

## PREPORUKE EVROPSKE LIGE PROTIV REUMATIZMA (EULAR) ZA PROFILAKSU I LEČENJE ANTIFOSFOLIPIDNOG SINDROMA KOD ODRASLIH

Mirjana Veselinović<sup>1</sup>, Aleksandra Tomić Lučić<sup>1</sup>, Vladimir Jakovljević<sup>2,3</sup>, Ana Aničić<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Katedra za internu medicinu, Kragujevac, Srbija

<sup>2</sup>Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Katedra za fiziologiju, Kragujevac, Srbija

<sup>3</sup>Prvi državni moskovski medicinski univerzitet „Sečenov“, Institut za humanu patologiju, Moskva, Rusija

<sup>4</sup>Dom zdravlja, Batočina, Srbija

## MANAGEMENT OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN ADULTS: THE EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM (EULAR) RECOMMENDATIONS

Mirjana Veselinovic<sup>1</sup>, Aleksandra Tomic-Lucic<sup>1</sup>, Vladimir Jakovljevic<sup>2,3</sup>, Ana Anicic<sup>4</sup>

<sup>1</sup>University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Internal Medicine, Kragujevac, Serbia

<sup>2</sup>University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Physiology, Kragujevac, Serbia

<sup>3</sup>The 1st Moscow State Medical, University IM Sechenov, Department of Human Pathology, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Health Centre, Batocina, Serbia

### SAŽETAK

Antifosfolipidni sindrom (AFS) retka je bolest koju karakterišu venske i/ili arterijske tromboze, komplikacije u trudnoći i prisustvo specifičnih autoantitela, koja se zovu antifosfolipidna antitela. Evropska liga za reumatizam (EULAR) objavila je preporuke za prevenciju i lečenje AFS kod odraslih na osnovu pregleda medicinske literature i mišljenja eksperata iz ove oblasti. Niske doze aspirina se preporučuju kod asimptomatskih nosioca antifosfolipidnih antitela, pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom, bez tromboza ili akušerskih komplikacija, žena sa istorijom akušerskog AFS, pod uslovom da su nosioci visokorizičnog profila antifosfolipidnih antitela. Pacijenti sa AFS i venskom trombozom treba da primene dugoročni tretman sa antagonistima vitamina K i ciljnim vrednostima INR 2–3. Kod pacijenata sa AFS i arterijskom trombozom preporučuje se tretman sa antagonistima vitamina K i ciljnim vrednostima INR 3–4 ili 2–3 prema proceni rizika od krvavljenja/tromboza. Pacijentima s rekurentnim trombozama uprkos terapiji treba dodati niske doze aspirina ili povećati ciljnu vrednost INR na 3–4 ili uvesti niskomolekularni heparin. Kod žena sa akušerskim AFS u toku trudnoće preporučuje se profilaksa niskim dozama aspirina i heparina. Kod ponavljanih komplikacija u trudnoći dozu heparina treba povećati do terapijske doze, dodati hidrosihlorokvin ili male doze prednizolona u prvom trimestru trudnoće. Ove preporuke treba do pomognu kao terapijski vodič za prevenciju i lečenje AFS.

**Ključne reči:** antifosfolipidni sindrom; primarna prevencija; sekundarna prevencija; terapija; antikoagulansi

### UVOD

Antifosfolipidni sindrom (AFS) sistemski je autoimuni poremećaj sa širokim spektrom vaskularnih i akušerskih događaja uzrokovanih trombozama i zapaljenskim mehanizmima orkestriranih antifosfolipidnim (aPL)

### ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome (APS) is a rare disease characterised by venous and/or arterial thrombosis, pregnancy complications and the presence of specific autoantibodies called antiphospholipid (aPL) antibodies. The European League Against Rheumatism, EULAR, has published a set of recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults, based on the systematic literature reviews (SLRs) results and expert opinions. Low dose aspirin (LDA) is recommended for asymptomatic aPL carriers, patients with systemic lupus erythematosus without prior thrombotic or obstetric APS, and nonpregnant women with a history of obstetric APS only, all with high-risk aPL profiles. Patients with APS and the first unprovoked venous thrombosis should receive long-term treatment with vitamin K antagonists (VKA) with a target international normalised ratio (INR) of 2–3. In patients with APS with the first arterial thrombosis, treatment with VKA with INR 2–3 or INR 3–4 is recommended, considering the individual's bleeding/ thrombosis risk. For patients with recurrent arterial or venous thrombosis despite adequate treatment, addition of LDA, increase of INR target to 3–4 or switch to low molecular weight heparin may be considered. In women with prior obstetric APS, combination treatment with LDA and prophylactic dosage heparin during pregnancy is recommended. In patients with recurrent pregnancy complications, increase of heparin to therapeutic dose, addition of hydroxychloroquine or addition of low-dose prednisolone in the first trimester may be considered. These recommendations aim to guide treatment in adults with APS.

**Key words:** antiphospholipid syndrome; primary prevention; secondary prevention; therapeutics; anticoagulants

antitelima (1, 2). Prema trenutno važećim kriterijumima za AFS, aPL antitela mogu biti jedna od tri tipa: lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti B2 glikoprotein I antitela (3). Prema modifikovanoj Sapiro

(Sapporo) klasifikaciji, da bi se postavila definitivna dijagnoza AFS, moraju da postoje najmanje jedan klinički i jedan laboratorijski kriterijum, a mogu biti udruženi s drugim autoimunim bolestima, najčešće sistemskim eritemskim lupusom (SEL). Redak entitet je katastrofični AFS (KAFS), gde postoje multiorganska tromboza i visoka stopa smrtnosti uprkos primeni savremene terapije (4, 5). Prisustvo aPL antitela kod asimptomatskih individua ili pacijenata sa SEL ne potvrđuje dijagnozu AFS, ali može biti povezano s povećanim rizikom od tromboza ili akušerske patologije, u zavisnosti od aPL karakteristika (5, 6).

Prevenција i lečenje AFS zahtevaju multidisciplinarni pristup. Evropska liga za reumatizam (EULAR) objavila je preporuke za prevenciju i lečenje antifosfolipidnog sindroma (AFS) kod odraslih. EULAR grupa eksperata imala je predstavnike 11 zemalja Evrope: 12 specijalista reumatologa internista, dva ginekologa akušera, dva lekara specijalista za tromboze, jednog predstavnika zdravstvenih negovatelja i dva predstavnika pacijenata. Na osnovu pregleda literature i mišljenja eksperta EULAR je objavio tri opšta principa i 12 preporuka za prevenciju i lečenje AFS kod odraslih (1, 7–9).

## OPŠTI PRINCIPI

### 1. Proceniti rizik kod nosioca aPL antitela

#### Visokorizični aPL profil:

- prisustvo (u više od dva merenja sa minimalnim razmakom od 12 nedelja) lupus antikoagulansa (ISTH), ili prisustvo dva tipa aPL antitela (lupus antikoagulans, aCL antitela ili antibeta2 glikoprotein I antitela) ili sva tri tipa, ili perzistentno prisutan visok titar aPL antitela (aCL IgG > 40 IgG fosfolipidnih jedinica (GPL) ili > 40 IgM fosfolipidne jedinice (MLP), ili > 99 percentila ELISA; anti β2 GP I IgG i/ili IgM > 99 percentila, ELISA).

#### Niskorizični aPL profil:

- povremeno prisutna samo aCL antitela ili anti β2 GP I antitela u niskom ili srednjem titru, prisustvo drugih autoimunih bolesti, posebno SEL, raniji trombotični ili akušerski događaji i prisustvo tradicionalnih kardiovaskularnih rizika (9, 10).

### 2. Opšte mere kod nosioca aPL antitela

Skrining i kontrola kardiovaskularnih faktora rizika (upotreba cigareta, visok krvni pritisak, dislipidemija, dijabetes, fizička aktivnost), posebno kod nosioca visokorizičnog aPL profila; skrining faktora rizika za venske tromboze i njihov tretman, heparin u profilaksi u situacijama visokog rizika kao što su operacije, produžena imobilizacija i puerperijum (11).

