



Managementul terapeutic al SAFL

**Victoria Sadovici-
Bobeică Virginia Şalaru**

1.8. MANAGEMENTUL TERAPEUTIC AL SINDROMULUI ANTIFOSFOLIPIDIC

Introducere. Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o afecțiune autoimună rară, caracterizată prin tromboze recurente, care se pot forma pe orice tip de vas sanguin. Varietatea de simptome specifice și severitatea SAFL, precum și existența acestuia ca o tulburare izolată sau împreună cu o altă condiție autoimună, reprezintă o provocare pentru medicul practician în contextul managementului de caz. Problemele majore ce se impun în conduita terapeutică a SAFL includ tratamentul manifestărilor tromboembolice acute, selectarea terapiei de anticoagulare și durata acesteia. Alte probleme conexe includ profilaxia trombozelor în rândul pacienților seropozitivi pentru anticorpii specifici SAFL, însă care nu îndeplinesc criteriile de tromboză, conduita pacienților cu SAFL non-obstetrical, precum și gestionarea SAFL catastrofic (SAFLc). În acest capitol vor fi expuse câteva puncte de reper pentru conduita terapeutică integrată a pacientului cu SAFL.

Profilaxia primară

Profilaxia primară este discutată atunci când se constată că pacienții au teste pozitive pentru anticorpii antifosfolipidici, care au fost făcute din alte motive decât ca parte a unui management de tromboză acută. Această situație poate include pacienții care au fost supuși unui test pentru SAFL ca parte a unei evaluări pentru lupusul eritematos sistemic (LES), pierderea de sarcină recurentă, trombocitopenie, livedo reticularis, aPTT prelungit inexplicabil și/ sau un test de screening pozitiv pentru sifilis.

Riscul de tromboză

Motivul pentru a lua în considerare profilaxia primară se bazează pe riscul crescut de tromboză asociată cu prezența anticorpilor antifosfolipidici. Estimările riscului de tromboză la acești pacienți se bazează pe un număr limitat de studii observaționale, dintre care majoritatea includ pacienții cu LES, care sunt deja cunoscuți că au un risc crescut de tromboză [1-4]. Se estimează că riscul anual de tromboză în rândul persoanelor cu SAFL în cadrul LES este de sub 4%, iar la indivizii cu SAFL fără LES riscul este de sub 1% [5]. Totodată, asocierea anticorpilor antifosfolipidici în sarcină presupune un risc de tromboză elevat [6,7].

Profilaxia primară în diverse situații clinice

A. Anticorpi antifosfolipidici pozitivi fără criterii clinice de SAFL

Conform recomandărilor EULAR, este sugerată administrarea acidului acetilsalicilic în doze mici (75-100mg) la pacienții cu profil antifosfolipidic și risc major de tromboză (definit ca fiind o constatare a anticoagulantului lupic în două sau mai multe probe la un interval de cel puțin de 12 săptămâni, dublarea sau triplarea anticorpilor antifosfolipidici sau nivel persistent înalt de anticorpi la pacienții cu sau fără LES) [9]. Aspirina în doze mici este, de asemenea, sugerată ca opțiune pentru pacienții cu profil antifosfolipidic cu risc scăzut (adică anticorpi aCL sau anticorpi anti-beta2 GPI în titru mic până la mediu sau anticorpi antifosfolipidici pozitivi tranzitoriu).

B. SAFL obstetrical

Recomandările EULAR pledează pentru utilizarea aspirinei în doze mici pentru profilaxia primară la femeile care nu sunt însărcinate, dar au antecedente de SAFL obstetrical (cu sau fără LES) [8].

C. Pacienții cu LES

La pacienții cu LES și fără antecedente de tromboză sau complicații în sarcină, dar cu un profil antifosfolipidic ce implică un risc elevat, este recomandată profilaxia cu doze mici de aspirină, iar în cazul pacienților cu risc scăzut administrarea aspirinei ar putea fi luată în considerare.

