoagulant o l'havien de suspendre, ja fos per un sagnat actiu o per risc de sagnat.³⁻⁴

Aquestes indicacions són compartides per totes les guies de pràctica clínica, tot i que la resta de societats, associacions o comitès, inclouen més indicacions a les seves recomanacions. Així, l'American Heart Association (AHA) i l'American Society of Cardiology (ASC) afegien a les indicacions de l'ACCP la progressió i l'aparició de nous episodis de MTEV en pacients correctament anticoagulats per un episodi previ. Aquesta indicació va estar inclosa a la guia de l'ACCP i va desaparèixer a partir de l'edició de 2008.¹⁰⁻¹²

El British Committee for Standards in Haematology recomanava intensificar el tractament anticoagulant en pacients que presentaven una recidiva en forma de TEP malgrat un correcte tractament mèdic, i reservava l'ús del filtre quan aquesta intensificació tampoc era efectiva. També incloïa, dins de les seves indicacions, els pacients amb un episodi agut de MTEV recent (dins el primer mes) que havien de ser sotmesos a una intervenció quirúrgica no diferible. Es recomanava considerar la possibilitat del FVCI en pacients embarassades que desenvolupaven un episodi de MTEV extens poc abans de la data prevista de part (2 setmanes), òbviament, considerant la col·locació d'un FVCI retirable, així com la col·locació d'un FVCI preoperatori en pacients amb hipertensió pulmonar secundària a MTEV que havien de ser sotmesos a una tromboendarterectomia pulmonar.¹³

La Society of Interventional Radiology (SIR) i l'American College of Radiology van publicar, l'any 2006 (amb posterior revisió l'any 2011), la guia de pràctica clínica menys restrictiva. En aquesta guia s'hi recomana no només la implantació d'un FVCI en pacients amb MTEV que no poden rebre tractament anticoagulant o que presenten una recidiva malgrat un correcte tractament, sinó també en:

- Pacients amb TEP massiu o TVP residual i alt risc de nou episodi
- Trombe flotant iliofemoral o trombosi de vena cava inferior
- TVP i malaltia cardiopulmonar severa

Aquesta guia també inclou indicacions per a la col·locació d'un filtre a la vena cava suprarenal com:

- MTEV i embaràs
- Trombosi de vena gonadal
- Variants anatòmiques, com una duplictat de vena cava o una vena renal d'inserció baixa
- Disminució significativa del calibre de la vena cava infrarenal
- Massa abdominal pèlvica en pacients que seran sotmesos a cirurgia i es preveu la mobilització de la vena cava infrarenal

Finalment, també inclou indicacions profilàctiques en pacients sense evidència de MTEV, com:

- Traumatisme greu, ja sigui un traumatisme cranioencefàlic tancat, una lesió medul·lar o múltiples fractures òssies

- Pacients amb risc elevat de MTEV, per immobilització, grans cremats, malalts neoplàsics, etc¹⁴

A finals de l'any 2016, també hi havia altres guies, com l'Spinal Cord Injury Consortium i la de l'Eastern Association for the Surgery Trauma, que també consideraven indicat l'ús de FVCI en pacients sense MTEV coneguda. De fet, una revisió relativament recent de les sèries publicades mostra que el 17% dels FVCI es van col·locar de forma profilàctica.¹⁵

Cal tenir en compte que un FVCI no és un procediment terapèutic, sinó profilàctic en pacients que no poden rebre tractament anticoagulant o que reben un tractament anticoagulant que no és efectiu. Així, el pacient ha de reiniciar el tractament anticoagulant quan sigui possible i retirar el FVCI, sempre que es pugui i ja no sigui necessari.

Tot i que s'han produït pocs canvis en les indicacions per a la col·locació d'un FVCI en els darrers anys, el nombre de filtres implantats augmenta de forma exponencial, sobretot a països on han arrelat les indicacions profilàctiques, com als Estats Units. La taxa d'inserció de filtres en pacients amb MTEV varia des d'un 2% al registre RIETE (registre multicèntric internacional de la MTEV) a un 15% en altres sèries o països.¹⁶⁻²⁰

Malgrat que s'han publicat més estudis sobre FVCI en els darrers 12 anys que en els 25 anys previs, no s'ha dissenyat cap estudi prospectiu aleatoritzat per valorar l'eficàcia d'aquests dispositius en les denominades indicacions "absolutes". Tot i això s'han publicat molts treballs retrospectius no aleatoritzats sobre les indicacions anomenades "relatives".²¹

2.2.2. Eficàcia dels filtres de vena cava

L'objectiu de la col·locació d'un FVCI és reduir el risc d'un esdeveniment tromboembòlic en pacients, ja sigui en pacients sense diagnòstic de MTEV o en pacients amb MTEV que no poden rebre tractament anticoagulant, l'han de suspendre o no és eficaç. És a dir, que el seu objectiu és evitar esdeveniments tromboembòlics, sigui quina sigui la seva indicació.

No existeixen estudis aleatoritzats que avaluïn l'eficàcia dels FVCI en les considerades "indicacions absolutes", ja que no es considera ètic. Existeixen, però, treballs retrospectius que avaluen els filtres en aquestes situacions. Així, Muriel et al. estudiaren l'eficàcia dels FVCI en pacients amb un episodi recent de MTEV i elevat risc de sagnat que contraindicava el tractament anticoagulant. Es van comparar pacients als quals es va implantar un FVCI amb pacients que van rebre tractament anticoagulant (sense FVCI). La col·locació d'un FVCI es va associar a una reducció de la mortalitat immediata per TEP amb una tendència no significativa a la disminució de la mortalitat per qualsevol causa. Van observar, també, un increment del nombre de MTEV recorrents en el grup de pacients portadors d'un FVCI (6.1% vs 0.6%; $p < 0.001$) sense diferències significatives en els episodis de sagnat major.²²

Existeixen múltiples treballs que avaluen l'eficàcia dels filtres en les indicacions relatives.

A l'estudi PREPIC, estudi aleatoritzat prospectiu sobre pacients amb TVP i TEP d'alt risc (abans anomenat TEP massiva, que és aquella que va associada a hipotensió arterial o xoc) l'ús d'un FVCI associat a tractament anticoagulant s'associà a una disminució dels episodis de TEP a curt termini, amb una tendència que es manté a llarg termini. Cal tenir

en compte, però, que aquests pacients presentaran un major nombre de TVP sense cap benefici sobre la mortalitat global.²³

L'estudi PREPIC 2 va avaluar l'efecte dels FVCI retirables en pacients amb TEP i TVP i elevat risc de recurrència, sense trobar diferències significatives entre els dos grups pel que fa a TEP, TEP fatal ni cap altre esdeveniment, pel que els mateixos autors conclogueren que els resultats no recolzaven l'ús d'un FVCI en pacients que podien rebre tractament anticoagulant.²⁴

Existeixen, però, treballs que mostren una gran eficàcia dels FVCI quant a reducció de la mortalitat en pacients amb TEP hemodinàmicament inestables, de forma associada a tromboembolectomia pulmonar o trombòlisi.²⁵⁻²⁶ De fet, a guia de pràctica clínica de l'ACCP que no recomana l'ús d'un FVCI en pacients amb TEP que poden rebre tractament anticoagulant, senyala que potser la seva recomanació pot no ser aplicable en pacients amb TEP inestable que poden rebre tractament anticoagulant.³

En els pacients traumàtics, alguns treballs han mostrat que l'ús profilàctic d'un FVCI (associat a HBPM a dosi profilàctica) disminueix el nombre d'episodis de TEP comparat amb HBPM com a únic tractament, així com el risc de TEP fatal. No redueix, però, el nombre d'episodis de TVP ni la mortalitat global.¹⁵

Tot i que els FVCI han estat utilitzats durant anys en la profilaxi de la MTEV en pacients amb obesitat mòrbida sotmesos a cirurgia bariàtrica, Birkmeyer et al. van concloure en un estudi realitzat l'any 2013, que els FVCI no resultaven beneficiosos en aquest grup de pacients. Tot el contrari, utilitzant les dades del *Clinical Registry of the Michigan Bariatric Surgery Collaborative* van observar que, comparat amb el tractament profilàctic (amb HBPM o HNF), els pacients amb un FVCI presentaven major nombre d'episodis de TEP, TVP i mort.²⁷

En els pacients neoplàsics sembla que l'ús de filtres de vena cava tampoc va associat a una disminució del nombre d'esdeveniments i que, fins i tot, la necessitat d'implantar un FVCI és un indicador de severitat de la malaltia i un marcador de pitjor pronòstic.²⁸ Així, Rojas-Hernández et al., realitzaren una revisió sistemàtica de la literatura en què intentaren avaluar el paper del FVCI en el maneig del pacient neoplàsic. No observaren benefici en l'ús d'un FVCI quan aquest s'associava a tractament anticoagulant i, de fet, el FVCI semblava incrementar el risc de TVP recurrent, pel que els autors concloueren que l'estudi no havia mostrat cap benefici clar en l'ús d'un FVCI en la prevenció de MTEV recurrent en pacients amb càncer.²⁹

En resum, són pocs els estudis prospectius publicats sobre eficàcia i seguretat dels FVCI i sembla que la qualitat de les dades presenta serioses limitacions. Malgrat això, l'evidència que existeix suggereix que un FVCI s'associa a una reducció del risc de TEP, un increment del risc de TVP, una disminució no significativa de la mortalitat per TEP i una absència de diferències en la mortalitat global respecte als pacients control. Per això, sembla raonable valorar l'ús d'un FVCI en determinats escenaris, com ara en els pacients amb MTEV i contraindicació pel tractament anticoagulant o el TEP recurrent malgrat una correcta anticoagulació. Per la resta d'indicacions, les dades semblen limitades i conflictives.³⁰

2.3. MALALTIA TROMBOEMBÒLICA VENOSA I RIETE

Aquests estudis es van dur a terme analitzant dades del RIETE. Es tracta d'un registre prospectiu multicèntric internacional, actualment en actiu, de pacients consecutius amb malaltia tromboembòlica venosa dissenyat per analitzar les dades sobre les característiques basals dels pacients, diagnòstic, tractament i evolució. Es va iniciar a Espanya l'any 2001 i 6 anys després es va traduir a l'anglès amb la finalitat d'expandir-lo en l'àmbit internacional i permetre als metges d'arreu poder utilitzar la seva base de dades que, actualment, compta amb més de 70.000 pacients. Molts dels estudis publicats a partir de les dades de RIETE han permès entendre millor l'epidemiologia, tractament habitual i evolució després d'un episodi agut de MTEV com ara la freqüència de MTEV recurrent, episodis de sagnat, la mortalitat i els factors de risc per a aquestes situacions.

A diferència dels assajos clínics/ estudis aleatoritzats, a RIETE no hi ha cap intervenció experimental imposada i el maneig es decideix a cada centre pels metges tractants. Per tant, aquest registre proporciona dades sobre pacients amb MTEV en la pràctica clínica diària real en una població de pacients no seleccionada. Per tant, ajuda a identificar aquelles pràctiques que s'associen a una millor o pitjor evolució dels pacients. Les dades de RIETE permeten generar hipòtesis de treball i proporcionen un *feedback* de la pràctica clínica real, el que pot ajudar a l'hora de dissenyar nous estudis aleatoritzats.

