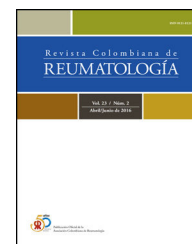




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Investigación original

Uso de inhibidores directos del factor Xa en síndrome antifosfolípido: una serie de 7 casos



Ricardo César Restrepo Correa^{a,b}, Carlos Jaime Velásquez Franco^{b,c},
Carolina Muñoz-Grajales^d, Luis Fernando Pinto Peñaranda^d,
Javier Darío Márquez Hernández^d, Libia María Rodríguez Padilla^b
y Miguel Antonio Mesa Navas^{b,c,*}

^a Medicina Interna, Hospital Pablo Tobón Uribe y Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia

^b Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^c Grupo de Reumatología, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia

^d Grupo de Reumatología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de enero de 2017

Aceptado el 7 de julio de 2017

On-line el 10 de noviembre de 2017

Palabras clave:

Rivaroxabán

Warfarina

Síndrome antifosfolípido

R E S U M E N

Introducción: El síndrome antifosfolípido se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra fosfolípidos de membrana y manifestaciones clínicas, principalmente trombóticas y obstétricas. Su tratamiento se basa en la anticoagulación indefinida, generalmente con warfarina, la cual, por diversos factores, no siempre es factible por lo que es necesario el uso de terapias alternativas.

Objetivo: Describir la experiencia con rivaroxabán en pacientes con síndrome antifosfolípido. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo en el que se evaluaron pacientes que cumplieron los criterios de Sydney de 2006 para síndrome antifosfolípido y que recibieron anticoagulación con rivaroxabán a dosis de 20 mg día en 2 hospitales de referencia en Medellín (Colombia), entre enero de 2012 y abril de 2015.

Resultados: Se incluyeron 7 pacientes con una media de edad de $36,6 \pm 10,8$ años (rango: 23-55). De estos, 4 individuos tenían trombosis venosa, 5 trombosis arteriales, 5 anticuerpos anticardiolipinas positivos, 3 anticoagulante lúpico positivo, 2 pacientes tenían anti-β2 glicoproteína positivo y un paciente triple positividad de anticuerpos. La mediana de utilización de la warfarina fue de 15 meses (rango: 1-36). Las razones para el inicio de rivaroxabán fueron: sangrado ($n=2$), rango subterapéutico de anticoagulación ($n=2$), toxicodermia ($n=1$), intolerancia gastrointestinal ($n=1$) y retrombosis ($n=1$). El tiempo de uso fue $17,9 \pm 13,4$ meses (rango: 3-34) y durante el periodo de seguimiento no se presentaron eventos adversos, pero sí 2 episodios nuevos de trombosis.

Conclusión: El uso de inhibidores del factor Xa en una serie de pacientes con síndrome antifosfolípido e imposibilidad para el uso de warfarina mostró un adecuado perfil de seguridad; no obstante, hubo 2 episodios recurrentes de trombosis.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguel71369450@hotmail.com (M.A. Mesa Navas).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.07.004>

0121-8123/© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Use of factor Xa inhibitors in antiphospholipid antibodies syndrome: A serie of 7 cases

A B S T R A C T

Keywords:

Rivaroxaban

Warfarin

Antiphospholipid syndrome

Background: Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease with antibodies against membrane phospholipids with mainly thrombotic and/or obstetric manifestations. Its treatment is generally based on indefinite anticoagulation, usually with warfarin, and which, for various factors, is not always feasible, making it necessary to use alternative therapies.

Objective: To describe the experience with rivaroxaban in patients with antiphospholipid syndrome.

Materials and methods: A descriptive study was conducted on subjects that met the 2006 Sydney criteria for antiphospholipid antibodies syndrome and received anticoagulation with rivaroxaban at 20 mg daily dose in 2 reference hospitals in Medellín, Colombia, between January 2012 and April 2015.

