



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), mayo-junio 2025,
Volumen 9, Número 3.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1

**ANTICOAGULACION EN SINDROME
ANTIFOSFOLIPIDO, REVISION DEL MANEJO
TERAPEUTICO DE UNA PATOLOGIA COMPLEJA,
ACTUALIZACION PARA RESULTADOS MAS
ADECUADOS EN ESTOS PACIENTES**

**ANTICOAGULATION IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME:
REVIEW OF THE THERAPEUTIC MANAGEMENT OF A
COMPLEX CONDITION; UPDATE FOR MORE APPROPRIATE
OUTCOMES IN THESE PATIENTS**

Andrea Liliana Navarro Quintero
Universidad Autonoma De Bucaramanga

Andrea Carolina Rincón Campillo
Universidad Militar Nueva Granada

Karoll Juliet Fragozo Vergara
Universidad Simón bolivar

Natalia Ramírez Barbosa
Universidad autonoma de bucaramanga

Besneider Fabián Estupiñan Jacome
Universidad autonoma de bucaramanga

Isabella Betancourt Barón
Universidad Metropolitana de Barranquilla

Angie Steffany Duarte Duran
Universidad de Santander udes

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i5.20164

Anticoagulación en síndrome antifosfolípido, revisión del manejo terapéutico de una patología compleja, actualización para resultados más adecuados en estos pacientes

Andrea Liliana Navarro Quintero¹
anavarro0520@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0006-8145-5606>
Universidad Autónoma De Bucaramanga

Andrea Carolina Rincón Campillo
andrearincon0816@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0006-3069-0067>
Universidad Militar Nueva Granada

Karoll Juliet Fragozo Vergara
Kafrave@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-0111-4224>
Universidad Simón Bolívar

Natalia Ramírez Barbosa
nramirez577@unab.edu.co
<https://orcid.org/0009-0006-7844-6119>
Universidad Autónoma de Bucaramanga

Besneider Fabián Estupiñán Jacome
Bestupinan@unab.edu.co
<https://orcid.org/0009-0004-0928-5441>
Universidad Autónoma de Bucaramanga

Isabella Betancourt Barón
betancourtisabella05@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0007-7397-7663>
Universidad Metropolitana de Barranquilla

Angie Steffany Duarte Duran
md.duarteduran@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0000-5903-203X>
Universidad de Santander Udes

RESUMEN

Los anticoagulantes orales directos (AOD) son alternativas terapéuticas a la warfarina y otros antagonistas de la vitamina K (AVK), y constituyen el estándar de atención para muchas indicaciones. Los AVK constituyen la terapia convencional para el tratamiento y la trombopprofilaxis secundaria del síndrome antifosfolípido trombotico (SAF), pero a menudo son problemáticos debido a la sensibilidad variable de las tromboplastinas al anticoagulante lúpico. Por lo tanto, es posible que la razón normalizada internacional no refleje con precisión la intensidad de la anticoagulación o que no sea clínicamente efectiva. La definición de la función actual de los AOD en el tratamiento del APS se basa en datos limitados de ensayos clínicos e información de otras fuentes, incluidos datos de fabricantes, series de casos o estudios de cohortes y consenso de expertos. El ensayo controlado aleatorizado (ECA) con Rivaroxabán en el síndrome antifosfolípido (RAPS), que tenía una medida de resultado primaria sustituta de laboratorio, sugiere que rivaroxabán tiene el potencial de ser una alternativa efectiva y conveniente a la warfarina en pacientes con SAF trombotico con un solo evento de tromboembolismo venoso que requiere anticoagulación de intensidad estándar. Sin embargo, se necesitan más estudios, en particular para proporcionar mejores datos de eficacia y seguridad a largo plazo, antes de que pueda recomendarse ampliamente. Los pacientes con SAF son clínicamente heterogéneos, con el riesgo de trombosis recurrente y la intensidad de la anticoagulación influenciada por su fenotipo clínico y perfil de riesgo. Los ensayos de AOD que involucran poblaciones homogéneas de SAF trombotico, con el estado de anticuerpos antifosfolípidos bien definido, ayudarán a optimizar el tratamiento adecuado en los subgrupos de pacientes con SAF. Los ECA de AOD en curso y emergentes deben proporcionar más información para guiar el uso de AOD en pacientes con SAF. La identificación óptima de los pacientes con APS es un paso clave para trabajar hacia mejores estrategias terapéuticas en estos individuos.

Palabras clave: trombosis, farmacos, anticoagulantes, bioestadística

¹ Autor Principal
Correspondencia: anavarro0520@gmail.com

Anticoagulation in antiphospholipid syndrome: review of the therapeutic management of a complex condition; update for more appropriate outcomes in these patients

ABSTRACTS

The direct oral anticoagulants (DOA) are therapeutic alternatives to warfarin and other vitamin K antagonists (VKAs), and constitute the standard of care for many indications. VKAs constitute the conventional therapy for the treatment and secondary thromboprophylaxis of thrombotic antiphospholipid syndrome (APS), but are often problematic, owing to the variable sensitivity of thromboplastins to lupus anticoagulant. Thus, the International Normalized Ratio may not accurately reflect anticoagulation intensity, or be clinically effective. Definition of the current role of DOAs in the treatment of APS is based on limited clinical trial data and information from other sources, including manufacturers' data, case series or cohort studies, and expert consensus. The Rivaroxaban in Antiphospholipid Syndrome (RAPS) randomized controlled trial (RCT), which had a laboratory surrogate primary outcome measure, suggests that rivaroxaban has the potential to be an effective and convenient alternative to warfarin in thrombotic APS patients with a single venous thromboembolism event requiring standard-intensity anticoagulation. However, further studies, in particular to provide better long-term efficacy and safety data, are needed before it can be widely recommended. APS patients are clinically heterogeneous, with the risk of recurrent thrombosis and the intensity of anticoagulation being influenced by their clinical phenotype and risk profile. DOA trials involving homogeneous thrombotic APS populations, with the antiphospholipid antibody status well defined, will help to optimize the appropriate treatment in APS patient subgroups. Ongoing and emerging DOA RCTs should provide further information to guide the use of DOA in APS patients. Optimal identification of APS patients is a key step in working towards improved therapeutic strategies in these individuals.

Keywords: thrombosis, drugs, anticoagulants, biostatistics

Artículo recibido 05 mayo 2025

Aceptado para publicación: 30 mayo 2025



INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) se manifiesta como trombosis (arterial, venosa o microvascular) y/o morbilidad obstétrica en asociación con anticuerpos antifosfolípidos persistentes (aPL), es decir, anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (aCL) y/o anti- β_2 contra la glicoproteína-1 ($\alpha\beta_2$ GP1) (1). El SAF trombótico es clínicamente heterogéneo, con episodios trombóticos que van desde leves hasta potencialmente mortales, trombosis refractaria a pesar de la anticoagulación adecuada y el raro SAF catastrófico. Los eventos trombóticos pueden ser venosos, arteriales o microvasculares. El SAF afecta principalmente a individuos relativamente jóvenes. La mediana de edad al ingresar al estudio en el Proyecto Euro-Phospholipid de 1000 pacientes, > 70 % de los cuales sufrieron un accidente cerebrovascular o tromboembolismo venoso (TEV), fue de 40 años (rango 0-82 años) (2). Entre los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), el 30-40 % tienen aPL (3), con estimaciones de la frecuencia con la que se produce SAF en pacientes con LES que oscilan entre el 7 % y el 22 % (4, 5). Los pacientes de LES con SAF a menudo son difíciles de manejar debido a problemas clínicos complejos (6). La warfarina u otros antagonistas de la vitamina K (AVK) constituyen la terapia convencional para el tratamiento y trombopprofilaxis secundaria del SAF trombótico (7). Sin embargo, el tratamiento con AVK es a menudo problemático, ya que tienen un inicio de acción lento de varios días, una ventana terapéutica estrecha, numerosas interacciones farmacológicas y dietéticas, y la posibilidad de variación de la acción en presencia de alcohol, enfermedades intercurrentes, ejercicio, y fumar. Los pacientes requieren un control regular de la Razón Internacional Normalizada (INR). Los anticoagulantes orales directos (AOD) dabigatrán, que es un inhibidor directo de la trombina, y apixabán, edoxabán y rivaroxabán, que son inhibidores directos del factor X activado (FXa), representan un hito importante en la anticoagulación. Son alternativas terapéuticas a los AVK y constituyen el tratamiento de referencia para muchas indicaciones, tal y como se detalla en el resumen de las características del producto (RCP) (8 – 11). Los AOD, a diferencia de los AVK, se prescriben en una dosis fija con un efecto anticoagulante más predecible y no requieren un control anticoagulante regular de forma rutinaria, tienen un inicio de acción rápido, lo que generalmente evita la necesidad de anticoagulación puente con heparina de bajo peso molecular (HBPM) (9, 11), no se ven afectados por los cambios en la dieta y la ingesta de alcohol, y tienen menos interacciones medicamentosas que los AVK que afectan la intensidad del anticoagulante.

