

Antitrombotická léčba u antifosfolipidového syndromu, postavení přímých antikoagulancií

Jana Hirmerová

II. interní klinika, LF UK a FN Plzeň

Antifosfolipidový syndrom (APS) je autoimunitně podmíněný získaný trombofilní stav. Vyznačuje se přítomností antifosfolipidových protilátek (APA) a různorodými klinickými projevy, z nichž dominují trombóza (žilní, arteriální či malých cév) a/nebo komplikace gravidity. Vzhledem k vysokému riziku recidivy trombózy je velmi důležité dbát na sekundární antitrombotickou prevenci. Pilířem léčby jsou antikoagulanty, a to i ve většině případů arteriálních trombóz. Lékem první volby zůstává warfarin, obvykle ve zvyklé intenzitě (international normalized ratio, INR 2–3). Přímá orální antikoagulanty se podle dosavadních dat u pacientů s APS nedoporučují. Studie totiž prokázaly zvýšení rizika arteriální trombózy, zejména u pacientů s vysoce rizikovým APS na léčbě rivaroxabanem ve srovnání s léčbou warfarinem. V úvahu přichází použití DOAC u pacientů s žilním tromboembolismem a s méně rizikovým APS, dále v případech, kdy se nedaří dosáhnout či udržovat účinné INR i přes dobrou adherenci pacienta a také při intoleranci warfarinu či alergii na warfarin. Další klinické studie snad přinesou nová data o účinnosti a bezpečnosti DOAC u pacientů s APS.

Klíčová slova: antifosfolipidový syndrom, trombóza, antikoagulační léčba, warfarin, přímá orální antikoagulanty.

Antithrombotic therapy in antiphospholipid syndrome, the role of direct oral anticoagulants

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune, acquired hypercoagulable disorder. It is characterized by a presence of antiphospholipid antibodies (APA) and heterogeneous clinical manifestations, dominated by thrombosis (venous, arterial or small vessel thrombosis) and/or pregnancy complications. Because of high risk of thrombosis recurrence, secondary antithrombotic prophylaxis is of critical importance. Anticoagulation represents the cornerstone of therapy, including the cases of arterial thrombosis. Warfarin remains the first-choice therapy, usually with target INR (international normalized ratio) 2–3. Direct oral anticoagulants (DOACs) are not recommended in APS, based on the recent data. Studies have revealed an increased risk of arterial thrombosis, especially in high-risk APS patients treated with rivaroxaban, compared to warfarin. DOACs may be considered in patients with venous thromboembolism and lower risk APS, in those not able to achieve a target INR despite good adherence, or in APS patients with warfarin allergy or intolerance. Ongoing studies will hopefully bring new data about efficacy and safety of DOACs in APS.

Key words: antiphospholipid syndrome, thrombosis, anticoagulation, warfarin, direct oral anticoagulants.

Úvod

Antifosfolipidový syndrom (APS) je systémové autoimunitní onemocnění vyznačující se tvorbou antifosfolipidových protilátek (antiphospholipid antibodies – APA) a řadou klinických projevů, které lze rozdělit do dvou základních skupin, a to trombotických (trombóza žil, tepen či malých cév) a gynekologicko-porodnických (poruchy gravidity). APS byl poprvé popsán v roce 1983, přesná

diagnostická kritéria byla formulována v roce 1999 a revidována r. 2006. Podle těchto tzv. „Sapporo-Sydney kritérií“ musí být ke stanovení diagnózy APS splněno nejméně jedno klinické kritérium (ze dvou výše uvedených skupin) a současně nejméně jedno laboratorní kritérium, tj. průkaz některých z APA (antikardiolipinových protilátek – ACA nebo protilátek proti beta 2-glykoproteinu I – antibeta2-GPI nebo tzv. lupus antikoagulantů – LA), přičemž

podmínkou je persistence APA, resp. jejich opakovaná detekce v intervalu alespoň 12 týdnů – podrobněji viz tab. 1 (1).