Results: The study included 7 patients, with a mean age of 36 ± 10.8 years (range 23-55). Four patients had venous thrombosis, 5 arterial, 5 were positive for anticardiolipin antibodies, 3 reactive to lupus anticoagulant, 2 anti- $\beta 2$ glycoprotein positive subjects, and one patient had triple antiphospholipid antibody positivity. The median time of warfarin use was 15 months (RIQ 1-36). The reasons for starting rivaroxaban were: bleeding ($n=2$), sub-therapeutic coagulation ranges ($n=2$), toxicoderma, gastrointestinal intolerance, and re-thrombosis ($n=1$, each). The time of use was 17.9 ± 13.4 months (range: 3-34). There were 2 recurrent cases of thrombosis during follow-up, and no adverse events.

Conclusion: The use of factor Xa inhibitors in a series of patients with antiphospholipid syndrome and unable to use warfarin showed an adequate safety profile; however, 2 recurrent episodes of venous thrombosis occurred.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune en la cual la presencia de anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de membrana genera diversas manifestaciones clínicas, entre ellas, principalmente, la morbilidad obstétrica y la trombosis vascular tanto venosa como arterial^{1,2}. Si bien en la actualidad no existen criterios diagnósticos establecidos, en la práctica clínica, se utilizan los criterios clasificatorios propuestos en 1999 y actualizados en 2006¹. En estos criterios se tiene en cuenta la presencia persistente de anticuerpos específicos: anticardiolipinas, anticoagulante lúpico o anti-beta 2 glicoproteína¹² y la presencia de, al menos, una de las 2 manifestaciones más comunes de la enfermedad previamente mencionadas.

El objetivo principal del tratamiento es evitar la recurrencia de estos eventos, para lo cual, en el caso de las manifestaciones trombóticas se recomienda anticoagulación por tiempo indefinido^{2,3}. Dentro de las distintas opciones disponibles se encuentra la warfarina, la cual, al tener mayor evidencia y seguimiento a largo plazo, es la terapia de elección en la actualidad³. A pesar de esto, el uso crónico de warfarina presenta algunas desventajas, tales como: el requerimiento de monitoreo estricto con la relación normalizada internacional (RNI), así como las múltiples interacciones medicamentosas que pueden afectar su rango terapéutico, lo que en ocasiones hace difícil alcanzar un rango terapéutico estable de

RNI. Aunado a esto, entre un 13 y un 41% de los pacientes con SAF presentan nuevos episodios de trombosis⁴⁻⁶, por lo que se hace necesario considerar el cambio de tratamiento antitrombótico⁷ y, en algunos casos, el uso de otros medicamentos como antimaláricos o inmunosupresores⁸.

Recientemente la Food and Drug Administration aprobó nuevos anticoagulantes, entre ellos, los inhibidores directos del factor Xa. Estos están indicados para la prevención y el tratamiento del síndrome coronario agudo, la trombosis venosa profunda, la tromboembolia pulmonar, el accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en el contexto de pacientes con fibrilación auricular no valvular. Hasta el momento, la información de seguridad y eficacia con estos nuevos medicamentos en pacientes con SAF proviene, principalmente, de series de casos⁹⁻¹⁴. Por este motivo, se pretendió describir una serie de pacientes que reflejan la experiencia local con rivaroxabán en pacientes con SAF y fracaso a la warfarina, con el fin de aumentar el conocimiento disponible.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de una serie de casos de pacientes con diagnóstico de SAF, según los criterios clasificatorios de Sydney de 2006¹. Los pacientes fueron evaluados en los servicios de consulta externa y hospitaliza-

Tabla 1 – Características demográficas y clínicas de los pacientes con SAF

Paciente	Edad/sexo	Antecedente obstétrico	Hallazgos serológicos	Comorbilidades	Trombosis venosa	Trombosis arterial
1	31/F	No	ACL, AL	Arteritis de Takayasu	No	Sí
2	55/M	No	ACL	Angioedema adquirido	No	Sí
3	23/M	No	AL	Ninguna	Sí	Sí
4	42/F	No	AL	LES	Sí	No
5	36/F	No	ACL	LES	Sí	Sí
6	27/F	No	ACL, anti- β 2GPI	LES	No	Sí
7	42/F	No	ACL, AL, anti- β 2GPI	LES	Sí	No