Estas características deberían mejorar la calidad de vida de los pacientes. La definición del papel actual de los AOD en el tratamiento del SAF se basa en datos clínicos limitados e información de otras fuentes, incluidos datos de fabricantes, series de casos o estudios de cohortes y consenso de expertos. A continuación abordaremos en esta revisión la principal evidencia científica disponible al respecto.

Warfarina y otros AVK para el tratamiento del SAF

Aproximadamente el 10 % de los pacientes con SAF en general y el 30 % de los que son triplemente positivos para aPL, es decir, tienen AL, aCL y a β 2 GP1 (12), tienen eventos trombóticos recurrentes, arteriales o venosos, mientras reciben AVK (a intensidad estándar, INR objetivo de 2,5-3) a los 5 años de seguimiento. El alto riesgo trombótico de los pacientes con triple aPL positivo también se observa en individuos asintomáticos, en los que el riesgo de trombosis es significativamente mayor que en aquellos con aPL único positivo. La tasa anual de un primer evento cardiovascular es del 5,3 % en individuos con aPL positivo triple (incidencia acumulada del 37 % a los 10 años) frente al 1,36 % en individuos con aPL positivo único frente al \sim 0,4 % en la población normal (13). Una revisión sistemática de 16 estudios indicó que los pacientes con SAF que reciben anticoagulación tienen tasas de sangrado mayor de 0,57 a 10% por año (14).

Tromboembolismo venoso

Estudios retrospectivos han mostrado una alta incidencia de recurrencia de trombosis en pacientes con aPL (15-17). En estos estudios, el 54 % (80/147), el 56 % (39/70) y el 38 % (23/61) de los pacientes tenían TEV. En el estudio prospectivo Duración de la anticoagulación (DURAC) en 412 pacientes con TEV, un solo resultado positivo en la prueba de aCL duplicó el riesgo de recurrencia en los primeros 6 meses después de suspender la warfarina: 29 % (20/68) en pacientes con aCL y 14% (47/334) en pacientes sin aCL ($p = 0,0013$), lo que da una razón de riesgo de 2,1 (intervalo de confianza del 95% 1,3-3,3) (18). Las recomendaciones actuales sobre la duración de la anticoagulación en personas con TEV que tienen APS se extrapolan de estudios en la población general de TEV (19 – 21). Aunque se sugiere anticoagulación indefinida para pacientes con SAF con TEV no provocado y anticoagulación temporal para aquellos con TEV provocado (19, 22) , no hay datos sustantivos específicos sobre la duración óptima de la anticoagulación para pacientes con SAF con TEV. Un enfoque pragmático es evaluar aPL en pacientes que han tenido un primer TEV no provocado, ya que la positividad de aPL

fortalece la decisión de aplicar anticoagulación indefinida. También identifica a las mujeres que requieren una dosis profiláctica de anticoagulación con HBPM superior a la estándar durante el embarazo (23 – 25) y que también requieren dosis bajas de aspirina y control de la insuficiencia placentaria (26), este último para orientar el momento óptimo del parto, reduciendo el riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal. Se recomienda la prueba de aPL en pacientes con TEV no provocado (19); sin embargo, también se debe considerar la prueba de aPL en pacientes con TEV provocada, particularmente si el factor desencadenante de TEV parece ser desproporcionadamente leve.

Accidente cerebrovascular y otras trombosis arteriales

Los pacientes con SAF con accidente cerebrovascular también requieren identificación, en contraste con los pacientes con accidente cerebrovascular sin SAF, en quienes el tratamiento antiplaquetario es el tratamiento estándar. La anticoagulación es un tratamiento racional para pacientes con SAF y accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio u otras manifestaciones cerebrales isquémicas, ya que puede conducir a la resolución de la trombosis arterial in situ o prevenir eventos cardioembólicos. Las guías clínicas nacionales para el ictus del Reino Unido recomiendan la prueba de aPL en personas < 50 años (27). Hay datos limitados para guiar la intensidad óptima de la anticoagulación en pacientes con SAF con accidente cerebrovascular u otra trombosis arterial. Ruiz-Irastorza et al. (14) revisó 16 estudios (cuatro ensayos controlados aleatorios [ECA] y 12 estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos) sobre la tromboprofilaxis secundaria en pacientes con SAF. De 180 eventos trombóticos informados, 104 (57%) ocurrieron cuando los pacientes no estaban tomando ningún anticoagulante o agente antiplaquetario. Solo siete de 49 recurrencias (27 %) ocurrieron en pacientes que tomaban warfarina cuando el INR era > 3,0; de estos, en los cinco casos en los que se especificó el tipo de trombosis, cuatro fueron arteriales y uno venoso.

Tres estudios prospectivos han abordado la cuestión clave del tratamiento antitrombótico óptimo para pacientes con accidente cerebrovascular con aPL; sin embargo, estos tienen importantes limitaciones. Dos ECA sobre warfarina estándar versus de alta intensidad en pacientes con SAF trombótico, informados por Crowther et al. (28) y Finazzi et al. (29), concluyó que el INR objetivo óptimo para el tromboembolismo venoso y/o arterial, incluido el accidente cerebrovascular, en pacientes con SAF es 2,5 (rango 2,0-3,0) (intensidad estándar) en lugar de 3,5 (rango 3,0-4,0) (intensidad alta). Sin embargo,

los pacientes con antecedentes de trombosis recurrente mientras recibían anticoagulación terapéutica o con trombosis arterial estuvieron poco representados en ambos estudios, y estos últimos constituyeron el 24 % y el 32 %, respectivamente (62 de 223 pacientes en ambos estudios). En particular, seis de ocho eventos trombóticos recurrentes en el estudio de Crowther et al. (28) ocurrieron mientras el INR era $< 3,0$ (5/6) o mientras los individuos no recibían warfarina (1/6). El estudio de Finazzi et al. no detalló el INR en el momento de la trombosis (29). El Estudio de accidentes cerebrovasculares y anticuerpos antifosfolípidos (APASS) (30), que fue un estudio de cohorte prospectivo dentro del Estudio de accidentes cerebrovasculares recurrentes con warfarina frente a aspirina (WARSS), no informó ningún beneficio de la anticoagulación con warfarina (INR objetivo de 1,4–2,8) sobre la aspirina (325 mg diarios) en la prevención del ictus. Sin embargo, los criterios de laboratorio para SAF no cumplían con los criterios de consenso internacional para el diagnóstico de SAF (30).