Tratamentul trombozelor acute

Principiile generale și alegerea tratamentului anticoagulant

Principiul de resort în tratamentul tromboembolismului acut la un pacient cu sindrom antifosfolipidic este anticoagularea. De obicei, aceasta implică heparină asociată cu warfarină, urmată de terapie de durată cu warfarină la majoritatea pacienților. Motivul pentru terapia prelungită este rata mare de tromboze recurente. În urma jugulării unei tromboze acute, se recomandă anticoagulare de durată cu warfarină, preferabilă unuia cu un anticoagulant oral direct (de exemplu, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban), deoarece acestea sunt mai puțin eficiente decât warfarina la pacienții cu SAFL, în special pentru cei cu istoric de evenimente arteriale. Warfarina nu este utilizată în timpul sarcinii din cauza riscurilor de teratogenitate; astfel, orice persoană cu SAFL care rămâne însărcinată va fi tratată cu heparină cu greutate moleculară mică. Terapia pentru manifestările tromboembolice ale

SAFL este aceeași, indiferent dacă acesta este clasificat ca și SAFL primar sau dacă apare în prezența LES sau a unei alte boli autoimune sistemice. În cazul complicațiilor tromboembolice severe și multiple (CSAFL), se pot aplica considerente suplimentare [8].

Trombembolia venoasă acută

Pentru anticiparea evenimentelor tromboembolice venoase acute (TVA) la pacienții cu SAFL terapia de primă intenție este heparina. Heparina cu greutate moleculară mică a înlocuit heparina nefracționată ca standard de îngrijire pentru majoritatea pacienților. Heparina (heparină nefracționată sau cea cu greutate moleculară mică) este de obicei administrată cu warfarină timp de minimum patru până la cinci zile sau până când INR e încadrează în intervalul terapeutic (2 - 3) pentru două zile consecutive [10]. În multe cazuri, heparina și warfarina pot fi inițiate în aceeași zi.

Tromboza sau trombembolia arterială acută

Gestionarea accidentului vascular cerebral, infarctului miocardic (MI) sau altor evenimente tromboembolice arteriale acute la persoanele cu SAFL nu se diferă de gestionarea acestora la persoanele fără SAFL. De notat că după stabilizarea pacientului și realizarea intervențiilor inițiale pentru tromboza acută, aproape toți sibiectii necesită anticoagulare pe termen lung datorită riscului crescut de evenimente recurente, ceea ce presupune profilaxia secundară, discutată în compartimentul următor.

Profilaxia secundară

Profilaxia secundară cu anticoagulante pe termen lung este elementul principal al terapiei pentru pacienții cu sindrom antifosfolipidic și antecedente de tromboză, având în vedere rata mare de tromboză recurentă la acești pacienți. Tratamentul trombozei venoase și arteriale presupune administrarea warfarinei. Pentru pacienții cu tromboză arterială aspirina în doze mici poate fi adăugată în cazuri selectate, cum ar fi pacienții cu factori de risc cardiovascular suplimentari.

Trombembolia venoasă

Pentru pacienții cu tromboembolism venos este recomandată anticoagularea cu warfarină cu un INR țintă de 2,5 (interval recomandat 2 - 3) [11-13]. După cum s-a menționat mai sus, în timpul sarcinii pacientelor le va fi indicată heparina cu greutate moleculară mică

Tromboza sau trombembolia arterială

Managementul optim al pacienților cu SAFL care au avut evenimente arteriale este mai puțin clară, iar consensul dintre experți lipsește [11, 14]. La pacienții cu tromboză arterială se sugerează tratament prin warfarină cu menținerea INR în intervalul de 2 - 3 și cu suplimentarea unor doze mici de aspirină la pacienții identificați cu factori de risc cardiovascular suplimentari. Concomitent, conform recomandărilor celui de-al 13-lea Congres Internațional privind Anticorpii Antifosfolipidici, pacienții cu SAFL definit și tromboză arterială necesită fie warfarină cu menținerea unui INR > 3,0, fie aspirină cu doze mici, plus warfarină cu menținerea INR de la 2 până la 3) [11]. Recomandările EULAR au inclus toate aceste opțiuni pentru prevenirea secundară a trombozei arteriale, cu mențiunea faptului că riscul de sângerare și tromboză recurentă trebuie calculat individual [8].