### 3. Edukacija pacijenata

Edukacija pacijenata koji su na terapiji antagonistima vitamina K (VKA): terapijska adherencija, praćenje INR, posebno na početku lečenja ili u toku preklapanja s heparinom, protokol preoperativne pripreme, intereakcije hrane i drugih lekova sa VKA, upotreba oralnih kontraceptiva, trudnoća i postpartalni period, hormonska supstitucija u postmenopausalnom periodu, pravilna ishrana, fizička aktivnost (12).

## PREPORUKE

Formulisano je dvanaest preporuka, uključujući i nivoe dokaza (*Level of evidence* – LoE): 1a: pregled serija randomizovanih kliničkih studija (RCT); 1b: pojedinačne RCT; 2a: pregled serija studije kohorte; 2b: pojedinačne studije kohorte (i RCT niskog kvaliteta); 3a: pregled serija studija slučaj–kontrola; 3b: pojedinačne studije slučaj–kontrola; 4: prikaz slučaja ili studije kohorte ili slučaj–kontrola studije niskog kvaliteta; 5: mišljenje eksperata bez kliničkih dokaza ili bazirano na fiziologiji, istraživanju ili „prvom principu“. Stepen preporuke (*Grade of recommendation* – GoR): A: studije konzistentne nivou 1; B: studije konzistentne novou 2 ili 3 ili esktrapolacija iz nivoa 1 studija; C: studije nivoa 4 ili studije esktrapolacija iz nivoa 2 ili 3; D: nivo 5 ili nekonzistentne studije bilo kojeg nivoa (8). Brojevi iza GoR pokazuju stepen slaganja u okviru EULAR grupe (0–10).

#### Primarna tromboprolifaksa kod aPL pozitivnih nosioca

1. Kod asimptomatskih aPL nosioca (bez vaskularne tromboze i akušerske patologije) sa visokorizičnim aPL profilom s tradicionalnim faktorima rizika ili bez njih preporučuje se profilaktički tretman sa niskim dozama aspirina (75–100 mg dnevno) (2a/B) (13, 14).
2. Kod pacijenata sa SEL i bez prethodnih tromboza ili komplikacija u trudnoći:
  - A. kod nosioca visokorizičnog aPL profila preporučuje se profilaktički tretman sa niskim dozama aspirina (75–100 mg dnevno) (2a/B) (13–16);
  - B. kod nosioca niskorizičnog aPL profila treba razmotriti profilaktički tretman sa niskim dozama aspirina (2b/C) (1.7) (13–16).
3. Kod žena koje su imale akušerske komplikacije AFS (sa ili bez SEL) nakon adekvatne evaluacije budućeg rizika preporučuje se profilaktički tretman sa niskim dozama aspirina (75–100 mg dnevno) (2a/B) (1.3) (17–19).

**Sekundarna tromboprolifaksa u AFS**

4. Kod pacijenata sa dijagnosotikovanim AFS i jednom venskom trombozom:
- terapija sa VKA sa ciljnim vrednostima INR 2–3 (1b/B) (20–24);
  - rivaroksaban ne treba koristiti kod pacijenata sa pozitivnim aPL antitelima (sva tri tipa) zbog povećanog rizika od rekurentnih tromboza (1b/B). DOAC treba razmatrati samo u slučaju da pacijent ne može da dostigne ciljanu vrednost INR uprkos dobroj adherenciji ili ako su VKA kontraindikovani (alergija ili intolerancija na VKA) (5/D) (25–27);
  - kod pacijenta s prvom neprovociranom venskom trombozom uključiti dugotrajnu antikoagulantnu terapiju (2b/B) (28, 29);
  - kod pacijenata bez AFS i prvom provociranom venskom trombozom terapiju dati prema važećim vodičima (5/D). Dugotrajnu antikoagulantnu terapiju treba sprovesti samo kod pacijenata s visokorizičnim aPL profilom, koji je pozitivan u više merenja ili su prisutni drugi faktori rizika (5/D) (30).

**Sekundarna tromboprolifaksa u AFS**

5. Kod pacijenata sa AFS i rekurentnim venskim trombozama koji su već na terapiji VKA sa ciljnom vrednosti INR 2–3:
- edukovati pacijenta o značaju terapijske adherencije i češće testirati INR (5/D);
  - ako je postignuta vrednost INR 2–3, dodati niske doze aspirina ili povećati ciljnu vrednost INR na 3–4 ili razmotriti prelazak na niskomolekularni heparin (4–5/D).