Mechanismus protrombotického působení APA je komplexní a dosud nebyl zcela uspokojivě vysvětlen. Hlavním antigenním cílem APA je beta 2-glykoprotein I (beta 2-GPI), plazmatický protein, jenž se váže s vysokou afinitou na fosfolipidové povrchy. V důsledku vazby komplexů APA/beta2-GPI na fosfolipidový po-

Tab. 1. Diagnostická kritéria antifosfolipidového syndromu (APS) (1)

I. Klinická kritéria
1. Cévní trombóza
1 či více klinických příhod postihujících tepenné či žilní řečiště či malé cévy v kterémkoli orgánu či tkáni. Trombóza musí být potvrzena zobrazovací metodou či histopatologicky.
2. Komplikace gravidity
a) 1 či více nevysvětlených úmrtí morfologicky normálních fétů v 10. týdnu gestace či později. Normální morfologie musí být prokázána ultrazvukem či přímým vyšetřením fétu.
b) 1 či více předčasných porodů morfologicky normálních novorozenců ve 34. týdnu či před 34. týdnem gestace v souvislosti s těžkou preeklampií či eklampií nebo placentární insuficiencí.
c) 3 či více nevysvětlených po sobě následujících spontánních abortů před 10. týdnem gestace, jsou-li vyloučeny anatomické či hormonální poruchy u matky a chromozomální abnormality u otce i matky
II. Laboratorní kritéria
1. Lupus antikoagulans
LA, prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů (stanovuje koagulační laboratoř, dle platných doporučení, výsledky interpretuje hematolog; není vhodné provádět během antikoagulační léčby)
2. Antikardiolipinové protilátky
ACA v isotypu IgG a/nebo IgM, zjištěné ve střední či vysoké koncentraci (tj. > 40 GPL či MPL či > 99. percentil), prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů, měřené standardizovanou ELISA metodou („GPL unit“ odpovídá 1 µg/ml pro isotyp IgG a „MPL unit“ 1 µg/ml pro isotyp IgM)
3. Anti-beta 2-glykoprotein I
Protilátky proti beta 2-glykoproteinu I v isotypu IgG a/nebo IgM v séru či plazmě (v titru > 99. percentil), prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů, měřené standardizovanou ELISA metodou

Zkratky: LA – lupus antikoagulans, ACA – antikardiolipinové protilátky, ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay
Pozn.: LA je zvláštní fenomen, vzniká interferencí APA in vitro s koagulačními testy, závislými na fosfolipidech (typicky APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový test), což vede k prodloužení koagulačních časů v těchto testech. Je to způsobeno kompeticí APA s koagulačními faktory o negativně nabitě fosfolipidy (ty totiž fungují jako katalytický povrch pro koagulační reakce).
ACA, anti-beta 2-glykoprotein I a LA se mohou vyskytovat nezávisle na sobě nebo koexistovat.

vrch dochází k různým interakcím s hemostatickými reakcemi a s buněčnými receptory. Následuje aktivace endotelových buněk, komplementu, trombocytů, neutrofilů a monocytů, zvýšení exprese protrombotických faktorů, naopak potlačení aktivity přirozených inhibitorů koagulace a porucha fibrinolýzy.

APS se může vyskytovat izolovaně nebo současně s autoimunitním onemocněním, zejména se systémovým lupus erythematoses (SLE) (2).

Trombotické projevy APS

Podle klinických projevů bývá někdy rozlišován „trombotický“ APS a „porodnický“ APS.

Nejčastější manifestací trombotického APS je hluboká žilní trombóza (HŽT) na dolních končetinách, druhým nejčastějším projevem je ischemická cévní mozková příhoda (CMP). V důsledku tromboembolismu velkých cév a/nebo trombotické mikroangiopatie však může dojít k poškození různých orgánů a systémů, a tedy k pestré symptomatologii. Vzácně se vyvíjejí mnohočetné uzávěry cévního řečiště v průběhu dnů či týdnů s následným multiorgánovým selháním, tuto potenciálně letální komplikaci nazýváme katastrofický APS (Ashersonův syndrom) (3).