La qualitat de les dades incloses a RIETE són monitorades electrònicament per S&H Medical Science Service setmanalment. En cas d'observar-se inconsistència en les dades d'algun dels centres participants, es realitza una auditoria de totes les dades d'aquell centre. De forma addicional, personal entrenat d'S&H Medical Science Service fa visites

periòdiques als centres participants i comparen la informació en una mostra seleccionada aleatoritzada de pacients inclosos pels investigadors del centre en qüestió.³¹⁻³³

3. HIPÒTESIS

- a. L'ús d'un FVCI en pacients amb un episodi MTEV recurrent malgrat un correcte tractament anticoagulant així com en pacients amb un episodi agut de MTEV que presenten un episodi de sagnat major s'associa a una disminució de la mortalitat global durant els primers 30 dies.
- b. L'ús d'un FVCI en pacients amb un episodi MTEV recurrent malgrat un correcte tractament anticoagulant així com en pacients amb un episodi agut de MTEV que presenten un episodi de sagnat major s'associa a una disminució de la mortalitat per TEP durant els primers 30 dies.
- c. L'ús d'un FVCI en pacients amb un episodi MTEV recurrent malgrat un correcte tractament anticoagulant així com en pacients amb un episodi agut de MTEV que presenten un episodi de sagnat major s'associa a una disminució dels episodis de TEP recurrent durant els primers 30 dies.
- d. L'ús d'un FVCI en pacients amb un episodi MTEV recurrent malgrat un correcte tractament anticoagulant així com en pacients amb un episodi agut de MTEV que presenten un episodi de sagnat major s'associa a un increment dels episodis de TVP recurrent durant els primers 30 dies.

4. OBJECTIUS

4.1 OBJECTIU PRIMARI

Determinar l'efecte de la implantació d'un Filtre de Vena Cava Inferior sobre la mortalitat global en pacients amb MTEV recurrent i pacients amb un episodi agut de MTEV que presenten un episodi de sagnat major.

4.2 OBJECTIUS SECUNDARIS

1. Determinar l'efecte de la implantació d'un Filtre de Vena Cava Inferior sobre la mortalitat per TEP en pacients amb MTEV recurrent i pacients amb un episodi agut de MTEV que presenten un episodi de sagnat major.

2. Determinar l'efecte de la implantació d'un Filtre de Vena Cava Inferior sobre la mortalitat per sagnat en pacients amb MTEV recurrent i pacients amb un episodi agut de MTEV que presenten un episodi de sagnat major.

3. Determinar l'efecte de la implantació d'un Filtre de Vena Cava Inferior sobre la recidiva de TEP en pacients amb MTEV recurrent i pacients amb un episodi agut de MTEV que presenten un episodi de sagnat major.

4. Determinar l'efecte de la implantació d'un Filtre de Vena Cava Inferior sobre la recidiva de TVP en pacients amb MTEV recurrent i pacients amb un episodi agut de MTEV que presenten un episodi de sagnat major.

5. ARTICLES

PERIPHERAL

Outcomes Associated With Inferior Vena Cava Filters Among Patients With Thromboembolic Recurrence During Anticoagulant Therapy



Meritxell Mellado, MD,^a José I. Pijoan, MD,^b David Jiménez, PhD,^c Alfonso Muriel, MSc,^d Drahomir Aujesky, MD,^e Laurent Bertoletti, MD,^f Herve Decousus, MD,^f Deisy Barrios, MD,^c Albert Clará, PhD,^a Roger D. Yusen, MD, MPH,^g Manuel Monreal, PhD,^h for the RIETE Investigators

ABSTRACT

OBJECTIVES The aim of this study was to assess the effectiveness of inferior vena cava (IVC) filter use among patients who develop recurrent symptomatic venous thromboembolism (VTE) on anticoagulant therapy.

BACKGROUND There is a lack of efficacy evidence of IVC filter therapy in patients with VTE recurrence on anticoagulant therapy.

METHODS In this cohort study of patients with acute VTE identified from the RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica) registry, the associations between IVC filter placement for VTE recurrence in the first 3 months of anticoagulant therapy and the outcomes of all-cause mortality, pulmonary embolism (PE)-related mortality, second recurrent VTE, and major bleeding rates through 30 days after diagnosis of recurrence were assessed.

RESULTS Among 17 patients treated with filters and 49 matched patients treated without filters for VTE recurrence that presented as deep vein thrombosis, propensity score-matched groups showed no significant differences in death for filter insertion compared with no insertion (17.7% vs. 12.2%; $p = 0.56$). Among 48 patients treated with filters and 91 matched patients treated without filters for VTE recurrence that presented as PE, propensity score-matched groups showed a significant decrease in all-cause death for filter insertion compared with no insertion (2.1% vs. 25.3%; $p = 0.02$). The PE-related mortality rate was not significantly lower for filter insertion than no insertion (2.1% vs. 17.6%; $p = 0.08$), though the point estimates markedly differed.

CONCLUSIONS Among patients with VTE recurrence during the first 3 months of anticoagulant therapy, IVC filter insertion was not associated with a survival benefit in patients who recurred with deep vein thrombosis, although it was associated with a lower risk for all-cause death in patients who recurred with PE. (J Am Coll Cardiol Intv 2016;9:2440-8)
© 2016 by the American College of Cardiology Foundation.

From the ^aAngiology and Vascular Department, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ^bClinical Epidemiology Unit, BioCruces Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, Bizkaia, CIBER Epidemiología y Salud Pública, Madrid, Spain; ^cRespiratory Department, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá (IRYCIS), Madrid, Spain; ^dBiostatistics Unit, Ramón y Cajal Hospital and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, CIBER Epidemiología y Salud Pública, Madrid, Spain; ^eDepartment of General Internal Medicine, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland; ^fThrombosis Research Group, EA3065, Université de Saint-Etienne, Jean Monnet, Inserm, CIE3, Service de Médecine Interne et Thérapeutique, Hôpital Nord, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France; ^gDivisions of Pulmonary and Critical Care Medicine and General Medical Sciences, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri; and the ^hDepartment of Internal Medicine, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Universidad Católica de Murcia, Murcia, Spain. The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. Drs. Mellado and Pijoan contributed equally to this work.

Manuscript received June 27, 2016; revised manuscript received August 21, 2016, accepted August 25, 2016.

For the past few decades, conventional treatment for venous thromboembolism (VTE) consisted of initial anticoagulation with parenteral agents (e.g., unfractionated heparin, low-molecular weight heparin [LMWH], fondaparinux) that provided a “bridge” to long-term vitamin K antagonist (VKA) oral anticoagulant therapy (1,2).

SEE PAGE 2449

Recently, the direct oral anticoagulant agents that inhibit factor Xa or IIa have begun replacing conventional therapy (3). Patients who receive VKAs have a 90-day VTE recurrence risk of approximately 6%, with active cancer and failure to rapidly achieve therapeutic levels of anticoagulation as the primary independent clinical predictors of early VTE recurrence (4). Patients enrolled in randomized controlled trials who received direct oral anticoagulant agents for treatment of acute symptomatic VTE had a 2% risk for recurrence during the first 3 to 12 months of treatment (5).

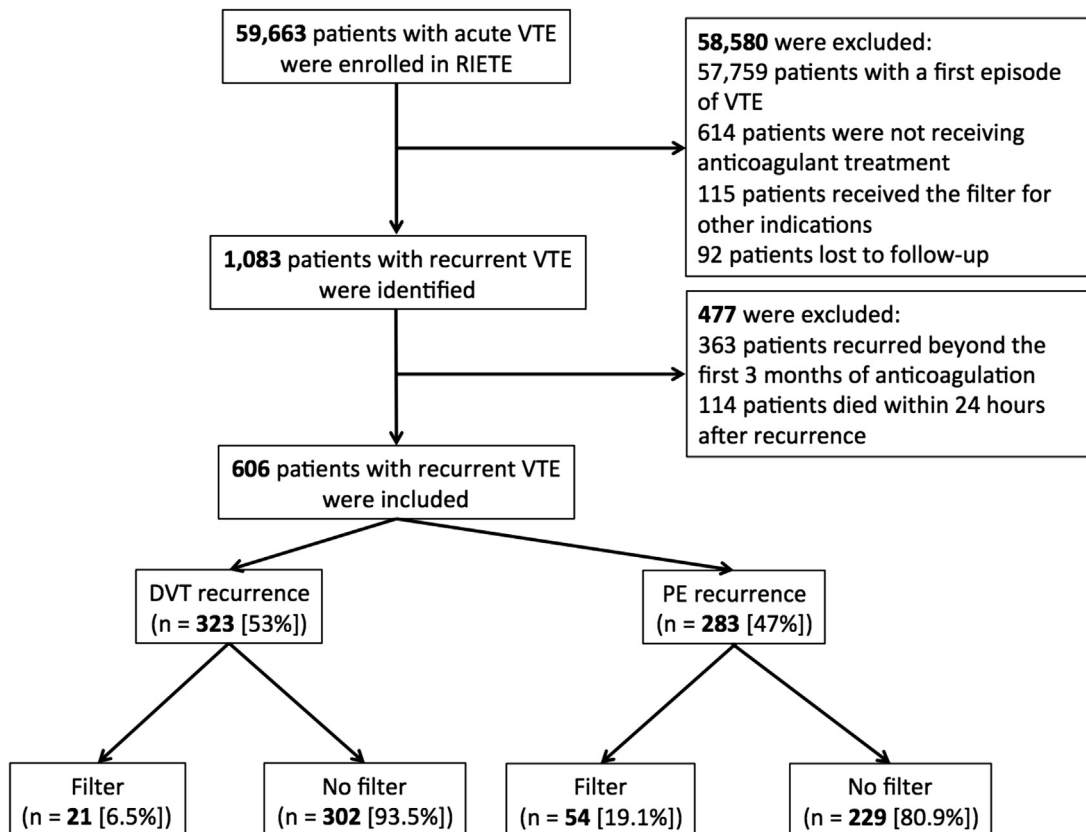
There are no randomized trials or prospective cohort studies that have evaluated the management of patients with recurrent VTE on anticoagulant therapy. On the basis of moderate-quality evidence that LMWH is more effective than VKA therapy in patients with VTE associated with cancer (6,7), the American College of Chest Physicians guideline on antithrombotic therapy suggested switching VTE treatment from VKAs to LMWH (at least temporarily) for patients who have recurrent VTE on VKA anticoagulant therapy (grade 2C) (8). Because the only clinical trial that evaluated the efficacy of inferior vena cava (IVC) filters (in combination with standard anticoagulant therapy) did not determine which patients with VTE recurrence on anticoagulation would benefit from IVC filter therapy (9), it is not known if insertion of a filter in these circumstances is worthwhile.

Given the lack of efficacy and effectiveness evidence of IVC filter therapy in patients with VTE

**ABBREVIATIONS
 AND ACRONYMS**

- CI** = confidence interval
- DVT** = deep vein thrombosis
- IVC** = inferior vena cava
- LMWH** = low-molecular weight heparin
- PE** = pulmonary embolism
- VKA** = vitamin K antagonist
- VTE** = venous thromboembolism

FIGURE 1 Patient Flow Diagram



DVT = deep vein thrombosis; PE = pulmonary embolism; RIETE = Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica; VTE = venous thromboembolism.