La falta de datos sólidos sobre la intensidad anticoagulante óptima en pacientes con SAF con accidente cerebrovascular isquémico se refleja en las guías nacionales e internacionales. Las directrices de la Sociedad Británica de Hematología (19) y del Colegio Americano de Médicos del Tórax (31) sobre el ictus isquémico asociado con SAF incluyen warfarina (u otro AVK) con un INR objetivo de 2,5 (rango 2,0–3,0). El grupo de trabajo del 13º Congreso Internacional sobre aPL recomendó que los pacientes con SAF definitivo y trombosis arterial deberían ser tratados con warfarina con un INR de $> 3,0$ o terapia combinada con anticoagulantes y antiplaquetarios (INR objetivo de 2,5) 21. Esta sugerencia fue una recomendación sin calificación, debido a la falta de consenso dentro del Grupo de Trabajo. Muchos médicos que tratan a pacientes con SAF usan warfarina de alta intensidad (INR objetivo de 3,5; rango de 3,0 a 4,0) para pacientes con SAF con accidente cerebrovascular isquémico u otra trombosis arterial.

Problemas de laboratorio en pacientes con SAF que reciben AVK o ACOD

Vigilancia de laboratorio de la anticoagulación en pacientes que reciben warfarina

Los AVK pueden ser problemáticos en pacientes con SAF debido a la sensibilidad variable de las tromboplastinas a AL (32, 33). Un estudio multicéntrico indicó que la interferencia de AL con el INR medido con la mayoría de las tromboplastinas comerciales es insuficiente para causar preocupación si se utilizan tromboplastinas insensibles, debidamente calibradas para asignarles un índice de sensibilidad internacional específico del instrumento. Los investigadores sugirieron que las nuevas tromboplastinas,

especialmente las fabricadas con factor tisular humano (TF) recombinante relipidado, deben comprobarse para garantizar que sean insensibles a los efectos de aPL antes de utilizarse para controlar el tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes con SAF (33). Estos procedimientos son generalmente de rutina en los centros especializados, pero es posible que no estén disponibles en otros lugares. Por lo tanto, el INR podría no reflejar con precisión la intensidad de la anticoagulación y, como resultado, podría estar asociado con posibles complicaciones trombóticas o hemorrágicas. Las pruebas de factor X amidolítico, como una medida de la intensidad de la anticoagulación independiente del AL, pueden ser útiles en estos casos, aunque esto rara vez es practicable (32, 34). La sensibilidad variable de las tromboplastinas a AL también puede estar asociada con la inestabilidad del INR, lo que requiere un control anticoagulante frecuente, lo que causa molestias al paciente, tiene un impacto adverso en la calidad de vida y aumenta los costos. La warfarina también interactúa con muchas otras drogas, alterando el INR y complicando el tratamiento de pacientes con SAF con otros trastornos, incluido el LES.

Prueba de Apl

Las pruebas de AL en pacientes que reciben AVK se abordan en las guías nacionales e internacionales (19, 35). Las pruebas para la detección de AL deben incluir pasos de detección, mezcla y confirmación realizados con al menos dos metodologías diferentes, con solo un resultado requerido para ser positivo (19, 35). Muchos estudios han informado de la interferencia de AOD con las pruebas de AL, lo que lleva a resultados falsos positivos y poco fiables (36 – 39). Dabigatrán y apixabán interfieren tanto con las pruebas basadas en el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) como con las pruebas basadas en el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT) (40 – 43). También se informaron resultados falsos positivos para pruebas basadas en aPTT, pruebas de tiempo de coagulación de sílice y dRVVT para rivaroxabán, particularmente en niveles plasmáticos máximos (36, 41, 44 – 46). Sin embargo, la relación tiempo de veneno de Taipan (TVT)/tiempo de coagulación de ecarina (ECT) y las pruebas de tiempo de Textarin funcionan mejor y no se ven afectadas por rivaroxabán, independientemente de la concentración. En pacientes con SAF trombótico tratados con rivaroxabán, la relación TVT/ECT parece ser fiable incluso a niveles plasmáticos terapéuticos máximos, mientras que el dRVVT puede ser aceptable a niveles plasmáticos mínimos de rivaroxabán (> 18 h después de la

última dosis de rivaroxabán). El ensayo anti-F Xa debe realizarse en paralelo para garantizar que el resultado no sea un falso positivo (36, 43, 46). No se han informado interferencias con ningún AOD en ensayos de fase sólida o ELISA para aPTT, GPIIb/IIIa o aCL (42, 44, 46).

Generación de trombina (GT) y AOD

La GT, evaluada mediante trombografía automatizada calibrada, representa un ensayo dinámico global que mide la capacidad general del plasma para formar trombina después del inicio de la coagulación mediante el uso de un sustrato fluorogénico sensible a la trombina. La curva de GT, cuantificada en términos de tiempo de retraso, tiempo hasta el pico de GT, pico de GT y potencial de trombina endógena (ETP), el área bajo la curva de GT (47), es informativa con respecto al estado de SAF y la detección de AL (48, 49). La GT se pueden utilizar para evaluar los efectos de los anticoagulantes en plasma pobre en plaquetas (PPP) y plasma rico en plaquetas (PRP), y en pacientes con SAF y sin SAF (34, 50 – 52). Rivaroxabán puede regular a la baja y suprimir por completo los niveles de GT en sangre total, PRP (53, 54), y PPP (55, 56), mientras que dabigatrán puede inhibir significativamente los niveles de GT inducidos de manera dependiente de la concentración, pero con efectos inhibidores más débiles que el rivaroxabán (57). Apixabán afecta a todos los parámetros de GT, con tiempo de latencia prolongado, ETP y GT pico (este último con mayor reducción que el ETP) (58). aPL podría interferir con la acción anticoagulante de los AOD; sin embargo, no se observó ningún efecto con rivaroxaban en estudios in vitro, que mostraron que aPL no afectó su acción anticoagulante en niveles máximos o mínimos, sobre la base de pruebas de GT y niveles de anti-F Xa (36). Esto era predecible, ya que rivaroxabán es una molécula pequeña con alta especificidad y afinidad por su diana (53, 59).

Datos observacionales sobre el uso de AOD en pacientes con SAF

Los pacientes con aFL o SAF no se incluyeron ni excluyeron específicamente de los ECA de fase 3 que demostraron que los AOD son efectivos y seguros en comparación con la warfarina para el tratamiento y la prevención secundaria de la TEV después de un primer evento de TEV o la prevención del accidente cerebrovascular o la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) (8 – 11). El SAF está clasificado como una enfermedad rara en EE . UU. (60). Las revisiones sistemáticas sugieren que los aPL están presentes en el 10 % de los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) y en el 14 % de

los pacientes con ictus (61), aunque esto no se refleja en el número de pacientes con SAF trombótico en la práctica clínica, lo que sugiere un probable infradiagnóstico de dicha condición.

Datos sobre APS derivados de ECA de fase 3 de AOD en la población general

Dabigatrán

Se realizó un análisis post hoc de los datos combinados de pacientes con aPL (LA y/o aCL) de los estudios RE-COVER, RE-COVER II y RE-MEDY (62). Las pruebas de aPL no eran obligatorias, pero cuando se realizaban, se capturaban los datos. De 6822 pacientes en el análisis agrupado, 151 (2,2 %) tenían AL y/o aCL al inicio del estudio. En los pacientes con aPL positivo, no hubo diferencias significativas en las muertes relacionadas con TEV/TEV ni en los eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes entre los dos brazos de tratamiento. Sin embargo, este estudio tuvo muy poco poder estadístico.

Apixabán

En el ECA AMPLIFY de apixaban 5 mg dos veces al día versus enoxaparina seguido de un INR objetivo de warfarina de 2,5, los factores de riesgo basales relevantes para TEV recurrente incluyeron trombofilia conocida: 74 (2,85 %) pacientes en el brazo de apixaban y 59 (2,2 %) pacientes en el brazo de enoxaparina seguido de warfarina. No se realizó un análisis por separado sobre la seguridad y la eficacia en esta población específica de pacientes (63).