ACL: anticardiolipinas; AL: anticoagulante lúpico; anti- β 2GPI: anti-beta 2 glicoproteína I; F: femenino; LES: lupus eritematoso sistémico; M: masculino.

ción de 2 hospitales de referencia en la ciudad de Medellín (Colombia), entre enero de 2012 y abril de 2015. Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años que necesitaron cambio de warfarina a rivaroxabán, bien fuera por evento adverso, retrombosis o imposibilidad para lograr un RNI estable y que, además, hubiesen utilizado rivaroxabán a dosis de 20 mg/día.

Proceso de recolección

Previo aprobación por los comités de ética de las instituciones participantes, se procedió a recolectar la información de los pacientes, a partir de la revisión de las historias clínicas, utilizando un formulario de recolección —diseñado teniendo en cuenta las variables de interés— y luego los datos se ingresaron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2010 (Microsoft Computer Software, Redmond, Washington, EE. UU.) para su posterior análisis.

Las variables consideradas fueron: edad, sexo, historia de trombosis arterial, trombosis venosa, desenlace adverso obstétrico, positividad de anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y anti- β 2 glicoproteína ¹¹ y coexistencia de otras enfermedades reumatológicas. Con relación a los aspectos farmacológicos, se recolectaron datos con respecto a la dosis semanal de warfarina, tiempo de utilización y respuesta al tratamiento. Así mismo, se recolectó información sobre las razones por las cuales se llevó a cabo el cambio a rivaroxabán, tiempo de uso, eventos trombóticos durante el seguimiento, tiempo en meses al evento trombótico y eventos adversos.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas o relativas y las cuantitativas en media $\pm$ desviación estándar (DE) y el rango, o en mediana y rango intercuartílico (rango), dependiendo de la distribución de los datos. Los análisis fueron llevados a cabo en IBM SPSS 22.0.

Resultados

Se incluyeron 7 pacientes, de los cuales 5 fueron mujeres (71,4%); la media de la edad fue 36,6 (rango: 23-55 años). Los anticuerpos más frecuentes fueron anticardiolipinas —en 5 pacientes (71,4%)—, seguidos de anticoagulante lúpico presente en 3 casos. Cinco de estos pacientes presentaron trombosis arterial (71%), 4 trombosis venosas (57%), de los cuales 2 tenían también trombosis arterial (tabla 1).

En cuanto al uso de medicamentos, la mediana del tiempo de utilización de la warfarina fue 15 (rango: 1-36 meses) y la dosis promedio fue $40 \pm 16,7$ mg semanales, con una dosis mínima recibida de 17,5 mg y máxima de 70 mg. Con respecto a los motivos para el cambio a rivaroxabán, 2 sujetos presentaron sangrado asociado a sobreanticoagulación con warfarina, en 2 individuos no fue posible obtener un rango óptimo de anticoagulación y 2 pacientes presentaron efectos adversos con el uso de warfarina (intolerancia gastrointestinal y toxicodermia); finalmente, un paciente presentó episodios de trombosis recurrente (tabla 2).

El tiempo promedio de uso de rivaroxabán fue $17,9 \pm 13,4$ meses (rango: 3-34). Durante este periodo, un paciente presentó trombosis venosa superficial extensa de safena derecha a los 5 meses y el otro paciente presentó trombosis venosa profunda poplítea y femoral izquierda a los 21 meses de tratamiento. En el seguimiento, ningún paciente interrumpió rivaroxabán y no se presentaron reacciones adversas (tabla 2).