**Sekundarna tromboprolifaksa u AFS**

6. Kod pacijenata sa AFS i jednom arterijskom trombozom:
- lečenje sa VKA a ne monoterapija niskim dozama aspirina (2b/C) (31–33);
  - terapija sa VKA sa ciljnim vrednostima INR 2–3 ili 3–4, uzimajući u obzir individualni rizik od krvavljenja ili rekurentnih tromboza (1b/B). Može se razmotriti i tretman sa VKA i ciljnim vrednostima INR 2–3 plus niske doze aspirina (4/C) (20–23, 34–37);
  - rivaroksaban se ne sme koristiti kod pacijenata koji su nosioci sva tri tipa aPL antitela i imaju arterijsku trombozu (1b/B). Na osnovu dosadašnjih dokaza ne preporučuje se primena DOAC kod pacijenata sa AFS i arterijskim trombozama zbog visokog rizika od rekurentnih tromboza (5/D) (27, 38).
7. Kod pacijenata sa rekurentnim arterijskim trombozama na terapiji VKA, posle detaljne evaluacije

mogućih uzroka, povećati INR na 3–4 ili dodati niske doze aspirina ili zameniti VKA niskomolekularnim heparinom (4–5/D) (39–41).

**Akušerski AFS**

8. Kod žena sa visokorizičnim aPL profilom, ali bez anamneze o trombozama ili komplikacijama u trudnoći (sa ili bez SEL), treba razmotriti terapiju niskim dozama aspirina tokom trudnoće (5/D) (42–45).
9. Kod žena sa akušerskim AFS (bez prethodnih tromboza), sa ili bez SEL:
- sa anamnezom o  $\geq 3$  spontana abortusa pre 10. nedelje trudnoće ili istorijom gubitka fetusa posle 10. nedelje trudnoće, profilaksa tokom trudnoće sa niskim dozama aspirina i heparinom (2b/B) (46–54);
  - kod pacijentkinja sa anamnezom preranog porođaja pre 34. nedelje gestacije zbog eklampsije ili teške forme preeklampsije ili zbog preteće insuficijencije placente, niske doze aspirina ili kombinacija sa heparinom prema individualnom riziku tokom trudnoće (2b/B) (48, 55);
  - kod pacijentkinja koje nemaju ispunjene kriterijume za akušerski AFS kao što je anamneza o dva rekurentna abortusa pre 10. nedelje trudnoće, ili prevremeni porođaj pre 34. nedelje gestacije ili u toj nedelji zbog eklampsije ili teške forme preeklampsije, niske doze aspirina ili kombinacija sa heparinom prema individualnom riziku tokom trudnoće (4/D);
  - kod akušerskog AFS koji je tokom trudnoće lečen profilaktičkim dozama heparina, treba nakon porođaja nastaviti primenu heparina 6 nedelja (4/C).
10. Kod žena sa akušerskim AFS koje imaju ponavljane komplikacije u trudnoći, iako su bile na profilaksi niskim dozama aspirina i heparina, treba razmotriti povećanje doze heparina u okviru terapijskog opsega (5/D) ili dodavanje hiroksihlorokvina (4/D) ili malih doza prednizolona u prvom trimestru trudnoće (4/D). Upotrebu intravenskih imunoglobulina razmotriti samo u visokoselektovanim slučajevima (5/D) (56–60).
11. Kod žena sa istorijom tromboza i AFS tokom trudnoće treba davati kombinaciju niskih doza aspirina i heparina u terapijskoj dozi (4/C) (61–66).

**Katastrofični AFS****12. Preporuke**

- Kod nosioca aPL antitela lečenje infekcija treba započeti što ranije, kod pacijenata sa AFS koji su na terapiji VKA zbog prethodnih tromboza treba

smanjiti rizik od prekida lečenja ili nedostizanja ciljnih vrednosti INR da bi se mogućnost razvoja katastrofičnog AFS svela na minimum (4/D) (67–68);

- B. Za prvu liniju lečenja savetuje se kombinacija glukokortikoida, heparina i plazmafereze ili primena intravenskih imunoglobulina, a ne monoterapija ili druge kombinacije. Svaki mogući okidač (infekcija, gangrena ili malignitet) treba blagovremeno lečiti (5/D) 9,7(0,6) (69). Kod pacijenata sa refraktornim KAFS može se pokušati terapija B ćelijskom deplecijom (rituksimab) ili inhibicijom komplementa (ekulizumab) (4/D) (69).