Edoxabán

El estudio de fase 3 ENGAGE-AF TIMI-48 AF incluyó un paciente con aPL, uno con SAF y aproximadamente cinco con LES u otra enfermedad autoinmune (64).

Rivaroxabán

En el programa de ensayos clínicos de fase 3 de EINSTEIN, no se excluyeron los pacientes adultos con condiciones trombofílicas conocidas (deficiencia de antitrombina, proteína C o proteína S, mutaciones del gen FV o protrombina, o aPL) (65, 66). En el análisis combinado de TVP y embolia pulmonar (EP) de EINSTEIN, los pacientes tenían una edad media de $57,0 \pm 17,0$ años. Un total de 5,9 % de los pacientes en el grupo de rivaroxabán y 5,7 % en el grupo de enoxaparina/AVK tenían un trastorno trombofílico conocido (6,2 % frente a 6,8 % en EINSTEIN DVT (65) y 5,7 % frente a 5,0 % en EINSTEIN PE (66), respectivamente). Los resultados de eficacia primaria relativa y seguridad principal

en los subgrupos preespecificados (incluido el subgrupo de pacientes con un trastorno trombofílico conocido) en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE fueron consistentes con los efectos generales observados.

Series de casos y estudios de cohortes de AOD en SAF

Se han comunicado casos, series y estudios de cohortes sobre el uso de AOD en pacientes con SAF, habiéndose comunicado aproximadamente 200 casos. Varios autores han informado de series de casos y estudios de cohortes que describen la recurrencia de tromboembolismo en pacientes con SAF que cambiaron de warfarina a un AOD (67 – 72) (Tabla 1). Otras series de casos informaron que el uso de AOD en el SAF trombótico no se asoció con trombosis recurrente (73, 74). Sciascia et al. informaron una serie de casos de 36 pacientes con SAF y TEV que requirieron warfarina de intensidad estándar que cambiaron a rivaroxabán 20 mg una vez al día y fueron seguidos durante una mediana de 10 meses (rango 6-24 meses). Ninguno de estos pacientes tuvo trombosis recurrente (73). Estos datos, con sus limitaciones inherentes, incluido el sesgo de selección, la falta de un brazo de comparación y, en algunos estudios, un diseño retrospectivo, sugieren que los eventos trombóticos recurrentes en pacientes con SAF que reciben AOD ocurren principalmente cuando los AOD se utilizan para la prevención secundaria de los trastornos relacionados con el SAF. En el caso de trombosis arterial o microvascular, indicaciones para las cuales los AOD no están autorizados y para las cuales muchos tratantes de SAF usan anticoagulación de alta intensidad (22), o usan anticoagulación en pacientes con SAF triple aPL positivo (Tabla 1).

Tabla 1. Series de casos y estudios de cohortes en los que los pacientes con síndrome antifosfolípido trombótico tratados con anticoagulantes orales directos (AOD) desarrollaron trombosis recurrente

Variables		Serie de casos (67)	Serie de casos (68)	Serie de casos (69)	Cohorte (70)	Cohorte (71)	Serie de casos (72)
Numero	de	8	12	23	26	56	19
pacientes							
Antecedentes	de	TEV: 6	TEV: 10	TEV: 19	TEV: 13	TEV: 19	TEV: 3
trombosis							
AOD		R: 8	R: 12	-	R: 15	R: 49	R: 17
administrado	(n.º						
de pacientes)					D: 11	D: 4	D: 2
						R: 3	
Lupus		0	4	5	9	33	NS
eritematoso							

sistémico (n.º de pacientes)						
Tiempo hasta la trombosis (meses)	Mediana 3 (rango 0,2-12)	5, 2	20	Mediana 10 (rango 8-29)	Media 46,7 (rango 6-144)	Media ± DE: 23,3 ± 22,3 (rango 1-84)
Historia previa de trombosis en que desarrollaron trombosis recurrente mientras recibían ACOD	2/3 tenían TA previa; el tercer paciente tenía TEV anterior y era triple aPL positivo	Ambos triples aPL positivos	TEV + OM; triple aPL positivo	MT anterior	2/6 tenían TEV + TA 4/6 fueron triples aPL positivos	2/6 tenían AT anterior 1/6 tenía MT anterior otros 2 fueron triplemente positivos para aPL
Triple aPL positivo en pacientes con trombosis recurrente (cuando se indique)						

A, apixabán; aPL, antifosfolípido; AT, ataque isquémico arterial/transitorio; CAPS, síndrome antifosfolípido catastrófico; D, dabigatrán; MT, trombosis microvascular; NS, no indicado; MO, morbilidad obstétrica; R, rivaroxabán; DE, desviación estándar; TSV, trombosis venosa superficial; triple aPL positivo, presencia de anticoagulante lúpico + anticardiolipina IgG/IgM + anticuerpos anti-β 2 glicoproteína-1 IgG/IgM; TEV, tromboembolismo venoso. *No adherencia.

Rivaroxabán en el estudio de viabilidad piloto del síndrome antifosfolípido (RAPS)

El estudio piloto de factibilidad de RAPS (ClinicalTrials.gov: NCT02116036) fue un estudio de cohorte prospectivo en pacientes con SAF confirmado y TEV previa, con o sin trombosis arterial previa, asignándolos para recibir rivaroxabán 20 mg diarios. Los pacientes fueron seguidos por trombosis. El reclutamiento se cerró el 30 de septiembre de 2016, con un plan de seguimiento de todos los pacientes durante 1 año. Se identificaron 81 pacientes, siendo el objetivo de reclutamiento 150. La información disponible indica que se produjeron pocas complicaciones y ninguna trombosis recurrente. Un paciente sufrió hepatitis inexplicable (74). Este estudio proporciona datos adicionales sobre la eficacia y seguridad de los AOD en pacientes con SAF.

ECA de AOD en SAF

Un desafío en los estudios de AOD en SAF es garantizar suficiente poder estadístico. Los ensayos con resultados clínicos son ideales; sin embargo, cuando los ensayos de SAF con resultados clínicos han

tenido éxito, los números han sido relativamente pequeños, por ejemplo, 334 pacientes en cinco ECA en tratamiento para abortos espontáneos recurrentes asociados con APS en el metanálisis de Mak et al. (75), y los ensayos con objetivos de reclutamiento más grandes han demostrado ser desafiantes (76, 77). La idoneidad o no del uso de marcadores sustitutos en ensayos clínicos se consideró en una revisión editorial de Svennson et al., quienes, después de respaldar su uso en enfermedades fatales como la esclerosis lateral amiotrófica, continuaron diciendo que consideraban que este enfoque estaba justificado: 'en el caso de enfermedades muy raras, (donde) la validación de criterios de valoración estrictos puede tomar un tiempo irrazonable (78).

En la Tabla 2 se resumen las características y el estado de los ECA completados y de reclutamiento de AOD en el SAF trombótico.