Riziko trombotických komplikací u jedinců s přítomností APA či riziko recidivy trombózy u pacientů s prokázaným trombotickým APS závisí do značné míry na tzv. laboratorním profilu APA, resp. na výsledcích imunologických testů (k průkazu ACA a anti-beta2-GPI) a koagulačních testů (k průkazu LA). Důležitý je podtyp APA (přítomnost LA je spojena s vyšším rizikem než ACA či anti-beta2-GPI), dále titr (vyšší titry jsou závažnější), isotyp (IgG je považován za rizikovější než IgM), zejména však počet zjištěných podtypů APA ve smyslu „triple positivity“ (pozitivní jak ACA, tak anti-beta2-GPI, tak LA) či „double positivity“ (pozitivní 2 podtypy protilátek) či „single positivity“ (izolovaná pozitivita ACA nebo anti-beta2-GPI nebo LA). Nejvyšší riziko samozřejmě znamená trojitá pozitivita – viz tabulka 2 (2, 4).

Primární tromboprofylaxe

Etiologie trombózy je multifaktoriální, proto se na trombotickém riziku kromě laboratorního profilu APA uplatňují i další vlivy. V prevenci arteriální a žilní trombózy je tedy u jedinců s pozitivními APA důrazně doporučena eliminace přídatných rizikových faktorů: zanechání kouření; neužívání přípravků s ob-

sahem estrogenů; optimální kontrola diabetu mellitu, hyperlipidemie a hypertenze; redukce hmotnosti u obézních. Důležitá je i adekvátní léčba pacientů se systémovým autoimunitním onemocněním. V situacích s vysokým rizikem tromboembolických komplikací (pooperační období, dlouhodobá imobilizace apod.) je vhodná tromboprofylaxe (nejlépe nízkomolekulárním heparinem – LMWH – low-molecular-weight heparin) (2, 3).

Doporučení k antitrombotické léčbě u jedinců s APS mají spíše charakter konsenzu odborníků než doporučení založených na přesvědčivých důkazech, neboť není k dispozici dostatek kvalitních dat z randomizovaných kontrolovaných studií (to je dáno jednak heterogenitou a relativně vzácným výskytem APS, jednak možnou závažností klinických komplikací, a tedy etickou nepřijatelností např. randomizace pacientů k placebu či potenciálně méně účinnému typu léčby).

V praxi lze vycházet z doporučení EULAR (European League Against Rheumatism).

Pro primární tromboprofylaxi odborníci EULAR doporučují:

1. U asymptomatických jedinců s prokázanými APA splňujícími kritéria vysoce rizikového profilu se doporučuje dlouhodobá

Tab. 2. Definice profilu APA (2, 4)

APA profil s nízkým rizikem
<ul style="list-style-type: none">■ izolovaná pozitivita ACA (v isotypu IgG a/nebo IgM) v nízkých až středních titrech <i>nebo</i>■ izolovaná pozitivita antibeta2-GPI (v isotypu IgG a/nebo IgM) v nízkých až středních titrech■ LA negativní
APA profil se středním až vysokým rizikem
<ul style="list-style-type: none">■ pozitivita ACA (v isotypu IgG a/nebo IgM) v titru > 40 GPL či MPL či > 99. percentil, prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů <i>nebo</i>■ pozitivita antibeta2-GPI (v isotypu IgG a/nebo IgM) v titru > 99. percentil, prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů■ LA negativní
APA profil s vysokým rizikem
<ul style="list-style-type: none">■ přítomnost LA (prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů) <i>nebo</i>■ dvojitá pozitivita (kombinace dvou z podtypů ACA/antibeta2-GPI/LA) <i>nebo</i>■ trojitá pozitivita (prokázaný ACA i antibeta2-GPI i LA)
<p>Zkratky: APA – antifosfolipidové protilátky, ACA – antikardiolipinové protilátky, antibeta2-GPI – protilátky proti beta 2-glykoproteinu I, LA – lupus antikoagulans</p> <p>Pozn.: „GPL unit“ odpovídá 1 µg/ml pro isotyp IgG a „MPL unit“ 1 µg/ml pro isotyp IgM</p>

- profylaxe nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové (ASA), tj. 75–100 mg denně.
- Pacienti se SLE a přítomností APA, s dosud negativní anamnézou trombotických či těhotenských komplikací:
 - a) je doporučeno profylaktické podávání ASA v malé dávce v případě APA profilu s vysokým rizikem,
 - b) je vhodné zvážit profylaktické podávání ASA v malé dávce v případě APA profilu s nízkým rizikem.
 - U pacientek s APS s anamnézou komplikací gravidity je doporučeno profylaktické podávání ASA v malé dávce.