Evitarea factorilor de risc reversibili

Pe lângă anticoagulare, se va insista atent pentru reducerea la minimum a contribuției factorilor de risc reversibili pentru tromboza recurentă. În perioada perioperatorie aceasta poate include minimizarea intervalului în care pacienții sunt în afara anticoagulării, inițierea unei mobilizări timpurii și alte măsuri pentru reducerea stazei venoase. Trebuie evitată contracepția hormonală care conține estrogeni.

Anticoagularea poate fi oprită?

Pentru majoritatea pacienților cu SAFL și cu un istoric al unui eveniment trombotic neprovocat, se recomandă anticoagulare pe tot parcursul vieții, bazată pe probabilitatea înaltă de recurență la pacientul netratat și pe natura potențial devastatoare a evenimentelor tromboembolice recurente, în special evenimente arteriale. Cu toate acestea, oprirea anticoagulării la pacienții cu SAFL și antecedente de tromboză, în special în prezența nivelelor scăzute de anticorpi antifosfolipidici, poate fi luată în considerare după discutarea riscurilor și beneficiilor cu pacientul. Studiile retrospective arată o rată mare de tromboembolism recurent la indivizii cu SAFL care au oprit anticoagularea, cu estimări de aproximativ 50 până la 70 la sută sau 30 la sută în an [15-17].

Tromboembolismul recurent la pacienții cu anticoagulare adecvată

Tromboembolismul recurent la un pacient cu sindrom antifosfolipidic și care este tratat cu un anticoagulant este relativ rar și adesea există

circumstanțe unice care trebuie luate în considerare. Există mai multe intervenții posibile pentru pacienții care au un eveniment trombotic recurent în timp ce primesc anticoagulare. Alegerea dintre acestea trebuie individualizată. Exemple:

- Este important să se stabilească dacă pacientul a fost anticoagulat terapeutic cu warfarină în momentul evenimentului. De asemenea, este importantă identificarea și evaluarea altor factori de risc reversibili pentru tromboză.

- Dacă tromboza recurentă a apărut pe fondal de INR documentat, menținut în interval de 2 până la 3 și fără un factor suplimentar de risc major de tromboză (de exemplu, intervenție chirurgicală recentă), o abordare este creșterea INR țintă (de exemplu, intervalul 3 la 4).

- O abordare alternativă este trecerea de la warfarină la o heparină cu greutate moleculară mică. Această abordare poate fi mai potrivită pentru o persoană care a avut un eveniment recurent atunci când INR era la limita superioară recomandată a intervalului țintă (de exemplu, INR - 2,9). Această abordare se bazează în mare parte pe datele obținute din monitorizarea unei serii de cazuri care au administrat heparină cu masă moleculară mică după eșecul inițial al warfarinei [18].

- Pe lângă modificările anticoagularii (creșterea INR țintă sau trecerea la heparină cu masă moleculară mică), unii experți propun asocierea de aspirină în doze mici, hidroxiclochină și/sau statine.

Considerațiuni suplimentare pentru pacienții care urmează tratament cu anticoagulante

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic pot întâmpina provocări suplimentare în ceea ce privește monitorizarea, datorită efectelor anticorpilor antifosfolipidici asupra timpului de tromboplastină parțial activat (aPTT) și a timpului de protrombină (PT)/INR, care sunt utilizate pentru a monitoriza heparina nefracționată și, respectiv, warfarina. Este deosebit de importantă obținerea unei valori inițiale aPTT și PT/INR înainte de a începe anticoagularea în SAFL, astfel încât o valoare prelungită să nu fie interpretată greșit ca efect al unui tratament anticoagulant, atunci când ea este prezentă înainte de inițierea anticoagularii.

În caz de SAFL asociat și trombocitopenie concomitentă poate crește riscul hemoragic. În general, se va administra un anticoagulant atâta timp

cât numărul de trombocite depășește 50- 60.000/ μ L; anticoagularea la un număr mai mic de trombocite poate fi de asemenea adecvată. Este necesară o judecată clinică care cântărește riscurile și beneficiile anticoagulării pentru fiecare pacient. Trombocitopenia nu reduce riscul de tromboză în SAFL și, ca și consecință, nu are efect protector [19].