Tabla 2. Características y estado de los ensayos controlados aleatorios (ECA) completados y de reclutamiento de anticoagulantes orales directos en el síndrome antifosfolípido trombótico (SAF)

Variable	RAP (79)	TRAMPAS (7, 82)	ASTRO-APS (7, 83)
Investigador jefe	H Cohen	V. Pengo	S. Woller
Diseño del estudio	ECA fase 2/3	ECA de fase 3	ECA fase 2/3
Nº de pacientes	116	536	200
Subgrupos SAF	TEV anterior, objetivo de INR de 2,5; sin trombosis > triple positivo; arterial, objetivo de INR de 3 meses; pacientes con microtrombosis arterial, 2,3, 3,0 o 3,5; sin trombosis arterial venosa y/o comprobada trombosis > 6 meses; APS excluidos por biopsia definido, probable o histórico		
Intervención	Rivaroxabán 20 mg una vez al día versus INR objetivo de warfarina de 2,5	Rivaroxabán 20 mg una vez al día versus INR objetivo de warfarina de 2,5	Apixaban 2,5 mg o 5 mg dos veces al día versus INR objetivo de warfarina de 2,5

Resultado(s) primario(s)	Generación de Trombosis – arterial o Trombosis - arterial y/o
trombina: potencial de venosa, trombina endógena	venosa, sangrado sangrado mayor o muerte (compuesto)

ASTRO-APS, Apixaban para la prevención secundaria de tromboembolismo entre pacientes con síndrome antifosfolípido (ClinicalTrials.gov: NCT02295475); INR, Razón Internacional Normalizada; RAPS, rivaroxabán en el síndrome antifosfolípido (ISRCTN68222801); ECA, ensayo controlado aleatorio; TRAPS, rivaroxabán en el síndrome antifosfolípido trombótico (ClinicalTrials.gov: NCT02157272); TEV, tromboembolismo venoso.

Ensayo RAPS

El ensayo RAPS es el único ECA completado sobre el uso de AOD en pacientes con SAF. Este ECA de fase 2/3 de no inferioridad comparó rivaroxabán con warfarina (INR objetivo de 2,5; rango 2,0-3,0) para el tratamiento de pacientes con TEV anterior 79 que recibieron warfarina de intensidad estándar durante al menos 3 meses después del último TEV. Los pacientes con SAF tratados con warfarina con TEV anterior, con o sin LES, se aleatorizaron 1:1 a warfarina o rivaroxabán, 20 mg una vez al día, estratificados por centro y LES/no LES.

La medida de resultado primaria fue el cambio porcentual en ETP en el ensayo GT desde la aleatorización hasta el día 42, con tratamiento continuado durante 180 días y seguimiento durante 210 días. Ciento dieciséis pacientes fueron aleatorizados, de los cuales el 19% tenía LES. Cuando la intensidad de la anticoagulación se evaluó solo con ETP, el rivaroxabán fue inferior a la warfarina. Sin embargo, el pico de GT fue menor con rivaroxaban. La warfarina afecta por igual a todas las fases de los niveles de GT, mientras que el rivaroxabán inhibe directamente el FXa a través de la unión específica a su sitio activo (53, 59) y afecta principalmente a la iniciación y propagación de los niveles de GT, lo que provoca un retraso en la formación del complejo protrombinasa (59). En consecuencia, la curva de GT se prolonga, alargando el tiempo de latencia y el tiempo hasta el pico de GT (50, 52), y provocando

una ETP mayor de lo esperado por el grado de anticoagulación (52). El ensayo RAPS concluyó que, teniendo en cuenta la cinética de reacción alterada con rivaroxabán, el trombograma general no indicó diferencias en el riesgo trombótico. Esta conclusión fue apoyada por pruebas in vivo los niveles de marcadores de activación de la coagulación (complejos de trombina-antitrombina, fragmento de protrombina 1 + 2 y dímero D) se elevaron ligeramente en algunos pacientes en ambos grupos de tratamiento. Además, no se observaron nuevos eventos trombóticos durante los 6 meses de tratamiento. No se observaron episodios de sangrado mayor. Las tasas de hemorragia clínicamente relevantes y menores fueron similares en los dos grupos. La calidad de vida mejoró significativamente en los pacientes que recibieron rivaroxabán.

El ensayo RAPS no fue diseñado para confirmar la eficacia clínica y la seguridad a largo plazo. Más bien, el ensayo se diseñó de manera pragmática con una medida de resultado sustituta de laboratorio para evaluar el mecanismo de acción de las intervenciones en los dos grupos de pacientes. La trombosis recurrente en la población con SAF seleccionada para el ensayo RAPS es rara, y un criterio de valoración principal de trombosis recurrente requeriría varios miles de pacientes y un período de seguimiento de varios años, lo cual no es práctico. El ensayo tenía un sesgo de selección intencionado, lo que garantizaba una población de estudio clínicamente homogénea con SAF definido (1). Se excluyeron los pacientes que tuvieron TEV y desarrollaron TEV recurrente mientras tomaban anticoagulación de intensidad estándar (es decir, que necesitaban anticoagulación de mayor intensidad) y aquellos con eventos arteriales. La proporción de pacientes con triple aPL positivo incluidos, 28 %, fue representativa de los pacientes con TEV que requerían anticoagulación de intensidad estándar en la población con SAF de los investigadores y consistente con la proporción de pacientes con SAF sugerida en un gran estudio multicéntrico (2). Las conclusiones del ensayo RAPS fueron respaldadas en general por comentarios de expertos independientes (80).

El análisis post hoc exploratorio en los pacientes del ensayo RAPS no mostró interacciones significativas entre los efectos de rivaroxabán y la positividad de AL en GT. Las proteasas de coagulación como FXa pueden activar las proteínas del complemento. En un estudio traslacional de RAPS, los pacientes con SAF tenían niveles significativamente más altos de marcadores de activación del complemento al inicio y en el día 42 que los controles normales. Los pacientes aleatorizados a rivaroxabán mostraron una

reducción significativa en los niveles de C3a, C5a y del complejo terminal del complemento (SC5b-9), sin cambios en los niveles del fragmento Bb, un marcador de la activación de la vía alternativa del complemento. Estos resultados sugieren que rivaroxabán puede proporcionar un beneficio adicional a su efecto anticoagulante en pacientes con SAF al limitar la activación del complemento (81).

Rivaroxabán en el ensayo del síndrome antifosfolípido trombótico (TRAPS)

El objetivo del ECA multicéntrico de fase 3 TRAPS fue demostrar la no inferioridad de rivaroxabán 20 mg (15 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada) una vez al día frente a warfarina (INR objetivo de 2,5; rango 2,0-3,0) con respecto a la trombosis incidente acumulada (arterial o venoso) confirmado por estudios de imagen, sangrado mayor y muerte en pacientes con SAF triple aPL positivo. El ensayo planeó reclutar 536 pacientes (7, 82). Sin embargo, se canceló en enero de 2018 debido a un desequilibrio en el criterio de valoración compuesto entre brazos.

Apixabán para la prevención secundaria de la trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido ensayo (ASTRO-APS)

El ECA ASTRO-APS compara apixabán con warfarina (INR objetivo de 2,5; rango 2,0-3,0) para la prevención secundaria de tromboembolismo en pacientes con antecedentes de SAF y trombosis (83). El ensayo ASTRO-APS se diseñó originalmente para comparar apixaban 2,5 mg o 5 mg dos veces al día con warfarina, reclutando pacientes con antecedentes de trombosis arterial o venosa que recibían anticoagulación indefinida. Los pacientes con SAF se clasifican como pacientes con SAF definitivo, probable o histórico, por lo que el ensayo ASTRO-APS puede incluir pacientes que no cumplen con los Criterios de Consenso Internacional para el diagnóstico de SAF (1). Después de la acumulación de los primeros 25 pacientes, una revisión de la Junta de Monitoreo de Seguridad de Datos (DSMB) preespecificada recomendó que el protocolo se modificara a apixaban 5 mg dos veces al día. En este contexto, los pacientes con indicaciones de tratamiento a largo plazo con un AVK, como los aPL, fueron excluidos de AMPLIFY-EXT, en los que se utilizó una dosis de 2,5 mg dos veces al día (84). Después de que se inscribieran cinco pacientes más, una posible señal de seguridad condujo a una nueva revisión ad hoc del DSMB, que recomendó continuar con el ensayo ASTRO-APS, como un estudio de intervención piloto de fase 4, excluyendo a los pacientes con trombosis arterial previa; y realización de imágenes de resonancia magnética cerebral con protocolo de accidente cerebrovascular para todos los

candidatos elegibles para excluir un accidente cerebrovascular silencioso previo. El ensayo ASTRO-APS planea inscribir a 200 pacientes (7, 83).