Discusión

El objetivo de la anticoagulación con warfarina en pacientes con SAF es obtener un RNI con rango entre 2 y 3, pero en ciertos pacientes, específicamente en aquellos con trombosis arterial, se busca un mayor efecto anticoagulante con metas de RNI superiores a 3¹⁵. Este hecho aumenta el riesgo de sangrado y disminuye el porcentaje de pacientes que logran las metas, aspecto difícil desde el inicio pues, hasta un 27,1% de los sujetos con SAF anticoagulados con warfarina no lograrán un RNI mayor a 2¹⁶. Además, un estudio a 5 años mostró que en los individuos en los que se lograba el rango de anticoagulación, un 41% y un 13% desarrollarán nuevas trombosis con RNI entre 2 y 3 y entre 3 y 4, respectivamente⁵, y que esta es la causa más frecuente de mortalidad en dichos sujetos¹⁷⁻¹⁹. Finalmente, en un estudio clínico controlado, en el que el seguimiento fue por definición más estricto y los pacientes altamente seleccionados en comparación con las condiciones de la vida real, se encontró que, a 180 días, solo el 55% del tiempo los pacientes tenían RNI en rango terapéutico¹⁴.

Esta variabilidad de la warfarina no solo se debe a las numerosas interacciones medicamentosas, sino a la farmacogenética, que juega un papel importante en su metabolismo y afecta la respuesta a esta, lo que contribuye a la variabilidad interindividual y hace necesario el monitoreo periódico para ajuste de la dosis¹⁵. Otro aspecto importante y específico del SAF es la interacción entre los anticuerpos antifosfolípidos y

Tabla 2 – Uso de medicamentos y evolución clínica

Paciente	Uso de warfarina		Razón de cambio a rivaroxabán	Uso de rivaroxabán		
	Dosis mg/semana	Tiempo uso (meses)		Tiempo uso (meses)	Eventos trombóticos	Tiempo a la retrombosis (meses)
1	17,5	1	Sangrado, sobreanticoagulación	25	No	-
2	35	34	Subanticoagulación	34	No	-
3	35	1	Toxicodermia	5	TVS extensa de MID	5
4	35	37	Subanticoagulación	32	No	-
5	35	1	Intolerancia gastrointestinal	5	No	-
6	52,5	15	Sangrado, sobreanticoagulación	3	No	-
7	70	36	Trombosis arterial	21	TVP de MII	21

MID: miembro inferior derecho; MII: miembro inferior izquierdo; TVP: trombosis venosa profunda; TVS: trombosis venosa superficial.

los reactivos para realizar el RNI, lo que genera variabilidad en los rangos de RNI y, adicionalmente, afecta la capacidad del RNI de predecir el efecto anticoagulante en algunos pacientes^{16,20}. En este sentido, los anticoagulantes directos orales, como los inhibidores del factor Xa, tienen la ventaja de no tener interacciones medicamentosas significativas y sí un efecto anticoagulante predecible^{17,21}, lo que los hace ideales en este subgrupo de pacientes. Su desventaja principal es la falta de antídoto en caso de sangrado o necesidad de revertir el efecto anticoagulante de forma urgente²².

Revisando la literatura mundial, existen pocos casos reportados de pacientes con SAF anticoagulados con rivaroxabán y, en estos, los resultados han sido contradictorios. Win y Rodgers¹⁰ y Schaefer et al.¹⁴ reportan cada uno 2 pacientes con triple positividad para anticuerpos antifosfolípidos, todos con nuevos episodios de trombosis venosa. En cohortes más grandes como la de Noel et al. se reportaron 15 individuos franceses, de los cuales 4 abandonaron el medicamento por efectos adversos y un solo paciente por recurrencia de microangiopatía trombótica a los 8 meses de uso¹¹. En un reporte de 8 pacientes brasileiros, 5 presentaron retrombosis durante el tratamiento con rivaroxabán, de los cuales 3 tenían triple positividad para anticuerpos antifosfolípidos y 2 pacientes tenían antecedente de trombosis arterial. Son et al. reportaron 12 casos en pacientes caucásicos: 2 presentaron retrombosis durante el tratamiento, ambos con triple positividad para anticuerpos antifosfolípidos¹².

Finalmente, la serie con mayor número de pacientes incluyó 35 individuos, con una media de seguimiento de 10 meses en la cual no se presentaron sangrados significativos: solo 2 mujeres presentaron aumento del sangrado menstrual y no se reportó ningún nuevo evento trombótico. Es de anotar que en dicha serie ninguno de los pacientes tenía antecedente de trombosis arterial ni requerimiento de anticoagulación con RNI mayor a 3, lo que podría generar un sesgo de selección con una población con menor riesgo trombótico¹³.