Provocări în monitorizarea aPTT

Indicele aPTT este utilizat pentru a monitoriza efectul heparinei nefracționate în doză terapeutică, iar monitorizarea de rutină nu este necesară pentru heparina cu greutate moleculară mică, cu excepția cazului în care există preocupări cu privire la dozare din cauza obezității severe sau a insuficienței renale. Pentru pacienții care necesită heparină nefracționată (de exemplu, perioada perioperatorie) și care au un nivel de bază prelungit de aPTT, heparina poate fi monitorizată prin dozarea anti-factor Xa.

Provocări în monitorizarea PT/INR

Prelungirea valorii PT este mult mai puțin frecventă decât prelungirea aPTT la persoanele cu SAFL înainte de inițierea anticoagulării, totuși prelungirea PT poate fi identificată în aproximativ 5 până la 10 la sută dintre pacienți din cauza efectului AL. [20,21]. Cu toate acestea, la pacienții cu prelungirea inițială a PT/INR, nu semnifică un risc scăzut de tromboză. La pacienții cu prelungirea PT/INR, vor fi analizate alte opțiuni pentru monitorizarea tratamentului cu warfarină, dar aceste abordări au limitări care ar trebui discutate cu laboratorul de testare înainte de utilizarea lor [20,22,23]

Managementul formelor particulare de SAFL

Principalul obiectiv al tratamentului sindromului antifosfolipidic este gestionarea și prevenirea trombozei, totodată există și alte manifestări ale bolii, care nu se regăsesc în criteriile SAFL, dar care pot necesita un tratament suplimentar. Aceste manifestări includ: cardiopatia valvulară, implicarea sistemului nervos central, boala renală, anemia hemolitică și trombocitopenia.

Cardiopatia valvulară la pacienții cu SAFL

Selectarea conduitei individualizate va fi în concordanță cu următoarele recomandări pentru diferite tipuri de implicare cardiacă, conform Consensului din 2003 privind bolile cardiace în SAFL [24]:

- Aspirină în doze mici (de exemplu, 75 mg pe zi) pentru cei cu dovezi ecocardiografice de îngroșare valvulară, fără caracteristici clinice ale embolizării sistemice.

- Anticoagulare (de exemplu, heparină și/sau warfarină, cu menținerea INR de 2 până la 3) pentru pacienții cu vegetații, embolizare sistemică sau infarct miocardic.

Patologia sistemului nerous central în SAFL

Pacienții cu SAFL pot dezvolta accidentul vascular cerebral, leziuni de substanță albă, vizualizate prin RMN, care sunt sugestive pentru o vasculopatie, migrenă, defecte cognitive, convulsii și alte manifestări. Dacă nu există suspiciuni clinice de accident vascular cerebral ischemic, dar la RMN se observă leziuni de substanță albă în concordanță cu SAFL, rolul aspirinei în doze mici este controversat. Astfel, decizia de a utiliza aspirină în doze mici este luată prin evaluarea riscului cardiovascular general.

Trombocitopenia

Cele două considerente majore la pacienții cu SAFL și trombocitopenie sunt tratamentul corect al trombocitopeniei și siguranța anticoagulării.

- Trombocitopenia autoimună asimptomatică ușoară definită ca și scăderi ușoare ale numărului de trombocite (80.000 - 150.000 / μ L) este frecvent întâlnită la pacienții cu SAFL și/sau LES. La subiecții cu trombocitopenie ușoară, numărul de trombocite se monitorizează la fiecare trei până la șase luni, sau mai frecvent dacă apar simptome noi (echimoze sau hemoragie). În acest caz tratament specific nu este recomandat.

- Trombocitopenia autoimună severă. Riscul de hemoragie crește odată cu trombocitopenia severă, și este mai important atunci când numărul de trombocite este $<10.000/\mu$ L. Pentru pacienții cu număr de trombocite $<10.000/\mu$ L și/sau hemoragie clinic semnificativă, se recomandă transfuzie de masă trombocitară.

- microangiopatia trombotică – se va discuta posibilitatea plasmaferezei.

- Trombocitopenia indusă medicamentos – se recomandă evaluarea etiologiei și suspendarea agentului provocator.