TABLE 1 Clinical Characteristics of Patients With Deep Vein Thrombosis Recurrence Within 90 Days of the Index Thromboembolic Event Who Did or Did Not Receive Filters

	Received Filter (n = 21)	Did Not Receive Filter (n = 302)	p Value
Clinical characteristics			
Age, yrs	60.9 ± 14.6	60.2 ± 17.5	0.85
Age >80 yrs	2 (9.5)	32 (10.6)	1.00
Male	8 (38.1)	178 (58.4)	0.06
Weight, kg	73.6 ± 13.4	74.0 ± 15.0	0.89
Risk factors for VTE			
History of VTE	3 (14.3)	59 (19.5)	0.56
Cancer*	8 (38.1)	123 (40.7)	0.81
Recent surgery†	3 (14.3)	30 (9.9)	0.52
Immobilization for >4 days‡	4 (19.1)	61 (20.2)	0.90
Comorbid diseases			
Recent major bleeding	2 (9.5)	6 (2.0)	0.09
Clinical symptoms and signs at presentation			
Heart rate >110 beats/min§	4 (21.1)	23 (7.9)	0.09
Laboratory findings			
Abnormal creatinine level (>2 mg/dl)	2 (10.5)	42 (14.1)	1.00
Hemoglobin, g/dl	12.7 ± 2.1	12.8 ± 2.2	0.95
Values are mean ± SD or n (%). *Active or under treatment in the past year. †In the previous month. ‡Immobilized patients are defined as nonsurgical patients who had been immobilized (i.e., total bed rest with bathroom privileges) for ≥4 days in the month before pulmonary embolism diagnosis. §Fourteen missing values. Five missing values. VTE = venous thromboembolism.			

TABLE 2 Clinical Characteristics of Patients With Pulmonary Embolism Recurrence Within 90 Days of the Index Thromboembolic Event Who Did or Did Not Receive Filters

	Received Filter (n = 54)	Did Not Receive Filter (n = 229)	p Value
Clinical characteristics			
Age, yrs	59.1 ± 16.1	64.3 ± 17.0	0.04
Age >80 yrs	6 (11.1)	40 (17.5)	0.31
Male	25 (46.3)	113 (49.3)	0.69
Weight, kg	75.3 ± 13.5	72.6 ± 14.3	0.22
Risk factors for VTE			
History of VTE	9 (16.7)	36 (15.7)	0.86
Cancer*	21 (38.9)	102 (44.5)	0.45
Recent surgery†	10 (18.5)	24 (10.5)	0.10
Immobilization for >4 days‡	8 (14.8)	67 (29.3)	0.03
Comorbid diseases			
Recent major bleeding	2 (3.7)	6 (2.6)	0.65
Clinical symptoms and signs at presentation			
Heart rate >110 beats/min§	12 (24.0)	36 (16.3)	0.22
Laboratory findings			
Abnormal creatinine level (>2 mg/dl)	14 (26.4)	35 (15.8)	0.08
Hemoglobin, g/dl	12.2 ± 2.1	12.5 ± 2.3	0.34
Values are mean ± SD or n (%). *Active or under treatment in the past year. †In the previous month. ‡Immobilized patients are defined as nonsurgical patients who had been immobilized (i.e., total bed rest with bathroom privileges) for ≥4 days in the month before pulmonary embolism diagnosis. §Twelve missing values. Eight missing values. VTE = venous thromboembolism.			

recurrence on anticoagulant therapy, we used data collected for an international multicenter registry (10) to assess the association between the insertion of an IVC filter and mortality and other outcomes during the first 30 days after treatment for a symptomatic VTE recurrence in patients who were receiving anticoagulant treatment.

METHODS

STUDY DESIGN. This propensity-matched retrospective cohort study used prospectively collected data from patients enrolled in the multicenter international RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica) registry (1,10). All patients provided written or oral consent for participation in the registry in accordance with local ethics committee requirements.

STUDY COHORT. At each participating site, RIETE investigators (listed in the [Online Appendix](#)) aimed to enroll consecutive patients who had acute symptomatic or asymptomatic VTE confirmed by objective testing (11-13).

ELIGIBILITY. This study screened symptomatic patients who enrolled in RIETE from January 1, 2001, through September 31, 2015, with symptomatic VTE recurrence diagnosed during the first 3 months after VTE diagnosis. This study included only those patients who did not have pre-existing IVC filters, did not undergo filter therapy for the index VTE event, and were receiving anticoagulation for the first VTE event. To avoid immortal time bias, the study excluded those patients who died within 24 h after VTE recurrence. The RIETE investigators defined deep vein thrombosis (DVT) recurrence as a new noncompressible vein segment or an increase of the vein diameter by at least 4 mm compared with the last available measurement on venous ultrasonography (14) and pulmonary embolism (PE) recurrence as a new ventilation-perfusion mismatch on a lung scan or a new intraluminal filling defect on spiral computed tomography of the chest (12).

STUDY OUTCOMES. This study used all-cause mortality through 30 days after VTE recurrence as the primary endpoint and 30-day PE-related mortality, major bleeding, and second recurrent VTE as secondary endpoints. The RIETE investigators used medical record review to assess vital status. For patients who died, further medical record review, and proxy interviews when necessary, assisted with determining date and cause of death. For deaths confirmed by autopsy or those following a clinically

TABLE 3 Patient Characteristics According to Initial Presentation, Before and After Matching

	Before Matching			After Matching		
	No Filter	Filter	Standardized Difference (%)	No Filter	Filter	Standardized Difference (%)
Deep vein thrombosis recurrence	(n = 302)	(n = 21)		(n = 49)	(n = 17)	
Demographic						
Age (yrs)	60.2 ± 17.5	60.9 ± 14.6	-4.5	60.1 ± 12.5	61.6 ± 14.2	-9.8
Duration of anticoagulation (days)	36.4 ± 23.8	26.7 ± 19.9	34.8	35.6 ± 21.4	26.9 ± 18.2	39.8
Comorbidities						
Cancer	123 (40.7)	8 (38.1)	5.3	22 (44.9)	7 (41.2)	7.5
Immobilization	61 (20.2)	4 (19.1)	2.9	13 (26.5)	2 (11.8)	36.7
Recent or active bleeding	6 (2.0)	2 (9.5)	32.1	2 (4.1)	1 (5.9)	7.8
Physical examination						
Heart rate (beats/min)	88.1 ± 16.1	96.9 ± 23.7	-43.4	91.4 ± 19.2	92.4 ± 20.0	-5.1
Laboratory measures						
Abnormal creatinine level (>2 mg/dl)	42 (14.1)	2 (10.5)	13.5	7 (14.3)	2 (11.8)	7.8
Hb level (g/dl)	12.8 ± 2.2	12.7 ± 2.1	8.7	12.1 ± 2.4	12.5 ± 2.3	-15.4
Pulmonary embolism recurrence	(n = 229)	(n = 54)		(n = 91)	(n = 48)	
Demographic						
Age (yrs)	64.3 ± 17.0	59.1 ± 16.1	31.1	61.8 ± 18.9	59.8 ± 16.0	11.6
Duration of anticoagulation (days)	30.0 ± 24.2	18.5 ± 18.5	53.6	19.6 ± 17.7	17.0 ± 17.0	15.3
Comorbidities						
Cancer	102 (44.5)	21 (38.9)	11.4	36 (39.6)	18 (37.5)	4.2
Immobilization	67 (29.3)	8 (14.8)	35.2	19 (20.9)	8 (16.7)	10.7
Recent or active bleeding	6 (2.6)	2 (3.7)	-6.0	1 (1.1)	1 (2.1)	-7.8
Physical examination						
Heart rate (beats/min)	91.3 ± 19.5	97.1 ± 19.7	-29.6	95.0 ± 18.9	96.2 ± 19.4	-6.2
Laboratory measures						
Abnormal creatinine level (>2 mg/dl)	35 (15.8)	14 (26.4)	-26.4	14 (15.4)	13 (27.1)	28.7
Hb level (g/dl)	12.5 ± 2.3	12.2 ± 2.1	14.8	12.1 ± 2.3	12.2 ± 2.1	-2.0

Values are mean ± SD or n (%).
 Hb = hemoglobin.

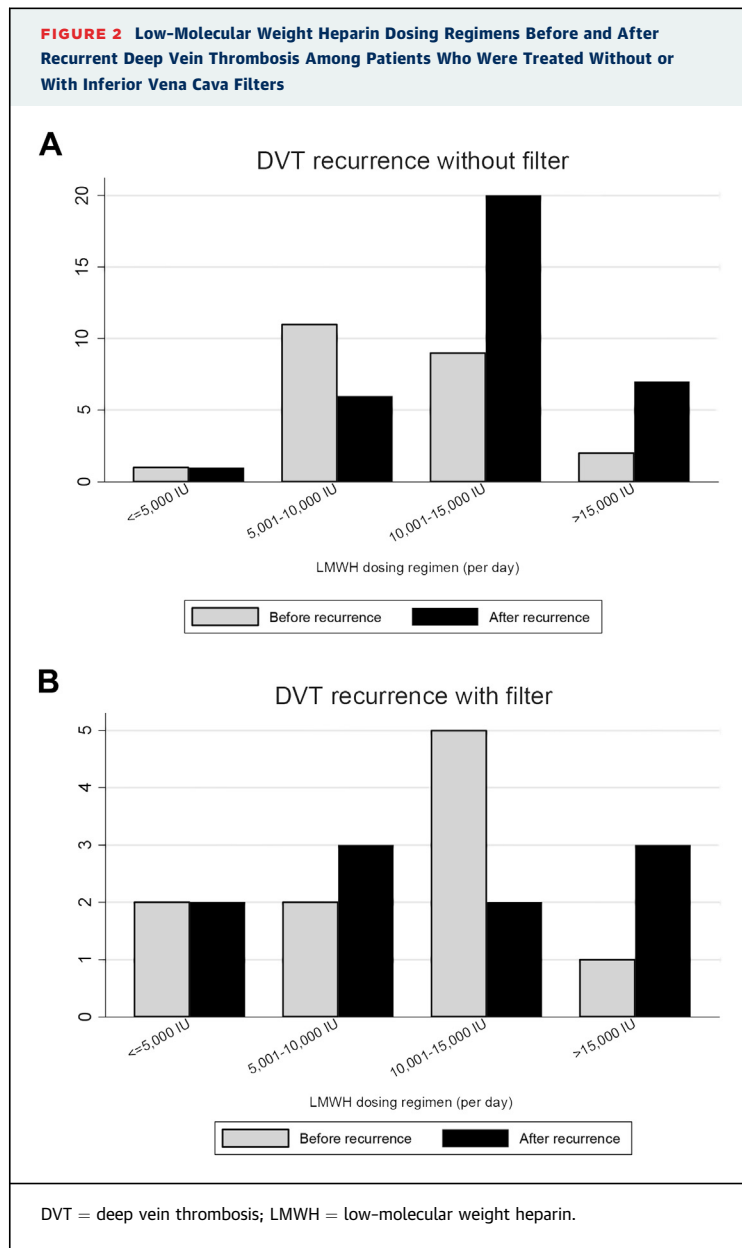
severe PE, either initially or shortly after an objectively confirmed recurrent event, in the absence of any alternative diagnosis, the investigators were instructed to judge death as due to fatal PE.

STATISTICAL ANALYSIS. Because patients who present with PE are more likely to die of recurrent VTE than patients who present with DVT (15), we hypothesized a priori that the type of recurrence (i.e., DVT without symptomatic PE vs. PE with or without concomitant DVT) might confound the relationship between filter therapy and mortality. We therefore performed analyses stratified by type of recurrence.

We used chi-square and Fisher exact tests to compare categorical data between groups. We used the Kolmogorov-Smirnov test to assess continuous data for a normal distribution. We used 2-tailed unpaired Student *t* tests to compare normally distributed continuous data between 2 groups, and we used the Mann-Whitney *U* test for comparisons of continuous data not normally distributed.

Univariate analyses were performed to determine differences between the filter and no-filter groups in baseline demographics, risk factors, and laboratory results. We used a propensity score adjustment to compare treatment effects for patients with similar predicted probabilities of receiving a filter (16). We used logistic regression to estimate propensity scores. We modeled the log odds of the probability that a patient received a filter by using baseline demographic and clinical variables that were previously shown to be associated with mortality and/or treatment selection.