Léčba žilní trombózy u nemocných s APS

Léčba akutní hluboké žilní trombózy (HŽT) a/nebo plicní embolie (PE), tedy akutních projevů žilní tromboembolické nemoci (TEN) se neliší od terapie u pacientů bez APS, základem je zahájení antikoagulační léčby.

APS je však spojen s vysokým rizikem recidivy TEN po vynechání antikoagulační léčby, zejména v případě TEN bez zřejmého provokujícího faktoru a v přítomnosti vysoce rizikového profilu APA. V doporučeních EULAR jsou stanoveny tyto zásady:

- U pacientů s APS po první epizodě TEN je doporučena léčba antagonisty vitamínu K (vitamin K antagonists, VKA, tedy u nás warfarin), s cílovou hodnotou INR (international normalized ratio) 2–3.
- Pacienti s trojitou pozitivitou APA by neměli být léčeni rivaroxabanem. Podávání přímých orálních antikoagulancií (direct oral anticoagulants, DOAC) lze zvážit u nemocných, u nichž nelze dosáhnout účinného INR navzdory dobré adherenci

k léčbě či v případě kontraindikací VKA (alergie, intolerance).

- U pacientů s neprovokovanou příhodou je indikována dlouhodobá (časově neohraničená) antikoagulační léčba.
- Jedná-li se o provokovanou TEN (tj. vzniklou v souvislosti s významným přechodným rizikovým faktorem, např. větší operace, úraz), je možné zvolit jen dočasnou antikoagulační léčbu (stejně jako u pacientů bez APS), avšak prodloužení léčby je vhodné uvážit v případě vysoce rizikového APA profilu či v přítomnosti závažných přidatných rizikových faktorů recidivy.
- U nemocných s APS a recidivou TEN navzdory dobře vedené antikoagulační léčbě VKA s cílovým INR 2–3 se doporučují následující možnosti:
 - kombinace s nízkou dávkou ASA,
 - pokračování v léčbě VKA s cílovým INR 3–4,
 - změna léčby na LMWH.
- U žen s trombotickým APS na léčbě VKA je v případě gravidity doporučen přechod na LMWH (s ohledem na teratogenní účinky warfarinu pokud možno do 6. týdne gestace), a to v terapeutické dávce a v kombinaci s nízkou dávkou ASA.

Léčba arteriální trombózy u nemocných s APS

Iniciální postup v případě akutní CMP/transitorní ischemické ataky (TIA), infarktu myokardu (IM) a případně dalších akutních tepenných tromboembolických příhod se řídí stejnými pravidly jako u nemocných bez APS. Antitrombotická léčba v sekundární prevenci arteriálních příhod u nemocných s APS je však odlišná od případů bez APS (kdy dáváme obvykle antiagregancia). Doporučení EULAR uvádějí:

- U pacientů s APS po první arteriální trombóze je preferována léčba VKA před ASA.
- Doporučené cílové INR je 2–3 (nutno však zhodnotit individuální riziko krvácení a recidivy trombózy). Lze zvážit kombinaci VKA s cílovým INR 2–3 a ASA v malé dávce (u selektovaných pacientů s přidatnými kardiovaskulárními rizikovými faktory).
- Rivaroxaban i ostatní DOAC nejsou doporučeny v léčbě arteriálních příhod u pacientů s APS (zejména v případě trojité positivity APA).
- Dojde-li k recidivě arteriální trombózy navzdory dobře vedené léčbě VKA s cílovým INR 2–3, je vhodné jednak pátrat po dalších možných příčinách této komplikace, jednak se doporučují následující možnosti:
 - zvýšit cílové INR na 3–4,
 - kombinace s nízkou dávkou ASA,
 - změna léčby na LMWH,
 - lze též zvážit posílení léčby o hydroxychlorochin (zejména v případě současného SLE) či o statin (4).