Rivaroxabán para pacientes con accidente cerebrovascular con síndrome antifosfolípido (RISAPS)

El ECA de no inferioridad de fase 2/3 de etiqueta abierta RISAPS (Investigador principal H. Cohen), financiado por Arthritis Research UK (referencia: 21517), evaluará la eficacia de rivaroxabán frente a warfarina en pacientes adultos con SAF, con o sin LES, que tienen accidente cerebrovascular isquémico u otras manifestaciones cerebrales isquémicas.

Uso de AOD en pacientes con SAF en la práctica clínica

El ensayo RAPS sugiere que rivaroxabán tiene el potencial de ser una alternativa efectiva y conveniente a la warfarina en pacientes con SAF trombótico con un solo evento de TEV que requiere anticoagulación de intensidad estándar (79). Se necesitan más estudios, en particular para proporcionar mejores datos de eficacia y seguridad a largo plazo, antes de que pueda recomendarse ampliamente. Cabe señalar que los principales ensayos clínicos de fase 3 que establecieron el uso de AOD versus warfarina para el tratamiento y la prevención secundaria de TEV utilizaron warfarina con un INR objetivo de 2,5 (rango 2,0-3,0) como comparador. La intensidad óptima de los AOD en pacientes que experimentan TEV recurrente mientras reciben AVK de intensidad estándar, en los que es habitual cambiar a AVK de alta intensidad (objetivo INR de 3,5; rango 3,0-4,0), no está establecida, por lo que el uso de AOD debe evitarse en tales pacientes. El 15º Congreso Internacional sobre Anticuerpos Antifosfolípidos en su Grupo de Trabajo sobre Recomendaciones de Tendencias de Tratamiento declaró: 'Evidencia insuficiente para hacer recomendaciones en este momento con respecto al uso de AOD en SAF. El ensayo RAPS sugiere que el rivaroxabán podría ser útil en pacientes seleccionados con SAF con trombosis venosa única que requieren anticoagulación de intensidad estándar; sin embargo, esto debe confirmarse con estudios adicionales que utilicen medidas de resultados clínicos (7).

Las series de casos y los estudios de cohortes sobre el uso de AOD en pacientes con SAF sugieren que los eventos trombóticos recurrentes con AOD de intensidad estándar en pacientes con SAF ocurren principalmente cuando los AOD se usan para la prevención secundaria de la trombosis arterial o microvascular relacionada con el SAF (67 – 72), cuando los AOD no están autorizados (8 – 11). Creemos

que estos grupos de pacientes no deben ser tratados con AOD hasta que se disponga de más datos de ensayos.

Problemas clínicos prácticos

El uso potencial de AOD en pacientes con SAF requiere consideraciones similares a las de su uso en pacientes sin SAF, incluidos aquellos con insuficiencia renal o hepática, ancianos o que reciben fármacos que pueden interactuar, de acuerdo con los AOD (8 – 11). Las interacciones farmacológicas y la posibilidad de hemorragia gastrointestinal son de particular relevancia en pacientes con SAF en los que se considera un agente antiplaquetario además de la anticoagulación, o en pacientes con LES u otras enfermedades autoinmunes en los que se pueden considerar otros fármacos, incluidos los antiagregantes no esteroideos, medicamentos inflamatorios y esteroideos. La estrategia de dosificación óptima para los AOD en pacientes con pesos corporales extremos, es decir, > 120 kg o < 50 kg, ha suscitado preocupación. Varios estudios, incluida una revisión de los estudios de fase 1-3 de rivaroxabán (85), la medición de los niveles de rivaroxabán en varios rangos de peso (86) y un estudio farmacocinético (87), sugieren que la dosis estándar de rivaroxabán se puede usar de manera segura en pacientes de todos los pesos; sin embargo, se requieren más datos. La guía del Comité Científico y de Estandarización de la ISTH recomienda que los AOD no deben usarse para indicaciones estándar en pacientes obesos, es decir, aquellos que pesan > 120 kg, pero, si se usan, se deben verificar los niveles máximo y mínimo específicos del fármaco. Si el nivel del medicamento está dentro del rango esperado, se puede continuar con el AOD; si no, debe cambiarse a un AVK (88). El manejo del sangrado en pacientes que reciben AOD se aborda en otra parte (89). Idarucizumab, un fragmento de anticuerpo que se une a dabigatrán y lo neutraliza, está autorizado para la reversión rápida de dabigatrán (90), y se ha demostrado que andexanet-alfa es eficaz para revertir los inhibidores de FXa (91).

Aunque el uso de warfarina tiene la ventaja de que su seguimiento regular ayuda a determinar el grado de adherencia del paciente, sus múltiples complicaciones impulsan la necesidad de evaluar terapias alternativas. El desarrollo de los AOD ofrece ahora dichas alternativas; sin embargo, es esencial una buena adherencia a la anticoagulación, particularmente porque el riesgo de trombosis se ve agravado por las semividas cortas de los AOD en comparación con las de los AVK. Una revisión sistemática indicó que la mala adherencia a la monitorización del INR en pacientes que reciben AVK es un factor

de riesgo de trombosis recurrente tras el cambio a un ACOD (92) y por lo tanto, tal cambio probablemente sea mejor evitarlo cuando existe una mala adherencia preexistente. La medición de la concentración de AOD puede ser útil en ciertas circunstancias, incluidos los extremos del peso corporal y para confirmar la absorción; sin embargo, el control rutinario de anticoagulantes de los niveles de AOD generalmente no es factible.

Problemas de salud de la mujer

Hay una preponderancia de mujeres con SAF (relación mujer/hombre de aproximadamente 5 : 1), muchas de las cuales tienen SAF tanto trombótico como obstétrico (2). Las complicaciones del sangrado vaginal constituyen una complicación común de la anticoagulación oral (93) y parecen ocurrir más a menudo con los inhibidores orales directos del FXa que con los AVK (94). Beyer-Westendorf et al. informaron eventos de sangrado vaginal en 57 de 178 mujeres en edad reproductiva, en el registro AOD de Dresden, con sangrado recurrente en el 23 %. Los pacientes con anomalías anatómicas tenían un sangrado más intenso y más necesitaban tratamiento quirúrgico (95). Una interrupción temporal o una reducción de la dosis de AOD en los días en que el sangrado es más abundante puede ser suficiente para prevenir el sangrado menstrual abundante recurrente. Un sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG Mirena) es la intervención médica más eficaz para el SMA (96) y evita los posibles efectos trombogénicos de los preparados hormonales orales. El ácido tranexámico es una alternativa eficaz o un complemento (96). Es posible que se deba considerar un cambio a HBPM de dosis dividida en espera del tratamiento ginecológico definitivo. El potencial de toxicidad reproductiva de los AOD en humanos, a través de la exposición materna o paterna, no está definido. En consecuencia, las fichas técnicas de la AOD recomiendan evitarlos durante el embarazo y la lactancia (8 – 11). Datos limitados sugieren que la embriopatía ocurre en el 2% de las mujeres que experimentan exposición a AOD durante el embarazo (97). Las recomendaciones de orientación de ISTH SSC se pueden resumir de la siguiente manera: (i) las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento documentado antes del comienzo de los AOD; (ii) si se desea un embarazo, el AOD debe cambiarse a un anticoagulante alternativo antes de la concepción, siendo las opciones principales los AVK (cambiar a HBPM lo antes posible cuando se logre el embarazo y antes de las 6 semanas de gestación), o HBPM, sabiendo que esto último puede resultar en inyecciones subcutáneas prolongadas hasta que se logre el embarazo; (iii) en mujeres que quedan