After generation of the propensity scores, we sought to estimate the reduction in 30-day overall mortality attributable to the insertion of a filter by using a greedy matched-paired analysis that has a 3:1 matching algorithm and does allow for replacements. We randomly selected a patient in the filter group and then matched that patient with the nearest patient in the no-filter group within a fixed caliper width of 0.2 times the SD of the logit of the propensity score (17).



To assess the success of the matching procedure, we measured standardized differences (measured in percentage points) in observed confounders between the matched groups (18). We estimated the filter effect using generalized estimating equation methods to incorporate the matched-pairs design, and adjusted for those covariates that remained unbalanced after matching (19). To assess the robustness of the findings, we performed inverse probability of treatment weighting.

We used psmatch2 for the propensity score analyses, and we used Stata version 13.1 (StataCorp, College Station, Texas) for Windows for all other analyses.

RESULTS

During the 15-year study period, a total of 606 patients with symptomatic, objectively confirmed DVT (53%) or PE (47%) recurrence were enrolled (Figure 1).

BASELINE CHARACTERISTICS AND OUTCOMES: UNMATCHED COHORT. The clinical characteristics of the patients in each subgroup are shown in Tables 1 and 2. Among the patients who had PE recurrence, those who received filters were younger (mean age 59.1 ± 16.1 years vs. 64.3 ± 17.0 years; $p = 0.04$) and had less comorbid diseases (immobilization) (14.8% vs. 29.3%; $p = 0.03$) compared with those who did not receive filters.

Overall, 94 of 606 patients (15.5%; 95% confidence interval [CI]: 12.7% to 18.6%) died (all-cause mortality) through 30 days after the diagnosis of recurrent VTE (10% of the patients with DVT recurrence vs. 21.9% of the patients with PE recurrence). The entire cohort had a 30-day PE-related mortality rate of 7.3% (44 of 606 patients). There were no PE-related deaths among patients with DVT recurrence, compared with 15.5% (44 of 283 patients; 95% CI: 11.6% to 20.3%) of those who had PE recurrence. Of those who had DVT recurrence, 2.2% experienced episodes of fatal or nonfatal major bleeding, compared with 1.8% of those who had PE recurrence during follow-up. Of the patients with DVT recurrence, 4.9% had a second nonfatal recurrence during the 30-day study follow-up period, whereas 3.2% of those with PE recurrence had a second non-fatal recurrence during follow-up.

BASELINE CHARACTERISTICS AND OUTCOMES: MATCHED COHORT. The matching of patients presenting with DVT recurrence yielded 17 patients treated with filters and 49 patients treated without filters. The matching process eliminated some differences that existed between groups regarding pre-existing medical conditions or relevant clinical, physiological, and laboratory parameters (Table 3). Propensity analyses of the subgroup of patients with PE recurrence used 48 patients treated with filters and 91 patients treated without filters. The matched sample showed good balance for those variables that were previously shown to be associated with mortality and/or treatment selection (Table 3).

Among those patients who had DVT recurrence and did not receive filters, 34 patients (70.8%) received LMWH after the recurrence, compared with 23 patients (46.9%) at the time of the recurrence. Figure 2A shows LMWH dosing regimens among patients who did not have filters before and after the DVT recurrence. Among those patients with DVT recurrence

who had filters inserted, 10 patients (58.9%) received LMWH after the recurrence, compared with 10 patients (58.9%) at the time of the recurrence. **Figure 2B** shows LMWH dosing regimens among patients who were treated with filters before and after the DVT recurrence.

Among those patients who had PE recurrence and did not have filters, 57 patients (64.0%) received LMWH after the recurrence, compared with 49 patients (53.8%) at the time of the recurrence. **Figure 3A** shows LMWH dosing regimens among patients who did not have filters before and after the PE recurrence. Among those patients with PE recurrence who had filters inserted, 28 patients (59.6%) received LMWH after the recurrence, compared with 29 patients (63.0%) at the time of the recurrence. **Figure 3B** shows LMWH dosing regimens among patients who were treated with filters before and after the PE recurrence.

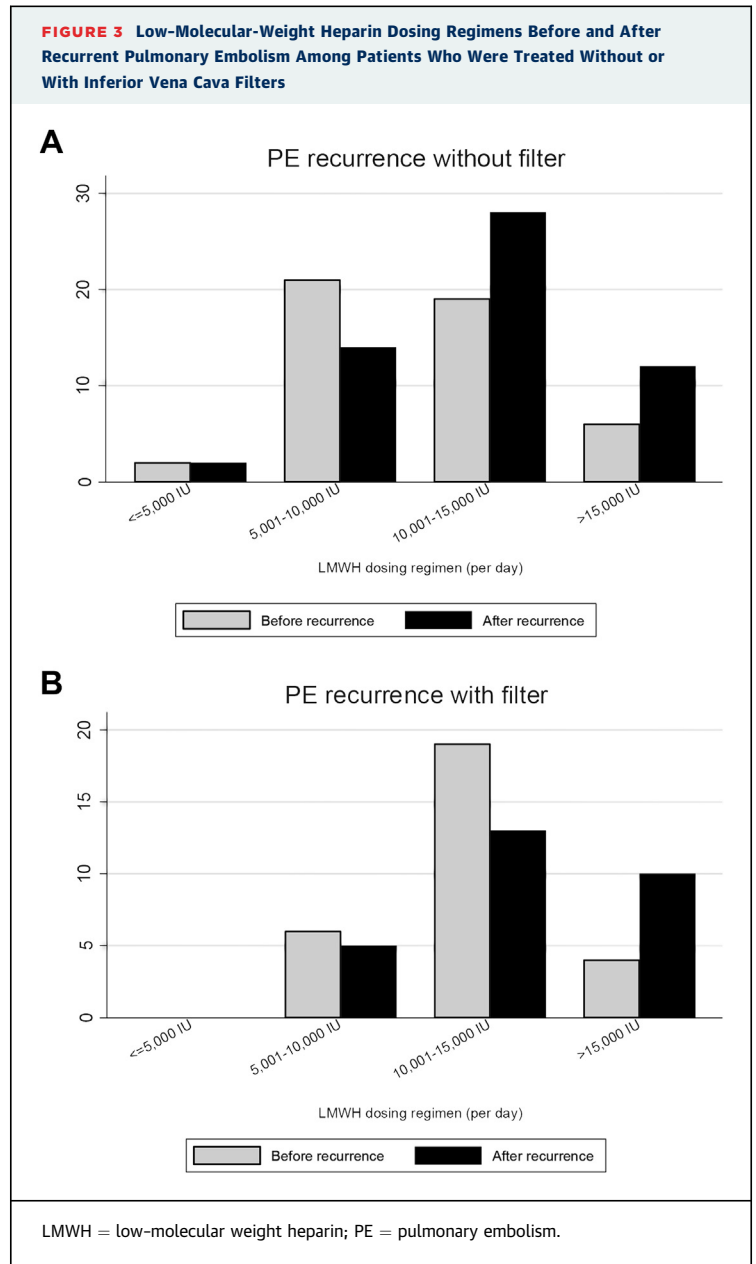
PRIMARY OUTCOME. Overall cohort. Among the 323 patients who had DVT recurrence, 14.3% (3 of 21 patients; 95% CI: 3.1% to 36.3%) of the patients who received IVC filters died and 9.6% (29 of 302 patients; 95% CI: 6.5% to 13.5%) of those who did not receive filters died ($p = 0.44$) during follow-up. In the adjusted analysis, the 2 groups had similar rates of the primary outcome.

Among the 283 patients who had PE recurrence, 1.8% (1 of 54 patients; 95% CI: 0.1% to 9.9%) of the patients who received IVC filters died and 26.6% (61 of 229 patients; 95% CI: 21.0% to 32.9%) of those who did not receive filters died ($p < 0.001$) during follow-up. There was a significant decrease in the primary outcome for filter insertion compared with no insertion in the adjusted analysis ($p < 0.001$).

Matched cohorts. For patients with DVT recurrence, propensity score-matched pairs showed no significant differences in mortality for filter insertion compared with no filter insertion (17.7% vs. 12.2%; $p = 0.56$). For patients with PE recurrence, propensity score-matched pairs showed a significant decrease in all-cause death for filter insertion compared with no insertion (2.1% vs. 25.3%; $p = 0.02$) (**Table 4**).

SECONDARY OUTCOMES. Matched cohorts. In the matched cohort of patients with DVT recurrence, adjusted major bleeding (0% vs. 4.1%; $p = 1.00$) and second nonfatal recurrent VTE (11.8% vs. 4.1%, $p = 0.29$) rates did not significantly differ between filter insertion and the no filter insertion (**Table 4**).

Among patients with PE recurrence, analysis of propensity score-matched pairs showed a statistically nonsignificant trend toward a decreased risk for PE-related mortality for filter insertion compared with



no insertion (2.1% vs. 17.6%; $p = 0.08$) (**Table 4**). In the matched cohort of patients with PE recurrence, adjusted major bleeding (4.2% vs. 3.3%; $p = 0.91$) and nonfatal recurrent VTE (4.2% vs. 2.2%; $p = 0.55$) rates did not significantly differ between filter insertion and no filter insertion (**Table 4**). We found consistent results when we used inverse probability of treatment weighting (data not shown).

DISCUSSION

In this study of patients who developed VTE recurrence during the first 3 months of anticoagulant

TABLE 4 Adjusted Clinical Outcomes

Initial Presentation	30-Day Outcome	Filter	No Filter	OR (95% CI)	p Value
DVT recurrence*	Death	3/17 (17.7%)	6/49 (12.2%)	1.49 (0.39-5.67)	0.56
	PE-related death	0/17 (0.0%)	0/49 (0.0%)	—	—
	Major bleeding	0/17 (0.0%)	2/49 (4.1%)	—	—
	Nonfatal recurrent VTE	2/17 (11.8%)	2/49 (4.1%)	3.30 (0.36-29.41)	0.29
PE recurrence*	Death	1/48 (2.1%)	23/91 (25.3%)	0.06 (0.01-0.69)	0.02
	PE-related death	1/48 (2.1%)	16/91 (17.6%)	0.12 (0.01-1.29)	0.08
	Major bleeding	2/48 (4.2%)	3/91 (3.3%)	1.11 (0.19-6.63)	0.91
	Nonfatal recurrent VTE	2/48 (4.2%)	2/91 (2.2%)	2.13 (0.18-25.81)	0.55

*Adjusted (generalized estimating equation modeling) for variables not achieving 10% standardized difference after matching. The final model included the following covariates: age, sex, body weight, cancer, immobilization, recent major bleeding, previous VTE, heart rate, creatinine level, and hemoglobin level.
CI = confidence interval; DVT = deep vein thrombosis; OR = odds ratio; PE = pulmonary embolism; VTE = venous thromboembolism.

therapy for the primary event, IVC filter insertion was associated with a significantly lower risk for all-cause death in patients who recurred with PE, whereas we did not detect such an association in patients who recurred with DVT. However, the study design did not allow us to confirm a causal relationship between filter insertion and outcome.

Many studies have demonstrated the relative efficacy and safety of standard anticoagulant therapy for patients who have DVT or hemodynamically stable PE. Specifically, such patients have a low risk for early VTE recurrence (20). However, patients who have recurrent VTE experience a higher case-fatality rate than those with first events, and patients who develop recurrent PE appear to have a higher case-fatality rate than those with recurrent DVT (21). In fact, PE-associated mortality was the most common cause of death during the first 30 days after diagnosis of recurrence in our study, and the case-fatality rate of 15.5% for recurrent PE was significantly higher than the case-fatality rate that has been reported for the index PE event (1). Therefore, identification of treatment strategies for patients with early recurrent VTE, especially those with PE, has great importance.