Siguranța anticoagulării în trombocitopenii se confruntă cu faptul că toate anticoagulatele cresc riscul hemoragic, iar decizia de a utiliza un

anticoagulant trebuie să echilibreze riscurile cu beneficiile potențiale. Studiile sugerează că anticoagularea este rezonabilă la persoanele cu un număr de trombocite între 50-60 mii/ μL , atâta timp cât nu există hemoragie activă, clinic semnificativă. Atunci când numărul de trombocite este stabil, anticoagularea poate fi administrată la pacienții cu număr mai mic (de exemplu, la 30.000 / μL) [25,26]. Pentru pacienții care necesită anticoagulare, dar au trombocitopenie severă, pot fi indicate intervenții pentru creșterea numărului de trombocite, cu ajustarea tratamentului la cauza specifică a trombocitopeniei.

Rolul altor anticoagulante sau terapia alternativă

Gestionarea pacienților cu sindrom antifosfolipidic poate fi complicată prin fluctuația nivelului INR sau de intervenția evenimentelor hemoragice majore. Astfel, opțiunile terapeutice alternative pot fi luate în considerare în cazuri specifice, cu avertismentul că nu există dovezi suficiente pentru a susține vreo abordare.

Anticoagulantele orale directe. Nu este recomandată utilizarea anticoagulantelor orale directe (dabigatran sau un inhibitor direct al factorului Xa [apixaban, edoxaban, rivaroxaban]) pentru profilaxia secundară. Dovezile disponibile sugerează, că acestea sunt mai puțin eficiente decât warfarina pentru prevenirea trombozei, în special la pacienții care sunt considerați cu risc înalt [27-28]. Excepție pentru această recomandare se poate face la pacienții care nu pot tolera warfarina sau heparina cu greutate moleculară mică. În aceste situații, este important să se informeze pacientul cu privire la dovezile disponibile și posibilul beneficiu redus al anticoagulantelor orale directe în raport cu warfarina sau heparina cu masă moleculară mică, în special la persoanele cu risc major (de exemplu, cu tromboză arterială anterioară, cu triplă pozitivitate) [29,30].

Agenți imunomodulatori. SAFL este o afecțiune autoimună, astfel că a fost cercetată valoarea agenților imunomodulatori pentru tratamentul acestuia [31]. La ora actuală nu există suficiente dovezi care să ghideze schemele terapeutice sau selecția unui agent imunomodulator specific. Hidroxiclorochina și statinele sunt de elecție pentru pacienții cu tromboză recurentă, în pofida anticoagulării adecvate și a rituximabului indicat pentru pacienții cu manifestări hematologice de SAFL (de exemplu, trombocitopenie) sau microangiopatie trombotică.

Tratamentul SAFL catastrofic

Principii generale

Diagnosticul precoce și terapia agresivă sunt esențiale pentru gestionarea SAFL catastrofic, deoarece mortalitatea rămâne ridicată și se ridică la rata de 30% din cazuri [32]. Tratamentul este în general direcționat spre soluționarea evenimentelor trombotice și suprimarea cascadei de citokine. Aceasta implică de obicei o combinație de anticoagulante, glucocorticoizi sistemici, plasmafereză și imunoglobulină intravenoasă (IVIG) [33].

Abordarea generală pentru tratamentul SAFL catastrofic [34-33]:

- Orice infecție identificabilă care ar putea precipita SAFL catastrofic trebuie tratată cu antibiotice empiric, apoi conform antibiogramei.
- Anticoagulare cu heparină pentru inițierea tratamentului [35], apoi la pacienții stabili hemodinamic și fără dovezi de tromboze recurente sau hemoragie activă se trece la anticoagulare orală cu warfarină [33].
- Glucocorticoizi sistemici în doze mari (metilprednisolon, 0,5 până la 1 g, intravenos zilnic timp de trei zile), în continuare terapie orală sau parenterală, cu echivalentul a 1 mg/kg de prednison pe zi [33].
- În cazuri grave, plasmafereză și/sau IVIG (IVIG, a câte 400 mg/kg în zi, curs de 5 zile). Când se decide administrarea de IVIG, aceasta se programează de obicei după ultima zi de plasmafereză pentru a preveni eliminarea IVIG prin schimbul de plasmă.