CONCLUSIONES

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 

- mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1011– 18.
3. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 145– 51. <http://acrabstracts.org/abstract/systemic-lupus-erythematosus-detailed-anatomy-of-a-cohort-follow-up-for-more-than-35-years/>. Accessed May 8, 2018. Accessed April 29, 2018.
 4. Del Carmelo Gracio Tello B, Jones A, Raine C, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus: detailed anatomy of a cohort (follow-up for more than 35 years). [abstract]. *Arthritis Rheum* 2016; 68(Suppl. 10). <http://acrabstracts.org/abstract/systemic-lupus-erythematosus-detailed-anatomy-of-a-cohort-follow-up-for-more-than-35-years/>. Accessed May 10, 2018.
 5. Google Scholar
 6. Daugas E, Nochy D, Huong DL, Duhaut P, Beaufils H, Caudwell V, Bariety J, Piette JC, Hill G. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 42– 52.
 7. PubMedWeb of Science®Google Scholar
 8. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 2004; 164: 77– 82.
 9. CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar
 10. Andrade D, Cervera R, Cohen H, Crowther M, Cuadrado MJ, Canaud G, Garcia DA, Gerosa M, Ortel TL, Pengo V, Rahman A, Salmon JE, Eillis R, Woller SC, Erkan D, Lockshin MD, Tektonidou MG. 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends Report. In D Erkan, MD Lockshin, eds. *Antiphospholipid Syndrome: Current Research Highlights and Clinical Insights*. New York: Springer; 2017: 317– 38.
 11. Pradaxa 150 mg hard capsules. Summary of Product Characteristics. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24839> Accessed 15 February 2018.
 12. Eliquis 5 mg film-coated tablets film-coated tablets. Summary of Product Characteristics. Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27220>. Accessed 15 February 2018.



13. Lixiana 60 mg Film-Coated Tablets. Summary of Product Characteristics. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30506>.
14. Xarelto 15 and 20 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25586>.
15. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, Testa S, Marongiu F, Bison E, Denas G, Banzato A, Padayattil JS, Iliceto S. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 237– 42.
16. Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar
17. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, De Micheli V, Gresele P, Tonello M, Ghirarduzzi A, Bison E, Denas G, Banzato A, Padayattil Jose S, Iliceto S. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood* 2011; 118: 4714– 18.
18. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1487– 95.
19. Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar
20. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2101– 8.
21. CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar
22. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303– 8.
23. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993– 7.
24. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998; 104: 332– 8.



25. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2012; 157: 47– 58.
26. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014; 123: 1794– 801.
27. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JR, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315– 52.
28. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, Erkan D, Krilis S, Machin S, Pengo V, Pierangeli S, Tektonidou M, Khamashta M. 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.
29. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists guidelines: reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. Green-top guideline No. 37a. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>. 2015.
30. Google Scholar
31. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e691S– 736S.
32. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, Fischer T, Fung S, Geisen U, Harenberg J, Herchenhan E, Keller F, Kemkes-Matthes B, Schinzel H, Spannagl M, Thaler CJ. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1237– 45.
33. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Doria A, Fischer-Betz R, Forger F, Moraes-Fontes MF, Khamashta M, King J, Lojcono A, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Motta M, Ostensen M, Pamfil C, Raio L, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted



- reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 476– 85.
34. CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar
 35. Royal College of Physicians Intercollegiate Stroke Working Party. <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/stroke-guidelines>
 36. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, Laskin C, Fortin P, Anderson D, Kearon C, Clarke A, Geerts W, Forgie M, Green D, Costantini L, Yacura W, Wilson S, Gent M, Kovacs MJ. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133– 8.
 37. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, Baudo F, Berrettini M, Testa S, D'Angelo A, Tognoni G, Barbui T. 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.
 38. Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar
 39. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, Murphy A, Lu Y, Costigan TM, Rhine C, Levin B, Triplett DA, Mohr JP. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576– 84.
 40. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, Svensson PJ, Veenstra DL, Crowther M, Guyatt GH. 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: e152S– 84S.
 41. CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar
 42. Crowl A, Schullo-Feulner A, Moon JY. A review of warfarin monitoring in antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 1479– 83.
 43. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Negri B, Galli M, Mannucci PM. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome

- and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol* 2001; 115: 672– 8.
44. Efthymiou M, Lawrie AS, Mackie I, Arachchillage D, Lane PJ, Machin S, Cohen H. Thrombin generation and factor X assays for the assessment of warfarin anticoagulation in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2015; 135: 1191– 7.
 45. CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar
 46. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1737– 40.
 47. Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar
 48. Arachchillage DR, Mackie IJ, Efthymiou M, Isenberg DA, Machin SJ, Cohen H. Interactions between rivaroxaban and antiphospholipid antibodies in thrombotic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1264– 73.
 49. Gosselin RC, Adcock DM. The laboratory's 2015 perspective on direct oral anticoagulant testing. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 886– 93.
 50. Gosselin RC, Adcock DM. Assessing nonvitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in the laboratory. *Int J Lab Hematol* 2015; 37(Suppl. 1): 46– 51.
 51. Seheult JN, Meyer MP, Bontempo FA, Chibisov I. The effects of indirect- and direct-acting anticoagulants on lupus anticoagulant assays: a large, retrospective study at a Coagulation Reference Laboratory. *Am J Clin Pathol* 2017; 147: 632– 40.
 52. Bonar R, Favaloro EJ, Mohammed S, Ahuja M, Pasalic L, Sioufi J, Marsden K. The effect of the direct factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban on haemostasis tests: a comprehensive assessment using in vitro and ex vivo samples. *Pathology* 2016; 48: 60– 71.
 53. Martinuzzo ME, Barrera LH, D'adamo MA, Otaso JC, Gimenez MI, Oyhamburu J. Frequent false-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. *Int J Lab Hematol* 2014; 36: 144– 50.



54. Halbmayer WM, Weigel G, Quehenberger P, Tomasits J, Haushofer AC, Aspoeck G, Loacker L, Schnapka-Koepf M, Goebel G, Griesmacher A. Interference of the new oral anticoagulant dabigatran with frequently used coagulation tests. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 1601– 5.
55. van Os GM, de Laat B, Kamphuisen PW, Meijers JC, De Groot PG. Detection of lupus anticoagulant in the presence of rivaroxaban using Taipan snake venom time. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1657– 9.
56. Goralczyk T, Iwaniec T, Wypasek E, Undas A. False-positive lupus anticoagulant in patients receiving rivaroxaban: 24 h since the last dose are needed to exclude antiphospholipid syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26: 473– 5.
57. Mani H, Hesse C, Stratmann G, Lindhoff-Last E. Ex vivo effects of low-dose rivaroxaban on specific coagulation assays and coagulation factor activities in patients under real life conditions. *Thromb Haemost* 2013; 109: 127– 36.
58. Merriman E, Kaplan Z, Butler J, Malan E, Gan E, Tran H. Rivaroxaban and false positive lupus anticoagulant testing. *Thromb Haemost* 2011; 105: 385– 6.
59. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, de Smedt E, Wagenvoort R, Lecompte T, Beguin S. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 4– 15.
60. Devreese K, Peerlinck K, Hoylaerts MF. Thrombotic risk assessment in the antiphospholipid syndrome requires more than the quantification of lupus anticoagulants. *Blood* 2010; 115: 870– 8.
61. Devreese K, Peerlinck K, Arnout J, Hoylaerts MF. Laboratory detection of the antiphospholipid syndrome via calibrated automated thrombography. *Thromb Haemost* 2009; 101: 185– 96.
62. [CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)
63. Arachchillage DR, Efthymiou M, Mackie IJ, Lawrie AS, Machin SJ, Cohen H. Rivaroxaban and warfarin achieve effective anticoagulation, as assessed by inhibition of TG and in-vivo markers of coagulation activation, in patients with venous thromboembolism. *Thromb Res* 2015; 135: 388– 93.
64. [CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)