Approximately 40% of our study population had active cancer. A previous study demonstrated that patients with cancer have a 3-fold risk for recurrent VTE and a 3- to 6-fold risk for major bleeding while receiving anticoagulant treatment with VKAs, compared with patients without cancer (7).

For patients who developed PE recurrence during the first 3 months of anticoagulant therapy, we found an association between IVC filter therapy and a lower death rate in comparison with continuation of anticoagulation without filter therapy. The

PREPIC II (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) study enrolled patients with acute symptomatic PE who had concomitant DVT and at least 1 independent risk factor for fatal PE. Patients were randomized to treatment with a retrievable IVC filter plus anticoagulation versus anticoagulation alone. The study had a primary endpoint of symptomatic recurrent PE at 3 months, and it did not detect a difference in the primary endpoint between the randomized treatment groups (22). Although this trial sought to include patients in a high-risk category for PE recurrence, the 3-month rate (1.0%; 95% CI: 0.1% to 3.6%) of fatal recurrent PE observed in the control group was far lower than the 1-month 17.6% rate in our study. Differences in trial design and patient characteristics might explain some of the discrepant findings between the 2 studies.

This study did not demonstrate a lower mortality associated with filter insertion in patients who recurred with DVT. In fact, the death rate was numerically higher with filter insertion than with anticoagulant therapy, though the difference was not statistically significant. Patients with DVT recurrence who did not have filters were treated with either dose escalation of LMWH (in patients already anticoagulated with LMWH) or initiation of therapeutic-dose LMWH (in patients who were taking VKAs) more frequently than patients who had filters. The absence of a detectable benefit of the filter may reflect an undersized study population and the limited power of the study to detect a difference in outcomes between the groups. However, given that the no-filter group had better outcomes, this study surprisingly suggests that a larger study population would have a very small chance of showing a benefit associated with filters in those who present with recurrent DVT.

We found a significantly lower mortality rate associated with IVC filter therapy in patients who recurred with PE. Because patients with PE recurrence who did not have filters were also treated with either dose escalation of LMWH or initiation of therapeutic-dose LMWH more frequently than patients who had filters, we hypothesize that filter insertion may have prevented some fatal PE recurrences.

STUDY LIMITATIONS. Potential limitations of our study include those inherent in the registry's observational nature and our retrospective study design. We tried to minimize concerns about treatment bias by using propensity score matching and additional regression-based adjustment to make the patient

groups comparable according to the measured confounders. Studies have found good agreement between the treatment effects in the propensity score studies compared with those in the randomized trials (23). However, residual confounding may still have occurred. In addition to using the propensity scores, we used inverse probability of treatment weighting to further address concerns of bias and to assess the robustness of the study findings. The fact that this method yielded similar conclusions further strengthened the soundness of the results. Despite the large number of patients assessed for this study from the RIETE registry, the relatively small sample size of the propensity-matched cohorts provided low statistical power and therefore raised the chance that the study would not detect a statistically significant difference in outcomes between the treatment groups (i.e., type II error).

CONCLUSIONS

IVC filter therapy might reduce the risk for death compared with anticoagulant therapy in patients who experience PE recurrence during the first 3 months of anticoagulant therapy. However, we did not detect a survival advantage associated with the use of IVC filter therapy in patients who have DVT recurrence while on anticoagulation.

ACKNOWLEDGMENTS The authors thank Sanofi Spain for supporting this registry with an unrestricted

educational grant. The authors also thank Bayer Pharma AG for supporting this registry. Bayer Pharma AG's support was limited to the part of RIETE outside Spain, which accounts for 22.88% of the total patients included in the RIETE registry. The authors also thank the RIETE Registry Coordinating Center, S&H Medical Science Service, for their quality control data, logistic, and administrative support.

REPRINT REQUEST AND CORRESPONDENCE: Dr. David Jiménez, Respiratory Department, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá (IRYCIS), 28034 Madrid, Spain. E-mail: djimenez.hrc@gmail.com.

PERSPECTIVES

WHAT IS KNOWN? The benefits of IVC filter therapy for patients who develop recurrent VTE while on anticoagulant therapy lack clarity.

WHAT IS NEW? For patients who develop recurrent PE on anticoagulant therapy, IVC filter treatment in combination with anticoagulant therapy is associated with a lower risk for all-cause death than continued anticoagulation without filter therapy.

WHAT IS NEXT? A randomized clinical trial is planned that will assess the survival effects of IVC filter insertion in patients who have recurrent PE despite anticoagulant therapy.

REFERENCES

1. Jimenez D, De Miguel-Diez J, Guizarro R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162-70.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al., for the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-73.
3. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014;134:774-82.
4. Heit J, Lahr B, Petterson T, Bailey K, Ashrani A, Melton LR. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood* 2011;118:4992-9.
5. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968-75.
6. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009;7:760-5.
7. Schulman S, Zondag M, Linkins L, et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. *J Thromb Haemost* 2015;13:1010-8.
8. Kearon C, Akl E, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
9. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al., for the Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998;353:1386-9.
10. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al., for the RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *Circulation* 2008;117:1711-6.
11. PIOPED Investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of the Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
12. Remy-Jardin M, Remy J, Watinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold-technique-comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185:381-7.
13. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1044-9.
14. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, et al. A simple approach for detection of recurrent proximal vein thrombosis. *Circulation* 1993;88:1730-5.

15. Douketis J, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
16. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17:2265-81.
17. Austin PC. Some methods of propensity-score matching had superior performance to others: results of an empirical investigation and Monte Carlo simulations. *Biomet J* 2009;1:171-84.
18. Austin PC. Propensity-score matching in the cardiovascular surgery literature from 2004 to 2006: a systematic review and suggestions for improvement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1128-35.
19. Austin PC, Mamdani MM. A comparison of propensity score methods: a case-study estimating the effectiveness of post-AMI statin use. *Statist Med* 2006;25:2084-106.
20. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol* 2012;87: S63-7.
21. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010;152: 578-89.
22. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al., for the PREPIC2 Study Group. Effect of retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism. *JAMA* 2015; 313:1627-35.
23. Dahabreh IJ, Sheldrick RC, Paulus JK, et al. Do observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2012;33: 1893-901.
-
- KEY WORDS** deep vein thrombosis, pulmonary embolism, recurrence, survival, vena cava filter, venous thromboembolism
-
- APPENDIX** For a list of RIETE investigators, please see the online version of this article.

Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Jiménez D, Núñez MJ, Ellis M, Marchena PJ, Vela JR, Clará A, Moustafa F, Monreal M, RIETE investigators.

Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism.

Inter Emerg Med 2019; 14 (7): 1101-12

<http://doi.org/10.1007/s11739-019-02077-5>

Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Jiménez D, Núñez MJ, Ellis M, Marchena PJ, Vela JR, Clará A, Moustafa F, Monreal M, RIETE investigators.

Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism.

Inter Emerg Med 2019; 14 (7): 1101-12

<http://doi.org/10.1007/s11739-019-02077-5>

Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Jiménez D, Núñez MJ, Ellis M, Marchena PJ, Vela JR, Clará A, Moustafa F, Monreal M, RIETE investigators.

Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism.

Inter Emerg Med 2019; 14 (7): 1101-12

<http://doi.org/10.1007/s11739-019-02077-5>

Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Jiménez D, Núñez MJ, Ellis M, Marchena PJ, Vela JR, Clará A, Moustafa F, Monreal M, RIETE investigators.

Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism.

Inter Emerg Med 2019; 14 (7): 1101-12

<http://doi.org/10.1007/s11739-019-02077-5>

Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Jiménez D, Núñez MJ, Ellis M, Marchena PJ, Vela JR, Clará A, Moustafa F, Monreal M, RIETE investigators.

Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism.

Inter Emerg Med 2019; 14 (7): 1101-12

<http://doi.org/10.1007/s11739-019-02077-5>

Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Jiménez D, Núñez MJ, Ellis M, Marchena PJ, Vela JR, Clará A, Moustafa F, Monreal M, RIETE investigators.

Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism.

Inter Emerg Med 2019; 14 (7): 1101-12

<http://doi.org/10.1007/s11739-019-02077-5>

Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Jiménez D, Núñez MJ, Ellis M, Marchena PJ, Vela JR, Clará A, Moustafa F, Monreal M, RIETE investigators.

Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism.

Inter Emerg Med 2019; 14 (7): 1101-12

<http://doi.org/10.1007/s11739-019-02077-5>

Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Jiménez D, Núñez MJ, Ellis M, Marchena PJ, Vela JR, Clará A, Moustafa F, Monreal M, RIETE investigators.

Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism.

Inter Emerg Med 2019; 14 (7): 1101-12

<http://doi.org/10.1007/s11739-019-02077-5>

Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Jiménez D, Núñez MJ, Ellis M, Marchena PJ, Vela JR, Clará A, Moustafa F, Monreal M, RIETE investigators.

Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism.

Inter Emerg Med 2019; 14 (7): 1101-12

<http://doi.org/10.1007/s11739-019-02077-5>

Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Jiménez D, Núñez MJ, Ellis M, Marchena PJ, Vela JR, Clará A, Moustafa F, Monreal M, RIETE investigators.

Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism.

Inter Emerg Med 2019; 14 (7): 1101-12

<http://doi.org/10.1007/s11739-019-02077-5>

Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Jiménez D, Núñez MJ, Ellis M, Marchena PJ, Vela JR, Clará A, Moustafa F, Monreal M, RIETE investigators.

Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism.

Inter Emerg Med 2019; 14 (7): 1101-12

<http://doi.org/10.1007/s11739-019-02077-5>

Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Jiménez D, Núñez MJ, Ellis M, Marchena PJ, Vela JR, Clará A, Moustafa F, Monreal M, RIETE investigators.

Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism.

Inter Emerg Med 2019; 14 (7): 1101-12

<http://doi.org/10.1007/s11739-019-02077-5>

6. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

6.1. RESULTATS

Durant els 15 anys del període de l'estudi, un total de 1671 pacients amb una MTEV simptomàtica, 55% amb TVP i 45% amb TEP, hi van ser inclosos. D'aquests 606 presentaren un episodi de MTEV recurrent i 1065 un episodi de MTEV agut amb un sagnat major.

Donat que els pacients que presenten un TEP tenen una probabilitat més elevada d'èxitus per MTEV recurrent que els pacients amb TVP, la nostra hipòtesi *a priori* va ser que el tipus de recidiva (és a dir TEP o TVP) podria confondre la relació entre el FVCI i la mortalitat.³³ Per aquest motiu es va realitzar un anàlisi estratificat en funció del tipus de recidiva.

6.1.1. Característiques basals i resultats de les cohorts no aparellades

Pel que fa a les característiques basals dels pacients amb MTEV recurrent malgrat un correcte tractament, es va observar que els pacients que van recidivar en forma de TEP i van rebre un FVCI eren significativament més joves que els pacients tractats sense FVCI (edat mitjana 59.1 ± 16.1 anys vs 64.3 ± 17.0 anys; $p=0.004$) i presentaven menys comorbilitats (valorat per la presència d'una immobilització de causa no quirúrgica superior a 4 dies, 14.8% vs 29.3%; $p= 0.003$) que els pacients tractats sense FVCI.

El grup de pacients amb MTEV aguda que van presentar un episodi de sagnat major i van ser tractats amb un FVCI eren més joves (edat mitjana 69 vs 72; $p=0.02$), presentaven un pes corporal més elevat (75 ± 16 kg vs 71 ± 14 kg, $p=0.005$), i eren més propensos a

ingressar en hospitals de més de 500 llits que els pacients que no van rebre un FVCI (69% vs 58%, $p=0.02$). Els episodis de sagnat major van aparèixer abans en els pacients del grup FVCI, 94% durant el primer mes després del diagnòstic de l'episodi índex de MTEV, comparat amb el 6% dels pacients del grup sense FVCI ($p=0.001$). El sagnat intracranial va ser més freqüent entre els pacients del grup FVCI (17% vs 11%; OR 1.7, IC 95%: 1.02-2.83). No es van detectar diferències en cap altra variable (localització del sagnat, presentació inicial de l'episodi de MTEV, factors de risc per MTEV o característiques basals).