Concluzii

Conduita terapeutică a pacienților cu SAFL trebuie să fie una individualizată, evaluând riscurile pacientului de tromboză versus hemoragie și ajustând schemele terapeutice la factorii de risc individuali, la manifestările clinice și paraclinice ale bolii, la toleranța individuală, precum și contextul în care trebuie inițiată sau continuată schema terapeutică. Lipsa unor evidențe certe determină aplicarea frecventă a gândirii clinice cu evaluarea complexă a premisei de risc/beneficiu. Ca și medicație profilactică rămâne administrarea unor doze mici de aspirină, iar ca tratament și profilaxie secundară a recurențelor de evenimente trombotice sunt anticoagulantele orale (warfarina) și heparinele cu masă moleculară mică.

Indice bibliografic

1. Girón-González JA, García del Río E, Rodríguez C, et al. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol* 2004; 31:1560.
2. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009; 61:29.
3. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29:2531.
4. Shah NM, Khamashta MA, Atsumi T, Hughes GR. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus* 1998; 7:3
5. Barbhैया M, Erkan D. Primary thrombosis prophylaxis in antiphospholipid antibody-positive patients: where do we stand? *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13:59.
6. Silver RM, Draper ML, Scott JR, et al. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: an historic cohort study. *Obstet Gynecol* 1994; 83:372.
7. Quenby S, Farquharson RG, Dawood F, et al. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case-control study. *Hum Reprod* 2005; 20:1729.
8. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:1296.
9. Pengo V, Testa S, Martinelli I, et al. Incidence of a first thromboembolic event in carriers of isolated lupus anticoagulant. *Thromb Res* 2015; 135:46.
10. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:204S.
11. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arzuza I, 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.

12. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, 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:e152S.
13. Keeling D, Mackie I, Moore GW, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2012; 157:47.
14. Pengo V, Ruiz-Irastorza G, Denas G, et al. High intensity anticoagulation in the prevention of the recurrence of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome: 'PROS' and 'CONS'. *Autoimmun Rev* 2012; 11:577.
15. Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30:133.
16. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:993.
17. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117:303.
18. Dentali F, Manfredi E, Crowther M, Ageno W. Long-duration therapy with low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid antibody syndrome resistant to warfarin therapy. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2121.
19. Hisada R, Kato M, Sugawara E, et al. Thrombotic risk stratification by platelet count in patients with antiphospholipid antibodies: a longitudinal study. *J Thromb Haemost* 2017; 15:1782.
20. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997; 127:177.
21. Kasthuri RS, Roubey RA. Warfarin and the antiphospholipid syndrome: does one size fit all? *Arthritis Rheum* 2007; 57:1346.
22. Tripodi A, de Laat B, Wahl D, et al. Monitoring patients with the lupus anticoagulant while treated with vitamin K antagonists: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:2304.
23. Robert A, Le Querrec A, Delahousse B, et al. Control of oral anticoagulation in patients with the antiphospholipid syndrome--influence of the lupus anticoagulant on International Normalized Ratio. *Groupe Méthodologie en Hémostase du Groupe d'Etudes sur l'Hémostases et la Thrombose. Thromb Haemost* 1998; 80:99.

24. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus* 2003; 12:518.
25. Matzdorff A, Beer JH. Immune thrombocytopenia patients requiring anticoagulation--maneuvering between Scylla and Charybdis. *Semin Hematol* 2013; 50 Suppl 1:S83.
26. Khanal N, Bociek RG, Chen B, et al. Venous thromboembolism in patients with hematologic malignancy and thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2016; 91:E468.
27. 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
28. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018; 132:1365.
29. Sciascia S, Lopez-Pedraza C, Cecchi I, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:1726.
30. Chighizola CB, Moia M, Meroni PL. New oral anticoagulants in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2014; 23:1279.
31. Sciascia S, Khamashta MA, D'Cruz DP. Targeted therapy in antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:269.
32. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2568.
33. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev* 2014; 13:699
34. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:355.
35. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:195.