Postavení doac u APS

V posledních letech se DOAC stala preferovanou volbou pro pacienty s TEN pro své potenciální výhody (např. méně interakcí s léky či potravou, fixní dávkování bez nutnosti laboratorní monitorace, nižší riziko závažného krvácení ve srovnání s VKA). Proto byla DOAC empiricky využívána i u pacientů s APS. V současnosti máme k dispozici výsledky 4 prací porovnávajících působení DOAC a VKA u APS:

- Studie RAPS byla randomizovaná kontrolovaná studie porovnávající rivaroxaban a warfarin u 110 nemocných s žilní TEN. Jako primární výstup byla sledována změna výsledku tzv. trombin generačního

testu (TGT), tj. laboratorního testu, hodnotícího individuální potenciál pro generaci trombinu (výsledek testu koreluje s hyper- nebo hypokoagulačním stavem) (5). Během 210 dnů sledování nedošlo ve studii k žádné trombotické komplikaci (6).

- Studie TRAPS byla otevřená randomizovaná studie, srovnávající účinnost a bezpečnost rivaroxabanu oproti warfarinu u pacientů s APS s nejrizikovějším APA profilem, resp. s trojitou pozitivitou (jak LA, tak i ACA a antibeta2-GPI ve stejném isotypu). Studie byla po zařazení 120 pacientů (méně než třetiny původně plánovaného počtu) předčasně ukončena vzhledem k vysokému výskytu trombotických komplikací v rivaroxabanové větvi (12 % oproti 3 % u warfarinizovaných), zároveň byl i vyšší výskyt závažného krvácení po rivaroxabanu (7 % oproti 3 % u warfarinizovaných). Všechny trombotické příhody byly arteriální (7).

Po ukončení studie TRAPS byli zúčastnění pacienti dále sledováni po dobu 2 let, přičemž byl hodnocen složený výstup – TEN, závažné krvácení či úmrtí z vaskulárních příčin. Pět nemocných bylo ztraceno ze sledování. Všem pacientům bylo doporučeno změnit antikoagulační léčbu na warfarin. Šest z nich však preferovalo DOAC (buď pokračování v léčbě rivaroxabanem, nebo změnu na jiné DOAC). Během 2 let sledování došlo k tromboembolickým příhodám u 2 nemocných na DOAC (33,3 %), z nich 1 užíval rivaroxaban a 1 dabigatran. U léčených warfarinem se vyskytla příhoda hodnocená jako složený výstup v 6 případech, z toho ve 3 případech se jednalo o tromboembolické příhody. Poměr rizik (hazard ratio, HR) pro trombózu byl tedy 13,3 (95% interval spolehlivosti, CI 2,2–79,9, $P = 0,005$) při srovnání DOAC proti warfarinu (8).

- Studie EUDRA-2010-019764-36 srovnávala rivaroxaban s acenokumarolem u 190 pacientů s APS. V rivaroxabanové skupině byl výskyt trombotických příhod 12,6 % (10 tepenných trombóz, 1 žilní a 1 případ

katastrofického APS s arteriální i žilní trombózou), ve skupině s acenokumarolem 6,3 % (3 tepenné a 3 žilní) (9).

- Dodatečná (post-hoc) analýza studií RE-COVER, RE-COVER II a RE-MEDY (dvojitě slepé randomizované kontrolované studie srovnávající dabigatran s VKA v léčbě a extendované sekundární tromboprofylaxi u žilní TEN) se zaměřila selektivně na pacienty s trombofilií v těchto studiích a v rámci těchto i na porovnání dabigatranu a VKA u pacientů s APS (71 z nich bylo léčeno dabigatranem a 80 VKA). Ve skupině dabigatranové došlo ke 3 příhodám žilní TEN (4,2 %), u léčených VKA ke 4 příhodám (5 %) (10). Limitací této analýzy však bylo, že diagnóza APS byla stanovena pouze jedním pozitivním výsledkem testu na ACA či LA, což nesplňuje doporučená diagnostická kritéria.