Respecte al tractament mèdic en pacients que van presentar una recidiva de la malaltia tromboembòlica venosa, aquells que van ser tractats amb la col·locació d'un FVCI van rebre menor dosi d'HBPM o en van rebre en menor proporció que els pacients que no van ser tractats amb un FVCI. Així, entre aquells que van recidivar en forma de TVP i no van rebre un FVCI es va incrementar el nombre de pacients que van rebre tractament amb HBPM després de diagnòstic de recidiva respecte als que el rebien en el moment de la recidiva (70.8% vs 46.9%), mentre que entre aquells que van rebre un FVCI no hi va haver diferències en el nombre de pacients que van rebre HBPM en el moment de la recidiva i després (58.9% vs 58.9%). Entre aquells que van recidivar en forma de TEP i no van rebre un FVCI també va incrementar el nombre de pacients que van rebre tractament amb HBPM després de la recidiva respecte al moment del diagnòstic (64% vs 53.8%), mentre que entre aquells que van rebre un FVCI el percentatge de pacients tractats amb HBPM va disminuir després de la recidiva respecte al moment de la recidiva (59% vs 63%).

Tots els pacients amb MTEV aguda que van presentar un episodi de sagnat major van suspendre el tractament anticoagulant immediatament després d'aquest sagnat. Van

reiniciar el tractament el 78% dels pacients tractats amb un FVCI i el 64% dels pacients sense FVCI i aquest es va reiniciar de manera més tardana en el grup de pacients portadors de FVCI: 48 hores després de l'episodi de sagnat, el 23% dels pacients amb FVCI havien reiniciat el tractament anticoagulant respecte al 34% dels pacients sense FVCI ($p=0.017$).

Taula 1. Mortalitat a 30 dies en funció del tractament en pacients amb MTEV aguda i episodi de sagnat major

	Èxits	No èxits	OR (IC 95%)	p
FVCI, n	17	105		
Reinicien AC	6 (35%)	89 (85%)	0.1 (0.03-0.30)	<0.001
Lapse temps sagnat-reinici AC				
Mitjana dies (\pm DE)	3.7 \pm 6.2	25 \pm 120	-	0.67
Mediana dies (interval)	1.5 (0-3)	4 (1-7)		
HBPM	5 (29%)	73 (70%)	0.18 (0.06-0.56)	0.001
Dosi mitjana HBPM (UI/kg/dia)	105 \pm 43	91 \pm 58	-	0.46
HNF	0	8 (7.6%)	-	0.24
ACOD	0	0	-	-
AVK	0	6	(5.7%)	0.31
Sense FVCI, n				
Reinicien AC	88 (33%)	518 (77%)	0.15 (0.11-0.21)	<0.001
Lapse temps sagnat-reinici AC				
Mitjana dies (\pm DE)	2.3 3.2	12 \pm 65	-	<0.001
Mediana dies (interval)	1.0 (0-3)	3 (1-8)	-	0.001
HBPM	69 (26%)	401 (59%)	0.24 (0.18-0.33)	0.001
Dosi mitjana HBPM (UI/kg/dia)	101 \pm 59	108 \pm 56	-	0.31
HNF	8 (3%)	36 (5.3%)	0.55 (0.25-1.20)	0.13
ACOD	1 (0.4%)	8 (1.2%)	0.32 (0.04-2.54)	0.25
AVK	6 (2.3%)	57 (8.4%)	0.25 (0.11-0.59)	0.001
Fondaparinux	0	5 (0.7%)	-	0.16

FVCI: Filtre de Vena Cava Inferior, AC: Anticoagulació, DE: Desviació Estàndard, HBPM: Heparina Baix Pes Molecular, HNF: Heparina No Fraccionada, ACOD; Anticoagulant Oral d'Acció Directa, AVK: Antagonistes de la Vitamina K.

Entre els pacients que van presentar un episodi de sagnat i van reiniciar el tractament amb HBPM, les dosis mitges van ser inferiors en els pacients portadors d'un FVCI que en els pacients sense FVCI (95 \pm 52 vs 104 \pm 55 UI/ kg/ dia respectivament; $p<0.001$). Entre els

pacients portadors de FVCI que finalment van ser èxits, el tractament anticoagulant s'havia reiniciat de manera més precoç, tot i que sense significació estadística, respecte a aquells que van sobreviure (mitjana 1.5 vs 4 dies després del sagnat; $p= 0.28$). Entre els pacients sense FVCI, els pacients que van ser èxits havien reiniciat el tractament significativament abans que els pacients que van sobreviure (mitjana 1 vs 3 dies; $p<0.001$).

6.1.2. Resultats de la cohort aparellada

L'aparellament per *propensity score* dels pacients amb TVP recurrent va deixar 19 pacients tractats amb un FVCI i 49 pacients sense FVCI, i dels pacients amb TEP recurrent, 48 pacients amb un FVCI i 91 sense FVCI. De forma paral·lela 122 pacients amb MTEV aguda i un episodi de sagnat major tractats amb un FVCI van ser aparellats amb 429 pacients que no van rebre un FVCI per aquest motiu.

La inserció d'un FVCI es va associar a una disminució significativa de la mortalitat global en els pacients amb TEP recidivant malgrat un correcte tractament anticoagulant (2.1% vs 25.3%; OR 0.06, IC 95%: 0.01-0.69), igual que en els pacients amb MTEV aguda i un episodi de sagnat major (17% vs 27.2%, HR 0.49 IC 95%: 0.31-0.77), mentre que en pacients amb una TVP recidivant malgrat correcte un tractament anticoagulant aquesta diferència no va ser significativa (17.7% vs 12.2%; OR 1.49, IC 95%: 0.39-5.67) .

En l'anàlisi d'aparellament per *propensity score* la inserció d'un FVCI va mostrar una disminució no significativa dels episodis de TEP fatal en pacients amb un TEP recidivant (2.1% vs 17.6%; OR 0.12, IC 95%: 0.01-1.29), mentre que en pacients amb una TVP recidivant aquesta diferència no va ser significativa ni destacada (0% vs =%).

Els episodis de sagnat fatal van disminuir de forma significativa entre els pacients amb MTEV aguda i sagnat major tractats amb un FVCI (2.5% vs 13%; HR 0.16 IC 95%: 0.07-0.49), sense observar-se tampoc diferències entre els pacients amb MTEV recurrent (0% vs 4.1%, en pacients amb TVP recurrent i 4.1% vs 3.3%, OR 1.11 IC 95%: 0.19-6.63 en pacients amb TEP recurrent).

Pel que fa als episodis de MTEV recurrent els pacients tractats amb un FVCI van presentar un risc similar de noves recurrències respecte a pacients tractats sense FVCI, (11.8% vs 4.1%, OR 3.30, IC 95%: 0.36-29.41 en pacients amb TVP recurrent i 4.2% vs 2.2%, OR 2.13, IC 95%: 0.18-25.81 en pacients amb TEP recurrent), mentre que els pacients amb MTEV aguda i un episodi de sagnat major tractats amb un FVCI van presentar un risc similar de TEP recurrent (2.5% vs 2.5%; HR 1.57 IC 95%: 0.38-6.36) i un risc més elevat de TVP recurrent (4.9% vs 0.7%; HR 3.09 IC 95%: 0.99-9.56) marginalment significatiu.

7. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ DELS RESULTATS OBTINGUTS

7.1. DISCUSSIÓ

L'anticoagulació és el tractament d'elecció en els pacients amb MTEV. Aquells pacients que no poden rebre o han de suspendre el tractament anticoagulant durant la fase aguda d'una MTEV o que presenten un episodi recurrent de MTEV malgrat un correcte tractament anticoagulant han constituït els casos que més consens han aglutinat tradicionalment respecte a la indicació d'un FVCI. Actualment, però, l'única indicació acceptada per totes les guies de pràctica clínica és la contraindicació per a l'anticoagulació, bé sigui perquè no es pot iniciar o perquè s'ha de suspendre. Cal tenir en compte que la MTEV recurrent amb un correcte tractament anticoagulant és poc freqüent; els pacients en tractament amb AVK tenen un risc de recidiva del 6% aproximadament durant els primers 90 dies de tractament i els pacients inclosos en estudis aleatoritzats que van rebre tractament amb ACOD pel tractament d'un episodi de MTEV simptomàtica presentaren un risc de recurrència del 2% durant els primers 3-12 mesos de tractament.³⁴⁻

³⁶ En aquests casos es recomana assegurar que es tracta d'un episodi recurrent, que el pacient realment fa bé el tractament, si, en cas de tractament amb AVK el pacient es troba en rang infraterapèutic o si ha fet algun tractament concomitant que ha pogut reduir l'efecte anticoagulant, si la dosi ha estat reduïda per algun motiu, si la prescripció ha estat correcta i considerar la possibilitat d'una malaltia neoplàsica subjacent no diagnosticada. Se sap, també, que el risc de recurrència disminueix progressivament a mesura que el pacient rep el tractament anticoagulant. En aquells pacients que presenten una recurrència, les recomanacions varien en funció de les guies de pràctica clínica des del canvi de fàrmac, l'augment de la dosi del fàrmac o la col·locació d'un FVCI. Hi ha poca evidència sobre l'efecte del canvi en el tractament mèdic en aquests pacients (sigui en el fàrmac o en la dosi) i la que hi ha fa referència a pacients amb malaltia neoplàsica. Pel que fa a les recomanacions sobre l'ús d'un FVCI en aquesta situació es basen en una

pràctica històrica. No existeixen assajos clínics o estudis prospectius aleatoritzats que avaluïn l'efecte d'un FVCI en les denominades indicacions absolutes, ja que la seva realització no es considera ètica. Els únics estudis de qualitat que avaluen l'efecte i seguretat dels FVCI són el PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) i el PREPIC 2. El primer va mostrar una reducció del risc de TEP en els pacients tractats amb un FVCI associat a un increment dels nous episodis de TVP. En el segon, pacients hospitalitzats amb un TEP associat a TVP i com a mínim a algun factor de risc de gravetat van ser tractats amb anticoagulació versus anticoagulació i FVCI. Al cap de tres mesos de seguiment, l'ús del FVCI associat a anticoagulació no va demostrar una disminució del risc de TEP recurrent simptomàtic.^{2-4,10-11,14,23,24}

La finalitat de l'ús d'un FVCI és reduir la mortalitat associada a nous episodis de TEP, en el nostre cas, en pacients amb MTEV recurrent malgrat un correcte tractament anticoagulant i en pacients amb MTEV i un episodi de sagnat major i aquest va ser l'objectiu principal del nostre estudi: avaluar l'eficàcia del filtre de cava sobre la mortalitat i sobre el TEP recurrent en aquests dos tipus de pacients. La nostra hipòtesi va ser que el FVCI reduiria tant la mortalitat global com els episodis de TEP recurrent en les dues situacions clíniques.

El primer estudi, realitzat en pacients que presenten una recidiva durant els primers 3 mesos de tractament anticoagulant per MTEV, va confirmar la nostra hipòtesi; l'ús del FVCI es va associar a una disminució de la mortalitat global, però només en els pacients que van presentar la recidiva en forma de TEP. Aquesta disminució en la mortalitat global no s'observà, en canvi, en els pacients que van presentar una recidiva en forma de TVP.