### DISKUSIJA

Najveći problem u izradi preporuka bilo je nepostojanje dovoljnog broja randomizovanih kliničkih studija. Mnoge studije su uključivale pacijente sa različitim kliničkim manifestacijama bolesti tako da daju samo indirektno dokaze o različitim terapijskim modalitetima. Većina preporuka zasnovana je na studijama niskog kvaliteta dokaza ili na mišljenju eksperata. Potrebna su istraživanja sa homogenijom grupom pacijenata koja bi bila bolje dizajnirana. Cena i dostupnost lečenja iz ovih preporuka nije barijera za implementaciju u svakodnevnom kliničkom radu, osim intravenskih imunoglobulina i plazmafereze, koji se primenjuju samo kao prva linija lečenja u KAFS, čija je frekvencija javljanja ispod 1% od ukupnog broja pacijenata.

AFS je kompleksna bolest čije lečenje i prevencija zahtevaju tim lekara različitih specijalnosti i zdravstvenih radnika. EULAR preporuke su dizajnirane kao vodič za kliničku praksu i njihov cilj je da pomognu svim zdravstvenim radnicima koji su uključeni u lečenje, kao i da informišu pacijente i pomognu im u donošenju zajedničkih odluka o prevenciji i tretmanu AFS. Jedna od osnovnih uloga *Medicinskog časopisa* je da najširem krugu naših lekara pruži savremene, na dokazima zasnovane naučne informacije medicinske nauke i prakse koji bi imali neposredni značaj za svakodnevni klinički rad. S tim u vezi, časopis je svojevremeno, u saradnji sa Regionalnom podružnicom Lekarske komore Srbije i tri druga nacionalna časopisa iz oblasti medicine pokrenuo inicijativu za uvođenje rubrike „Seminar za lekare praktičare“, čiji je jedan od najvažnijih ciljeva bio da se u domaćem lekarstvu otklone dileme koje se javljaju u rutinskom kliničkom radu i uvedu sadržaji koji „doprinosu harmonizaciji rada različitih nivoa i segmenata zdravstvene službe“ (70). Autori i uredništvo časopisa zato i veruju da je aktuelni članak, priređen na način i u formi dostupnoj najširem krugu čitalaca – lekara i drugih zdravstvenih radnika, upravo u skladu s navedenim

ciljevima i da će doprineti daljem unapređenju kvaliteta zdravstvenih usluga i dobrobiti pacijenata i društva u celini.

### LITERATURA

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
2. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1011–8.
3. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza 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: 206–18.
4. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 2010–21.
5. van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 8–13.
6. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. Agree II: advancing Guideline Development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010; 182: E83 9–E842.
7. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018; 132: 1365–71.
8. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford levels of evidence 2. Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2019. (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>).
9. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1296–304.
10. Chighizola CB, Andreoli L, Gerosa M, et al. The treatment of anti-phospholipid syndrome: a comprehensive clinical approach. *J Autoimmun* 2018; 90: 1–27.
11. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 504–12.
12. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. GAPSS: the global anti-phospholipid syndrome score. *Rheumatology* 2013; 52: 1397–403.

13. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, 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.
14. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 281–91.
15. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 192–200.
16. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, et al. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus* 2007; 16: 39–45.
17. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 29–36.
18. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, et al. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1466–7.
19. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, et al. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1231–8.
20. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1083–6.
21. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. 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.
22. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 848–53.
23. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303–8.
24. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993–7.
25. Ames PRJ, Ciampa A, Margaglione M, et al. Bleeding and re-thrombosis in primary antiphospholipid syndrome on oral anticoagulation: an 8-year longitudinal comparison with mitral valve replacement and inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2005; 93: 694–9.
26. Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Vasc Med* 2016; 21: 506–14.
27. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016; 3: e426–36.
28. 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.
29. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3685–91.
30. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 315–52.
31. Verro P, Levine SR, Tietjen GE. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1998; 29: 2245–53.
32. Wang C-R, Liu M-F. Rituximab usage in systemic lupus erythematosus-associated antiphospholipid syndrome: a single-center experience. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46: 102–8.
33. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid Antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576–84.
34. Tektonidou MG, Ioannidis JP, Boki KA, et al. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *QJM* 2000; 93: 523–30.
35. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1487–95.

36. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, et al. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2101–8.
37. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, et al. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci* 2009; 7: 15–18.
38. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 1011–21.
39. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, et al. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 155–61.
40. Erkan D, Unlu O, Sciascia S, et al. Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of antiphospholipid antibody positive patients without systemic autoimmune disease. *Lupus* 2018; 27: 399–406.
41. Andrade D, Tektonidou M. Emerging therapies in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18: 22. (doi: 10.1007/s11926-016-0566-z).
42. Kaaja R, Julkunen H, Viinikka L, et al. Production of prostacyclin and thromboxane in lupus pregnancies: effect of Small dose of aspirin. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 229–31.
43. Cowchock S, Reece EA. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated? organizing group of the antiphospholipid antibody treatment trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1099–100.
44. Kahwa EK, Sargeant LA, McCaw-Binns A, et al. Anticardiolipin antibodies in Jamaican primiparae. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26: 122–6.
45. Del Ross T, Ruffatti A, Visentin MS, et al. Treatment of 139 pregnancies in antiphospholipid-positive women not fulfilling criteria for antiphospholipid syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 2013; 40: 425–9.
46. Rai R, Cohen H, Dave M, et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314: 253–7.
47. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 131–6.
48. Munoz-Rodriguez FJ, Font J, Cervera R, et al. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 182–90.
49. Naru T, Khan RS, Ali R. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome on low-dose aspirin and heparin: a retrospective study. *East Mediterr Health J* 2010; 16: 308–12.
50. Cohn DM, Goddijn M, Middeldorp S, et al. Recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies: prognosis of subsequent pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2208–13.
51. Mohamed KAA, Saad AS. Enoxaparin and aspirin therapy for recurrent pregnancy loss due to antiphospholipid syndrome (APS). *Middle East Fertil Soc J* 2014; 19: 176–82.
52. Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T, et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. a European multicentre retrospective study. *Thromb Haemost* 2014; 112: 727–35.
53. Franklin RD, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum Reprod* 2002; 17: 2981–5.
54. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA trial. *J Rheumatol* 2009; 36: 279–87.
55. van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, et al. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 197: 168–73.
56. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 498–502.
57. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, et al. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood* 2011; 117: 6948–51.
58. Diejomaoh MF, Al-Azemi MM, Bandar A, et al. A favorable outcome of pregnancies in women with primary and secondary recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 61–6.

59. Jeremic K, Pervulov M, Gojnic M, et al. Comparison of two therapeutic protocols in patients with antiphospholipid Antibodies and recurrent miscarriages. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62: 435–9.
60. Heilmann L, Schorch M, Hahn T, et al. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies: report on a retrospective study. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 794–802.
61. Stone S, Hunt BJ, Khamashta MA, et al. Primary antiphospholipid syndrome in pregnancy: an analysis of outcome in a cohort of 33 women treated with a rigorous protocol. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 243–5.
62. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19: 58–64.
63. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, et al. Pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome after cerebral ischaemic events: an observational study. *Lupus* 2012; 21: 1183–9.
64. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 525.e1–525.e12.
65. de Jesus GR, Sciascia S, Andrade D, et al. Factors associated with first thrombosis in patients presenting with obstetric antiphospholipid syndrome (APS) in the APS Alliance for clinical trials and international networking clinical database and Repository: a retrospective study. *BJOG* 2019; 126: 656-61.
66. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 92–128.
67. 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: 699–707.
68. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and Non-criteria APS manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 2011; 20: 165–73.
69. Legault K, Schunemann H, Hillis C, et al. McMaster RARE-Best practices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1656–64.
70. Uredništvo Medicinskog časopisa. Seminar za lekare praktičare - nova rubrika za dosadašnje i buduće izazove lekarske profesije. *Med Čas (Krag)* 2013; 47: 156–60.