Zajímavé jsou výsledky nedávné metaanalýzy uvedených čtyř randomizovaných kontrolovaných studií. V té nebyl celkový počet trombotických příhod signifikantně zvýšen po DOAC ve srovnání s VKA (poměr šancí – odds ratio, OR 2,22; 95% CI 0,58–8,43). Při separátním hodnocení rizika arteriální trombózy pak bylo potvrzeno významné zvýšení rizika arteriální trombózy pro DOAC oproti VKA (OR 5,17; 95% CI 1,57–17,04). Výskyt tepenné trombózy po DOAC byl zvýšený zejména u nemocných s pozitivní anamnézou již prodělané arteriální trombózy. Riziko žilní TEN po DOAC a VKA se však nelišilo (OR 0,69; 95% CI 0,23–2,06). Rovněž nebyl rozdíl co do rizika krvácení (11).

Příčina vyššího rizika arteriálních trombóz u APS může spočívat v právě v cíleném účinku DOAC, resp. selektivní inhibici pouze jednoho koagulačního faktoru. U vysoce rizikového APS totiž může být výhodou širší působení warfarinu na více místech koagulační kaskády. Další hypotézou je nedostatečná hladina DOAC (dostačující sice v prevenci žilní trombózy, nikoli však v prevenci trombózy arteriální) (11, 12).

Jednoznačně tedy platí, že rivaroxaban (a nejspíše i ostatní DOAC) nemá být pou-

žíván u pacientů s vysoce rizikovým APS, zejména s rizikem arteriálních příhod či s anamnézou prodělané arteriální trombózy. Nemáme však zatím data o účinnosti DOAC u nově diagnostikovaného APS, u APS s nízkým rizikovým APA profilem, nemáme zatím ani mnoho informací o ostatních DOAC u APS. S ohledem na heterogenní povahu laboratorních i klinických projevů APS někteří autoři nadále doporučují spíše individuální volbu antitrombotické léčby, s edukací pacienta a jeho zapojením do rozhodování. Lze se držet následujících zásad:

- Rutinní testování APA u neselektovaných pacientů s tromboembolickou příhodou (s myšlenkou ovlivnění volby antikoagulancia dle výsledku) není indikováno.
- U pacientů s arteriální trombózou a APS je doporučen warfarin, event. v kombinaci s ASA (viz doporučení EULAR) (4).
- U pacientů s žilní TEN a diagnostikovaným APS by měl být preferován warfarin
- U pacientů s APS, kteří jsou již více let léčeni DOAC bez komplikací, je vhodné prodiskutovat s nemocným eventuální změnu na warfarin a zapojit jej do rozhodování.
- DOAC lze zvážit u pacientů s APS a žilní TEN, pokud se u nich nedaří dosáhnout či udržovat účinné INR i přes dobrou adheřenci či pokud mají alergii či intoleranci VKA. Nízká adheřence k warfarinu však nemůže být důvodem k převodu na DOAC (12, 13).

Závěr

APS je autoimunitně podmíněný získaný trombofilní stav. Klinicky se manifestuje zejména trombotickými projevy a komplikacemi gravidity. Antitrombotická léčba u APS má svá specifika, lékem volby je obvykle warfarin s cílovým INR 2–3. Použití DOAC je u pacientů s vysoce rizikovým profilem APA spojeno se zvýšeným rizikem recidivy trombózy, a to zejména trombózy arteriální. DOAC přichází potenciálně v úvahu u pacientů s žilní TEN a s méně rizikovým APA profilem, to však musí být ověřeno v dalších kvalitních klinických studiích.

LITERATURA

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria

for definite antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2006;4:295–306.

2. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med. 2018;378(21):2010–2021.

3. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):155–161.
4. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296–1304.
5. Tripodi A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. *Clin Chem.* 2016;62(5):699–707.
6. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al. RAPS trial investigators. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(9):e426–436.
7. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365–1371.
8. Pengo V, Hoxha A, Andreoli L, et al. Trial of Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS): Two-year outcomes after the study closure. *J Thromb Haemost.* 2021;19(2):531–535.
9. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med.* 2019;171(10):685–694.
10. Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Vasc Med.* 2016;21(6):506–514.
11. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev.* 2021;20(1):102711.
12. Zuily S, Cohen H, Isenberg D, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2126–2137.
13. Moll S. How To Treat the Patients With Antiphospholipid Antibody Syndrome Who Need Anticoagulation? *The Hematologist* 2020;Vol.17:Issue 1.

INZERCE