65. Samama MM, Le FL, Guinet C, Gerotziafas G, Depasse F. Three different patterns of calibrated automated thrombogram obtained with six different anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2554– 6.
66. Gerotziafas GT, Petropoulou AD, Verdy E, Samama MM, Elalamy I. Effect of the anti-factor Xa and anti-factor IIa activities of low-molecular-weight heparins upon the phases of thrombin generation. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 955– 62.
67. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, Straub A. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 514– 21.
68. Graff J, von Hentig N, Misselwitz F, Kubitz D, Becka M, Breddin HK, Harder S. Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1398– 407.
69. Samama MM, Mendell J, Guinet C, Le FL, Kunitada S. In vitro study of the anticoagulant effects of edoxaban and its effect on thrombin generation in comparison to fondaparinux. *Thromb Res* 2012; 129: e77– 82.
70. Herrmann R, Thom J, Wood A, Phillips M, Muhammad S, Baker R. Thrombin generation using the calibrated automated thrombinoscope to assess reversibility of dabigatran and rivaroxaban. *Thromb Haemost* 2014; 111: 989– 95.
71. Wan H, Yang Y, Zhu J, Wu S, Zhou Z, Huang B, Wang J, Shao X, Zhang H. An in-vitro evaluation of direct thrombin inhibitor and factor Xa inhibitor on tissue factor-induced thrombin generation and platelet aggregation: a comparison of dabigatran and rivaroxaban. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27: 882– 5.
72. Tripodi A, Padovan L, Veena C, Scalabrino E, Testa S, Peyvandi F. How the direct oral anticoagulant apixaban affects thrombin generation parameters. *Thromb Res* 2015; 135: 1186– 90.
73. Kubitz D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 412– 21.



74. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). <https://rarediseases.info.nih.gov/gard/5824/antiphospholipid-syndrome/resources/1>. Accessed 15 February 2018.
75. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, de Ramire JG, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1869– 73.
76. Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, Schellong S, Feuring M, Fraessdorf M, Kreuzer J, Schueler E, Schulman S. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: findings from RE-COVER(R), RE-COVER II, and RE-MEDY. *Vasc Med* 2016; 21: 506– 14.
77. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799– 808.
78. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093– 104.
79. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499– 510.
80. EINSTEIN-PE Investigators, Buller HR, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287– 97.



81. 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* 2016; 35: 801– 5.
82. 68Son 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.
83. Resseguier AS, Pereira B, Rieu V, Le GG, Grobost V, Ruivard M. Direct oral anticoagulants: an alternative treatment for thrombotic antiphospholipid syndrome? *Lupus* 2017; 26: 1297– 303.
84. Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N, Bienvenu B, Mariette X, Geffray L, Sene D, Chaidi RB, Michot JM, Fain O, Darnige L, Ankri A, Cacoub P, Piette JC, Saadoun D. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 680– 5.
85. Malec K, Goralczyk T, Undas A. The use of direct oral anticoagulants in 56 patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2017; 152: 93– 7.
86. CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar
87. Unlu O, Cohen H, Cuadrado MJ, Fortin PR, Ramires de Jesus G, Gerosa M, Knight JK, Pengo V, Petri M, Rodriguez-Almaraz E, Zuily S, Erkan D. OBOAA. Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials & International Networking Registry Analysis: Direct Oral Anticoagulant Use Among Antiphospholipid Syndrome Patients [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/antiphospholipid-syndrome-alliance-for-clinical-trials-international-networking-registry-analysis-direct-oral-anticoagulant-use-among-antiphospholipid-syndrome-patients/>. Accessed May 10, 2018.
88. Sciascia S, Breen K, Hunt BJ. Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26: 476– 7.
89. CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar
90. Betancur JF, Bonilla-Abadia F, Hormaza AA, Jaramillo FJ, Canas CA, Tobon GJ. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: a real life case series. *Lupus* 2016; 25: 658– 62.
91. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-

- phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 281– 8.
92. Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT, Tektonidou MG, Aguirre A, Mico L, Gordon C, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Gil A, Espinosa G, Houssiau F, Rahman A, Martin H, McHugh N, Galindo M, Akil M, Amigo MC, Murru V, Khamashta MA. Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 275– 84.
93. Erkan D, Unlu O, Sciascia S, Belmont HM, Branch DW, Cuadrado MJ, Gonzalez E, Knight JS, Uthman I, Willis R, Zhang Z, Wahl D, Zuily S, Tektonidou MG. Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of antiphospholipid antibody positive patients without systemic autoimmune disease. *Lupus* 2018; 27: 399– 406.
94. Svensson S, Menkes DB, Lexchin J. Surrogate outcomes in clinical trials: a cautionary tale. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 611– 12.
95. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchillage DR, Mackie IJ, Clawson S, Sylvestre Y, Machin SJ, Bertolaccini ML, Ruiz-Castellano M, Muirhead N, Dore CJ, Khamashta M, Isenberg DA. 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: e426– 36.
96. Urbanus RT. Rivaroxaban to treat thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lancet Haematol* 2016; 3: e403– 4.
97. Arachchillage DR, Mackie IJ, Efthymiou M, Chitolie A, Hunt BJ, Isenberg DA, Khamashta M, Machin SJ, Cohen H. Rivaroxaban limits complement activation compared with warfarin in antiphospholipid syndrome patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 2177– 86.
98. Pengo V, Banzato A, Bison E, Zoppellaro G, Padayattil JS, 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* 2016; 25: 301– 6.
99. Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, Branch DW, Aston VT, Wilson EL, Gallo HM, Johnson EG, Rondina MT, Lloyd JF, Evans RS, Elliott CG. Apixaban for the secondary prevention of thrombosis among patients with Antiphospholipid Syndrome: Study Rationale and Design (ASTRO-APS). *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 22: 239– 47.
 100. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699– 708.
 101. Uprichard J. Management of rivaroxaban in relation to bodyweight and body mass index. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016; 10: 294– 303.
 102. CrossrefCASPubMedGoogle Scholar
 103. Arachchillage D, Reynolds R, Devey T, Maclean R, Kitchen S, van Veen JJ. Effect of extremes of body weight on drug level in patient treated with standard dose of rivaroxaban for venous thromboembolism; real life experience. *Thromb Res* 2016; 147: 32– 5.
 104. CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar
 105. Barsam SJ, Patel JP, Roberts LN, Kavarthapu V, Patel RK, Green B, Arya R. The impact of body weight on rivaroxaban pharmacokinetics. *Res Pract Thromb Haemost* 2017; 1: 180– 7.
 106. Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar
 107. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1308– 13.
 108. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013; 160: 35– 46.
 109. Praxbind 2.5 g/50 mL solution for injection/infusion. Summary of Product Characteristics. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5073>.

110. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Goodman S, Leeds J, Wiens BL, Siegal DM, et al.; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375: 1131– 41.
111. 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.
112. Huq FY, Tvarkova K, Arafa A, Kadir RA. Menstrual problems and contraception in women of reproductive age receiving oral anticoagulation. *Contraception* 2011; 84: 128– 32.
113. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood* 2016; 127: 1417– 25.
114. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F, Kohler C, Werth S, Sahin K, Tittl L, Hansel U, Weiss N. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124: 955– 62.
115. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone/progestogen releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD002126.
116. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, Middeldorp S, Cohen H, Abdul-Kadir R, Jayakody AD, Arya R, Ay C, Marten S. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants – and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost* 2016; 116: 651– 8.
117. Cohen H, Arachchillage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1673– 6.