En lo referente a la literatura local, recientemente se publicó una serie de casos de pacientes colombianos, 8 mujeres, una con triple positividad y 6 con antecedente de trombosis arterial, con media de tratamiento de 19 ± 10 meses. En esta serie no se presentaron nuevos eventos trombóticos a pesar de los antecedentes mencionados, probablemente explicado por un tiempo de seguimiento más corto y por la presencia de solo una paciente con triple positividad²³.

Si bien la presente serie de casos muestra resultados concordantes con lo reportado previamente^{10,13,24}, es importante recalcar que esta serie no refleja el efecto de rivaroxabán en una población con SAF primario, pues nuestros pacientes presentaban en la mayoría de los casos alguna enfermedad autoinmune asociada (una arteritis de Takayasu, un angioedema hereditario y 4 lupus eritematosos sistémicos) lo que les confiere un mayor riesgo trombótico^{25,26}. Este fenómeno es posiblemente derivado de un sesgo de referencia propio de las instituciones de alta complejidad en las que se realizó el estudio y hace difícil la generalización de nuestros resultados.

Con respecto a la efectividad de rivaroxabán como anticoagulante en este grupo de pacientes, 2 pacientes presentaron nuevos episodios de trombosis: el primero, un paciente con trombosis arterial y venosa recurrente aún con warfarina y que presentó un nuevo episodio de trombosis vascular con el uso de rivaroxabán. El segundo paciente tenía la coexistencia de SAF y de lupus eritematoso sistémico que se apareció inicialmente como una enfermedad mixta del tejido conectivo y presentaba un intenso fenómeno de Raynaud asociado, además de triple positividad para anticuerpos antifosfolípidos (tabla 2). Desde el punto de vista de seguridad, no se encontraron episodios de sangrado mayor, ni eventos adversos significativos asociados a rivaroxabán durante el seguimiento. Al respecto, es importante recordar el bajo número de pacientes de nuestro reporte y, si bien el seguimiento en el tiempo es prolongado, este es heterogéneo, con 3 pacientes con menos de 6 meses de seguimiento.

Para finalizar, es importante mencionar las limitaciones del estudio: en primer lugar, se incluyeron pocos pacientes; no obstante, las series disponibles, como ya se mencionó, tienen números similares; esto limita los análisis —nuestro análisis estadístico es sobre todo descriptivo—; sin embargo, los resultados permiten plantear hipótesis para futuros estudios. Además, este trabajo representa, no obstante, un grupo de pacientes manejados en la práctica clínica usual y, en esta medida, provee al clínico información relevante, especialmente por el periodo de seguimiento prolongado ($17,9 \pm 13,4$ meses), similar a las otras series^{11,23}.

Lo encontrado hasta ahora en la literatura señala, entonces, que rivaroxabán es seguro en pacientes con SAF, especialmente en aquellos de bajo riesgo trombótico (ausencia de triple positividad, sin antecedentes de trombosis arterial)²⁷. Estas conclusiones son apoyadas por los hallazgos del estu-

dio RAPS, un estudio aleatorizado, abierto, de no inferioridad, que comparó rivaroxabán con warfarina en pacientes con SAF con o sin lupus eritematoso sistémico, donde se tenía, como desenlace primario, la generación de trombina al día 42. Se encontró que en el seguimiento a 210 días no hubo sangrado mayor en ninguno de los 2 grupos, ni diferencias estadísticamente significativas en el sangrado clínicamente relevante, sangrado menor o en los eventos adversos⁹. La principal debilidad de este estudio es que, al ser un desenlace subrogado, sus resultados son difíciles de trasladar a la práctica clínica.