Se sap que els pacients amb TVP o TEP hemodinàmicament estable tenen una evolució favorable amb tractament anticoagulant estàndard i que, són precisament aquests

pacients, els que presenten un menor risc de recidiva. L'evolució, en canvi, és menys favorable en pacients que presenten una MTEV recurrent, especialment aquells que recidiven en forma de TEP, ja que aquest s'associa a una mortalitat major que en un primer episodi.³⁷⁻³⁸ De fet, en aquest estudi, el TEP fatal va ser la causa més freqüent d'èxitus durant els primers 30 dies després del diagnòstic de recidiva i la taxa de mortalitat global del 15.5% en els pacients amb TEP recurrent va ser major que la mortalitat en els pacients amb TEP en l'episodi índex. D'aquí la importància d'identificar, per una banda, els pacients amb elevat risc de recidiva per valorar la realització d'un tractament anticoagulant de durada estesa i, per altra, trobar estratègies de tractament pels pacients amb MTEV recurrent precoç, especialment els pacients amb TEP recurrent.

De manera similar al que va mostrar aquest primer treball, Stein et al. van observar, en un estudi que incloïa 814 pacients amb TEP recurrent, que la implantació d'un FVCI en pacients amb TEP recurrent s'associava a una reducció marcada de la mortalitat global, passant del 3% en els pacients amb un FVCI implantat al 39.3% dels pacients sense FVCI ($p < 0.0001$), i que aquesta disminució era encara més important en pacients amb TEP recurrent amb estabilitat hemodinàmica i no tractats amb fibrinòlisi o tromboembolectomia pulmonar (2.6% vs 42.6%; $p < 0.0001$). A diferència del nostre treball, la taxa d'implantació de FVCI va ser molt elevada i 603 dels 814 pacients (74.1%) dels pacients amb un TEP recurrent van ser tractats amb un FVCI i, també a diferència del nostre treball, no es van analitzar les diferències pel que fa al tractament mèdic entre els dos grups ni els efectes del FVC en pacients amb TVP recurrent.³⁹

A diferència, també, dels resultats del nostre estudi, en l'estudi PREPIC 2 no es van trobar diferències significatives en les taxes de TEP recurrent simptomàtic a 3 mesos de seguiment entre els dos grups de tractament. Ara bé, tot i que l'estudi pretenia incloure pacients amb elevat risc de TEP recurrent, la taxa de mortalitat per TEP recurrent al cap

de 3 mesos observat al grup control (1%; IC: 0.1-3.6%) va ser molt inferior al 17.6% observat al nostre estudi, pel que diferències en el disseny de l'estudi i les característiques dels pacients podrien explicar aquestes variacions.²⁴ En aquest sentit, Muriel et al. van avaluar l'efecte del FVCI en pacients amb MTEV i elevat risc de sagnat; tot i que en el seu estudi les taxes de mortalitat per TEP van ser inferiors a les dels nostres estudis (i més similars a les de l'estudi PREPIC 2), l'ús del FVCI també va mostrar una disminució del TEP fatal en els pacients tractats amb un FVCI respecte al tractament mèdic (1.7% vs 4.9%; p=0.03).²²

En el nostre estudi, tant els pacients amb TEP recurrent tractats amb un FVCI com els que van ser tractats amb anticoagulació van incrementar la dosi d'HBPM o van canviar de fàrmac (passant d'AVK a HBPM a dosi terapèutica inicial), pel que semblaria que les diferències observades en els episodis de TEP fatal serien atribuïbles a l'efecte del FVCI que podria haver evitat episodis de TEP fatal.

En el grup de pacients amb TVP recurrent tractats amb un FVCI, no només no es va observar una disminució de la mortalitat global, sinó que aquesta va ser fins i tot major que la dels pacients sense FVCI, tot i que aquesta diferència no va ser significativa. Es va observar que els pacients tractats amb anticoagulació van rebre dosis superiors d'HBPM o van canviar de tractament (i es va canviar AVK per HBPM a dosi terapèutica estàndard) i aquest canvi es va produir de manera més freqüent que en els pacients tractats amb un FVCI.

No hi ha evidència de qualitat sobre el tractament mèdic adequat en pacients que presenten una MTEV recurrent. Però en pacients amb neoplàsia activa sembla que la HBPM és més efectiva que els AVK en el tractament de la MTEV recurrent. De fet, quan en aquests pacients es produeix un episodi de recidiva sense causa demostrada es

recomana canviar d'AVK o ACOD a HBPM. Si aquesta recurrència s'ha produït quan el pacient estava fent tractament amb HBPM es recomana incrementar la dosi un 25%. També es pot passar d'una a dues injeccions al dia.⁴ En aquest sentit, Carrier et al. mostraren que el canvi d'un AVK o ACOD a HBPM o l'increment de la dosi en pacients que ja rebien tractament amb HBPM presentava unes taxes acceptables de retrombosi (8.6%; IC 95% 4-17.5%) i sagnat (4.3%; IC 95% 1.5-11.9%).⁴⁰

En canvi, Schulman et al. observaren que, si bé el canvi d'AVK o ACOD a HBPM semblava una bona estratègia per reduir episodis de recurrència (HR, 0.28; IC95% 0.11-0.7), l'increment de la dosi no proporcionava millors resultats en retrombosi que el fet de mantenir les mateixes dosis. El risc de sagnat va ser major en els pacients tractats amb HBPM respecte l'AVK, tot i que aquesta diferència no va ser significativa. La mortalitat, com era d'esperar, va ser elevada (27%).⁴¹

En relació al segon dels nostres estudis, el sagnat és la complicació més temuda entre els pacients que reben tractament anticoagulant per un episodi de MTEV, amb una taxa de sagnat fatal que va del 0.5 al 1 èxitus per cada 100 pacients i anys.⁴²⁻⁴⁴ Quan aquests pacients presenten un episodi de sagnat, el maneig, normalment, comença amb una interrupció immediata del tractament anticoagulant seguit de l'intent d'aturar l'episodi de sagnat (sigui amb intervenció quirúrgica, embolització o compressió extrínseca), tractament mèdic (transfusió d'hematies, complex de protrombina, plasma fresc) o la inserció d'un FVCI. Un cop l'episodi de sagnat major ha cessat, el moment per reiniciar el tractament anticoagulant i la dosi d'aquest tractament són un tema clau, sobretot tenint en compte que en pacients amb MTEV sense tractament anticoagulant, el risc de recidiva és elevat, especialment durant els primers 30 dies.^{33,45-47}

Els resultats del segon estudi realitzat en pacients amb MTEV que presenten un episodi de sagnat major durant els primers tres mesos de tractament anticoagulant mostren que la mortalitat global al cap de 30 dies és elevada (529 dels 1314 pacients, el que representa un 40%). Altres estudis han mostrat que quan aquest sagnat es produeix durant els primers 10 dies aquesta taxa és encara més elevada (arribant fins al 85%).⁴⁵ Després d'excloure els pacients que foren èxits les primeres 24 hores (per evitar el biaix d'immortalitat temporal), encara van quedar 283 pacients que van ser èxits entre els dies 2 i 30 i d'aquests, gairebé la meitat (46%) van ser èxits degut a un episodi de sagnat.

Malgrat que aquesta és una indicació clara per a la col·locació d'un FVCI, que és comuna a totes les guies de pràctica clínica, en el nostre estudi s'observa que només l'11% van rebre un FVCI. Tenint en compte que les dades s'obtenen a partir d'un registre multicèntric internacional de MTEV que, actualment, inclou més de 70.000 pacients, aquesta dada semblaria indicar que es tracta d'una pràctica habitual i estesa a molts centres i països i que podria estar justificada per diversos fets: la no disponibilitat d'angioradiòlegs o cirurgians vasculars que puguin col·locar un FVCI durant les primeres 48 hores de l'episodi, la falta de confiança o desconeixement d'aquests dispositius o bé que la complicació s'hagi produït en un servei o hospital diferent del que va indicar el tractament de la MTEV i que, un cop superat l'episodi de sagnat major no es consulta a aquest primer per decidir l'actitud a seguir respecte a l'episodi tromboembòlic.

Tant el primer estudi realitzat com el treball realitzat per Muriel et al. mostren una associació entre el FVCI i una disminució de la mortalitat global a expenses, sobretot, d'una disminució dels episodis de TEP fatal.²² Tot i que la hipòtesi inicial era que l'ús del FVCI s'associava a una disminució de la mortalitat per TEP, els resultats mostren que si bé el FVCI s'associa a una reducció molt significativa de la mortalitat global al cap de 30 dies, el risc de TEP va ser similar entre els pacients portadors de FVCI i els pacients

sense FVCI amb una disminució significativa dels episodis de resagrat major en els pacients del grup FVCI.

Aquests resultats es van mantenir després d'ajustar-los pels possibles factors de confusió i podrien ser explicats, com a mínim en part, pel fet que el grup de pacients tractats amb un FVCI van reiniciar el tractament anticoagulant de manera més tardana i a dosis més baixes que els pacients no portadors de FVCI. El moment ideal per reiniciar el tractament anticoagulant i la dosi no són clars. L'evidència disponible suggereix reiniciar el tractament entre quatre i set setmanes després d'un episodi de sagnat gastrointestinal i, com a mínim, un mes després d'un sagnat intracranial. El problema és que la qualitat d'aquesta evidència és lleu i els estudis inclouen pacients anticoagulats sobretot per fibril·lació auricular.^{7,48}

La falta de diferències entre els dos grups en el TEP recurrent podria explicar-se perquè l'efecte protector del FVCI queda equilibrat per l'inici tardà i a menor dosi del tractament anticoagulant en els grups de pacients portadors de FVCI mentre que en els pacients no portadors del filtre el reinici del tractament mèdic anticoagulant es produeix de manera precoç i a dosis més elevades, reduint així el risc de nous episodis de TEP (tot i que, per altra banda, podria provocar un increment del nombre d'esdeveniments de sagnat).

De manera similar al que ja havien mostrat altres estudis, la presència d'un FVCI es va associar més freqüentment a l'aparició de nous episodis de MTEV/TVP en els dos estudis, encara que de manera no significativa en un d'ells i de forma significativa en l'altre.²²

7.1.1. Limitacions dels estudis

Malgrat la grandària mostral, tant el disseny retrospectiu com les característiques inherents a un registre observacional podrien ser limitacions potencials. S'han intentat minimitzar els possibles biaixos secundaris a tractament utilitzant aparellament per *propensity score* i un ajustament addicional per regressió per fer els grups de pacients comparables d'acord amb possibles factors de confusió. Estudis previs han trobat una correcta correlació entre els efectes del tractament en estudis realitzats amb *propensity score* comparats amb estudis randomitzats.⁴⁹

Tot i l'elevat nombre de pacients provinents del registre RIETE utilitzats en aquests estudis, la relativa petita mida de la mostra a les cohorts de *propensity score* pot haver aportat poca potència estadística i reduir, per tant, la possibilitat de detectar diferències estadísticament significatives entre els grups.

El mateix registre RIETE presenta una sèrie de limitacions: el tractament que reben els pacients no és estandarditzat i depèn de la decisió del metge i/o el centre tractant. A més, es tracta d'un registre, no d'un assaig clínic. Per tant, les dades obtingudes s'han d'utilitzar per generar hipòtesis per futurs assajos clínics i cal ser curós a l'hora de recomanar canvis en la pràctica clínica diària a partir de les dades del registre. A més, a RIETE és obligatori que els pacients presentin un episodi de TEP recurrent confirmat seguit d'èxitus perquè es consideri un episodi de TEP fatal. Per tant, pot haver-hi episodis d'èxitus de causa no coneguda que podrien ser TEP fatal i no són comptabilitzats com a tal. Finalment, el nombre de pacients en els respectius subgrups acostuma a ser relativament petit, el que pot afectar a l'hora de mostrar una significació estadística.

Les dades obtingudes a partir de registres són susceptibles de patir un biaix de selecció si la mostra de pacients obtinguda no és representativa. El registre RIETE inclou pacients consecutius amb MTEV simptomàtica provinents de múltiples centres mèdics, països i opcions de tractament fent improbable la possibilitat d'una mostra esbiaixada.

Per altra banda, tot i que l'estudi pot presentar factors de confusió residuals (com per exemple la indicació de col·locar un FVCI) i pot haver-hi diferències sistemàtiques entre pacients en alguns factors, l'ajustament de moltes de les variables clíniques d'importància a través del *propensity score* fa que, i tot i que pot existir certa confusió residual, és poc probable que aquests factors de confusió afectin tota la mostra observada.

El fet que s'estudiïn només els primers 30 dies després de l'episodi de recidiva i de sagnat major pot ser una altra limitació de l'estudi, tot i que la majoria dels episodis d'èxitus, resagnat i retrombosi es produeixen dins d'aquests primers 30 dies pel que la pèrdua d'informació, en cas d'haver-se produït, probablement no modificaria els resultats finals.

Per altra banda, no queda clar que l'inici tardà i a menor dosi del tractament anticoagulant sigui degut només a la presència del FVCI. És més, el simple fet de reduir la dosi i reiniciar el tractament anticoagulant de manera més tardana ja podria suposar un benefici per la supervivència independentment del FVCI. Aquests fets podrien confondre els resultats d'aquesta anàlisi.

Finalment, tot i que les dades són generadores d'hipòtesis i han de ser validades per estudis dissenyats adequadament per aquesta finalitat, aquests estudis representen la font més important de dades disponibles recollides de manera prospectiva en aquesta població de pacients i és altament improbable que mai es realitzi un estudi aleatoritzat.

8. CONCLUSIONS

1. La implantació d'un FVCI s'associa a una disminució de la mortalitat global durant els primers 30 dies, sobretot a expenses d'una disminució dels episodis de TEP en els pacients amb TEP recurrent i a expenses del sagnat fatal en pacients amb MTEV aguda i un episodi de sagnat fatal.
2. La implantació d'un FVCI no s'associa a una disminució dels nous episodis de TEP (no fatal) tant en pacients amb MTEV recurrent durant el tractament anticoagulant com en pacients amb MTEV aguda i un episodi de sagnat major.
3. La implantació d'un FVCI no s'associa de forma estadísticament significativa a un increment dels nous episodis de TVP, tant en pacients amb MTEV recurrent com en pacients amb MTEV aguda i un episodi de sagnat major.

9. LÍNIES DE FUTUR

El FVC és un procediment profilàctic en pacients amb un episodi agut de MTEV que no poden rebre tractament anticoagulant, l'han de suspendre o que no és efectiu. Ara bé, tan bon punt com sigui possible el pacient ha de reiniciar el tractament anticoagulant i el FVC ha de ser retirat, sempre que sigui possible, quan la seva indicació hagi desaparegut.³

La guia de pràctica clínica de l'ACCP recomanava en la seva edició de l'any 2012 no mantenir tractament anticoagulant en un pacient pel fet de portar un FVC permanent i recomanava mantenir el tractament anticoagulant en funció del episodi tromboembòlic; l'edició de l'any 2016 no va fer cap nova aportació en aquest sentit.^{3,4} Ara bé, aquest és un aspecte controvertit de la MTEV que genera discrepàncies fins i tot entre els referents de la malaltia. És sabut, per les dades obtingudes a partir d'estudis realitats amb altres finalitats, que els pacients amb un FVC presenten un major nombre d'esdeveniments trombòtics respecte a pacients sense FVC i, és per aquest motiu, que alguns defensen una anticoagulació indefinida en pacients amb un FVC.²² Si bé és intuïtiu pensar que un pacient amb un FVC amb anticoagulació indefinida presentarà un menor risc de nous esdeveniments trombòtics, també ho és esperar que faci un major nombre d'esdeveniments hemorràgics.

Donat que no existeixen estudis aleatoritzats o prospectius que avaluïn l'efecte de l'anticoagulació indefinida en pacients amb un FVC permanent respecte pacients sense anticoagulació indefinida, un objectiu proper seria estudiar l'efecte del tractament en aquests pacients.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. *The epidemiology of venous thromboembolism*. J. Thromb Thrombolysis 2016; 41: 3-14
2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A et al. Diagnosis and management of acute deep thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur H J 2018; 39: 4208-4218
3. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, et al. *Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest 2012; 141: e419S-496S
4. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Jimenez D, Bounameaux H, et al. *Antithrombotic therapy for VTE disease Chest Guidelines and expert panel report*. CHEST 2016; 149: 316-352
5. Heit J, Lahr B, Petterson T, Bailey K, Ashrani A, et al. *Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study*. Blood 2011; 118: 4992-9
6. Van Es N, Coopens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR, et al. *Direct oral anticoagulants compared with vitamin k antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials*. Blood 2014; 124: 1968-75
7. Witt DM, Dlate T, Garcia DA, Clark NP, Hylek EM et al. *Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding*. Arch Intern Med 2012; 172: 1484-91
8. Stein PD, Kayali F, Olsen RE. *Trends over 21 years in the use of vena cava filters*. Arch Intern Med 2004; 164: 1541-45
9. Smouse B, Johar A. *Is market growth of vena cava filters justified?* Endovasc Today 2010; 2: 74-77

10. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Advances* 2018; 2: 3226-3256
11. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE et al. *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. *Chest*. 2008; 133 (6 Suppl):454S-545S.
12. Jaff MR, Mc Murtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, et al. *Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic pulmonary thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation* 2011; 123: 1788-1830
13. Writing G, Baglin TP, Brish J, Streiff M. *British Committee for the Standards in Haematology. Guidelines on use of inferior vena cava filters*. *Br Haematol* 2006; 134: 590-95
14. Caplin DM, Nikolic B, Kalva SP, Ganguli S, Saad WE, et al. *Quality improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism*. *J Vas Interv Radiol* 2011; 22: 1499-1506
15. Haut ER, Garcia LJ, Shihab HM, Brotman DJ, Stevena KA, et al. *The effectiveness of prophylactic inferior vena cava filters in trauma patients: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA Surg* 2014; 149: 194-202
16. Stein PD, Matta F, Hull RD: *Increasing use of vena cava filters for prevention of pulmonary embolism*. *Am J Med* 2011; 124: 655-661
17. Monreal M, Falga C, Valdes M, Suárez C, Gabriel F, et al. *Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from RIETE*. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1950-6
18. Jaff MR, Goldhaber SZ, Tapson VF. *High utilization rate of vena cava filters in deep vein thrombosis*. *J Thromb Haemost* 2005; 93: 1117-9

19. Moore PS, Andrews JS, Craven TE, Davis PR, Corriere MA et al. *Trends in vena cava interruption*. J Vasc Surg 2010; 52: 1128-125
20. White RH, Geraghty EM, Brunson A, Murin S, Wun T et al. *High variation between hospitals in vena cava filter use for venous thromboembolism*. JAMA Internal Med 2013; 173: 506-12
21. Girard P, Meyer G, Parent F, Mismetti P. *Medical literature, vena cava filters and evidence of efficacy. A descriptive review*. J Thromb Haemost 2014; 111: 761-9.
22. Muriel A, Jimenez D, Aujesky D, Bertoletti L, Decousus H et al. *Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and significant bleeding risk*. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 1675-83
23. PREPIC Study Grup. *Eight year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave)*. Circulation 2005. 112: 416-22
24. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F et al. PREPIC 2 Study Group. *Effect of retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk recurrent pulmonary embolism: a randomised clinical trial*. JAMA 2015; 313: 1627-35
25. Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. *Impact of inferior vena cava filters on in-hospital case fatality rates from pulmonary embolism*. Am J Med 2012; 125: 125-478
26. Stein PD, Matta F. *Case fatality rate with pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolism*. Am J Med 2012; 125: 471-7
27. Birkmeyer NJ, Finks JF, English WJ, Carlin AM, Hawasli AA et al. *Risks and benefits of prophylactic inferior vena cava filter in patients undergoing bariatric surgery*. J Hosp Med 2013; 8: 173-7
28. Leiderman DBD, Zerati AE, Vieira Mariz MP, Wolosker N, Puech-Leao P et al. *The need for a vena cava filter in oncological patients with acute venous thrombosis: a marker of a worse prognosis*. Ann Vasc Surg 2019; 60: 35-44

29. Rojas-Hernández CM, Zapata-Copete JA, García-Perdomo HA. *Role of vena cava filters for the management of cancer-related venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis*. *Cirt Rev Oncol Hematol* 2018; 130: 44-50
30. Bikdeli B, Saurav C, Nihar R D, Ajay J K, Mayur M D et al. *Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis*. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1587- 97
31. Tzorani, Brenner B, Papadakis M, Di Micco P, Monreal M. *VTE registry: what can be learned from RIETE?* *Clin Res* 2014; 5: 1-8
32. Iñurrieta A, Pedrajas JM, Núñez MJ, López-Jiménez L, Velo-García A et al. *Outcomes beyond the third month of anticoagulation in patients aged >75 with a first episode of unprovoked venous thromboembolism*. *TH Open* 2018; 2: e428-e436
33. Bikdeli B, Jiménez D, Hawkins M, Ortiz S, Prandoni P, et al. *Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE)*. *Thromb Haemost* 2018; 118: 214-21
34. Douketis J, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. *Risk of fatal pulmonary embolism in patients treated with venous thromboembolism*. *JAMA* 1998; 279: 458-62
35. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, Suárez-GEA ML, Vargas-Castrillón E et al. *Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis*. *Thromb Res* 2014; 134: 774-82
36. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR et al. *Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials*. *Blood* 2014; 124: 1968-75
37. Heit JA. *Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence*. *Am J Hematol* 2012; 87: S63-7
38. Barnes GD, Kanthi Y, Froehlich B. *Venous thromboembolism: predicting recurrence and the need for extended anticoagulation*. *Vascular Medicine* 2015; 20: 143-52

39. Stein PD, Matta F, Lawrence FR, Hughes MJ. *Inferior vena cava filters in patients with recurrent pulmonary embolism*. Am J Med 2019; 132: 88-92
40. Carrier M, Blais N, Crowther M, Kavan P, Le Gal G, et al. *Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus*. Curr Oncol 2018; 25: 329-337
41. Schulman S, Zondag M, Linkins L, Pasca S, Cheung YW et al. *Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis*. J Thromb Haemost 2015; 13: 1010-8
42. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. *Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin*. Blood 1991; 78: 2337-43
43. Linkins L-A, Choi PT, Doukeytis JD. *Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis*. Ann Intern Med 2003; 139: 893-900
44. Kearon C. *Long-term management of patients after venous thromboembolism*. Circulation 2001; 110: I10-I18.
45. Moustafa F, Stehouwer A, Kamphuisen P, Sahuquillo JC, Sampériz A et al. *Management and outcome of major bleeding in patients receiving antagonists for venous thromboembolism*. Thromb Res 2018; 171: 74-80
46. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker; Dobesh PP, Doherty JU et al. *Expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways*. J AM Coll Cardiol 2017; 70: 3042-3067
47. Spahn Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D et al. *Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European Guideline*. Crit Care 2013; 17: R76
48. Majeed A, Kim YW, Roberts RS, Homlström M, Schulman S. *Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage*. Stroke 2010; 41: 2860-6

49. Dahabreh J, Sheldrick RC, Paulus JK, Chung M, Varvarigou V et al. *Do observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes.* Eur Heart J 2012; 33: 1893-90