Una situación distinta se presenta con los pacientes con alto riesgo de trombosis (en particular con trombosis arterial o triple positividad), en los que, con la evidencia disponible hasta el momento, incluyendo una revisión sistemática reciente, no se ha demostrado, en forma concluyente, que los anticoagulantes directos orales eviten nuevos episodios de trombosis²⁸. Además, y teniendo en cuenta que los sujetos con triple positividad tienden a tener mayor riesgo trombótico y mayor susceptibilidad a eventos arteriales, es importante determinar si cada uno de estos componentes se comporta como un factor de riesgo individual o es la triple positividad lo que da el riesgo de trombosis arteriales y recurrencia trombótica⁶.

En conclusión, en un grupo de pacientes con SAF asociado a otras enfermedades autoinmunes, principalmente lupus, con imposibilidad para el uso de warfarina, el uso de rivaroxabán fue bien tolerado y sin efectos adversos, aunque en 2 pacientes se presentaron eventos trombóticos. Se requieren datos de estudios con mayor nivel de evidencia para clarificar la efectividad de estos agentes, en especial en los pacientes con alto riesgo de nuevos efectos trombóticos como aquellos con triple positividad de anticuerpos o trombosis arterial, evitando el uso de desenlaces subrogados para estimar el efecto antitrombótico²⁹.

Financiación

Los fondos para la realización de este estudio provienen de recursos propios de los investigadores.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores refieren no presentar ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
2. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014;20-5, 48-49.
3. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2011;20:206-18.
4. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1011-8.
5. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1428-32.
6. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gesele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010;8:237-42.
7. Chighizola CB, Moia M, Meroni PL. New oral anticoagulants in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2014;23:1279-82.
8. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: Task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev.* 2014;13:685-96.
9. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchillage DRJ, Mackie IJ, Clawson S, et al. 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;3:426-36.
10. Win K, Rodgers GM. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol.* 2014;89:1017.
11. Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N, Bienvenu B, Mariette X, Geffray L, et al. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015;14:680-5.
12. Son M, Wypasek E, Celinska-Lowenhoff M, Undas A. The use of rivaroxaban in patients with antiphospholipid syndrome: A series of 12 cases. *Thromb Res.* 2015;135:1035-6.
13. Sciascia S, Savino S, Breen K, Hunt BJ. Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26:476-7.
14. Schaefer JK, McBane RD, Black DF, Williams LN, Moder KG, Wysokinski WE. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: A case series of three patients. *Thromb Haemost.* 2014;112:947-50.
15. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet (London, England).* 2010;376:1498-509.

16. Tan BE, Thong BYH, Shivananda S, Han WW, Chng HH. Clinical manifestations and outcomes of antithrombotic treatment of the Tan Tock Seng Hospital Singapore antiphospholipid syndrome cohort. *Lupus*. 2009;18:752-8.
17. Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2008;179:235-44.
18. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:152S-84S.
19. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005;3:848-53.
20. Crowl A, Schullo-Feulner A, Moon JY. Warfarin monitoring in antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. *Ann Pharmacother*. 2014;48:1479-83.
21. Arachchillage DJ, Cohen H. Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:331.
22. Shameem R, Ansell J. Disadvantages of VKA and requirements for novel anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:103-14.
23. Betancur JF, Bonilla-Abadía F, Hormaza AA, Jaramillo FJ, Cañas CA, Tobón GJ. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: A real life case series. *Lupus*. 2016.
24. Signorelli F, Nogueira F, Domingues V, Mariz HA, Levy RA. Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: a series of eight cases. *Clin Rheumatol*. 2015.
25. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2017;76:10-20.
26. Jordan N, Bezanahary H, D'Cruz D. Increased risk of vascular complications in Takayasu's arteritis patients with positive lupus anticoagulant. *Scand J Rheumatol*. 2015;44: 211-4.
27. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Illiceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2005;93:1147-52.
28. Dufrost V, Risse J, Zuily S, Wahl D. Direct oral anticoagulants use in antiphospholipid syndrome: Are these drugs an effective and safe alternative to warfarin? A systematic review of the literature. *Curr Rheumatol Rep*. 2016; 18:74.
29. Pengo V, Banzato A, Bison E, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Denas G. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus*. 2015.