proLékaře.cz | 16.11.2026

16. Profylaxe tromboembolické nemoci u pacientů s mnohočetným myelomem

Mnohočetný myelom (MM) je spojen se zvýšeným rizikem tromboembolické nemoci (TEN) i tepenné trombózy. Ve švédské studii (*Kristinsson, 2010*) byla u 18 627 pacientů s MM zjištěna v prvním roce po diagnóze 7,5× vyšší incidence TEN a 1,9× vyšší incidence tepenné trombózy. V rozsáhlé populační studii provedené v USA byla zjištěna incidence TEN u pacientů s MM 10,7/100 pacientských let, polovina trombotických příhod byla zaznamenána v průběhu prvních 90 dní indukční léčby. Incidence byla vyšší při léčbě IMiDy, ale také při srdeční nedostatečnosti, v průběhu infekčních komplikací a zejména během hospitalizace (*Brown, 2016*).

16.1. RIZIKO TEN SPOJENÉ S LÉČBOU

U pacientů s MM se kromě obecně platných rizikových faktorů významně uplatňuje vliv některých léků. Důležitým se tento problém stal po zavedení kombinované léčby zahrnující thalidomid (*Bowcock, 2002; Zangari, 2001*), nicméně i kombinovaná konvenční chemoterapie zahrnující antracykliny a pulsní dexametazon (*VAD, VID*) přinášela nezanedbatelné riziko trombózy (*Kessler, 2011*). Zatímco indukční léčba samotným thalidomidem přináší riziko TEN jen kolem 3–4 % (*Rajkumar, 2003; Weber, 2003*), kombinace s vysoce dávkovaným dexametazonem zvyšuje riziko na 12–26 % (*Cavo, 2004; Rajkumar, 2006*). Kombinovaná chemoterapie s thalidomidem přináší v primoléčbě MM riziko TEN až 34 % (*Barlogie, 2006*). Léčba relapsu je spojena s nižším rizikem TEN než primoléčba (*Zangari, 2003*). Lenalidomid je při srovnání s thalidomidem stejně trombogenní (*Li, 2020*) a trombogenita je obecnou vlastností imidů.

V průběhu léčby kombinací melfalan, prednison, lenalidomid (MPR) byl při tromboprofylaxi kyselinou acetylsalicylovou (ASA) výskyt TEN jen 3–6,7 % (*Palumbo, 2012; Stewart, 2015*), což lze vysvětlit nižší dávkou lenalidomidu a celkově nižší dávkou kortikoidů.

Na rozdíl od imidů se kombinovaná léčba s bortezomibem nejeví z hlediska TEN jako riziková (*Wang, 2016*), což může souviset s antiagregačním působením bortezomibu (*Avcu, 2008*). Toto ovšem neplatí pro karfilzomib, který je oproti bortezomibu více trombogenní – u nově diagnostikovaných pacientů léčených kombinací karfilzomib, lenalidomid, dexametazon byl výskyt TEN i přes profylaxi ASA 16,1 % oproti 4,8 % u pacientů léčených kombinací bortezomib, lenalidomid, dexametazon (*Piedra, 2022*).

Pacienti s refrakterním/relabovaným MM léčení pomalidomidem v monoterapii nebo v kombinaci s nízkou dávkou dexametazonu dostávali v randomizovaných studiích jako tromboprofylaxi ASA; výskyt TEN při této profylaxi byl vesměs akceptovatelný (2–3 %) (*Richardson, 2014*). Při léčbě kombinací karfilzomib,lenalidomid, dexametazon (*Stewart, 2015*) byl i přes paušální tromboprofylaxi (která však nebyla blíže specifikována) výskyt TEN nesignifikantně vyšší než v kontrolní skupině léčené kombinací lenalidomid s dexametazonem. Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem výskyt TEN dále nezvýšil (*Dimopoulos, 2016*), stejně tak přidání daratumumabu nezvýšilo výskyt TEN při léčbě lenalidomid. bortezomib a dexametazon (*Sborov, 2022*).

Pro odhad rizika TEN u pacientů s MM byly vyvinuty a validovány 3 skórovací systémy – IMPEDE VTE a PRISM pro všechny pacienty s MM a SAVED pro pacienty léčené imidy. Skóre IMPEDE VTE zahrnuje imunomodulační látky, BMI ≥ 25 kg/m2, frakturu pánve nebo femuru, erytropoézu stimulující agens, doxorubicin, dexametazon, anamnézu TEN a centrální žilní katetr jako rizikové faktory a asijskou etnicitu a profylaktickou nebo terapeutickou antikoagulaci (nebo aspirin) jako ochranné faktory. Šestiměsíční incidence TEN byla ve skupině s nízkým rizikem 3,3 %, ve skupině s intermediárním rizikem 8,3 % a ve skupině s vysokým rizikem 15,2 % (*Sanfilippo, 2019*). Skóre SAVED zahrnuje anamnézu VTE, věk nad 80 let, chirurgický výkon ne starší než 90 dní a léčbu dexametazonem jako rizikové faktory a asijskou rasu jako protektivní faktor (*Li, 2019*). Skóre PRISM zahrnuje anamnézu TEN, chirurgický výkon, léčbu imidy, abnormální cytogenetiku v metafázových buňkách a africkou rasu (*Chakraborty, 2022*).

16.2. PROFYLAXE TROMBÓZY U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Základními léky používanými v profylaxi TEN jsou u různých skupin pacientů nízkomolekulární hepariny (LMWH), dále přímý orální inhibitor trombinu dabigatran a přímé orální inhibitory faktoru Xa – xabany (apixaban, rivaroxaban, edoxaban), ASA je méně účinná. Ve studii MEDENOX bylo zjištěno, že u pacientů hospitalizovaných pro akutní interní onemocnění dochází při léčbě enoxaparinem 40 mg denně ke snížení incidence TEN, konkrétně v podskupině pacientů se zhoubným nádorem o 50 % (*Alikhan, 2003*).

Vysoký výskyt TEN během indukční terapie MM vedl v několika studiích k přidání antitrombotické léčby k původnímu protokolu, což umožnilo – byť ne na podkladě randomizace – získání prvních zkušeností s efektivitou různých antitrombotik. V americké studii nedošlo u pacientů léčených thalidomidovým režimem ke snížení rizika TEN podáváním

proLékaře.cz | 16.11.2026

1mg warfarinu denně, ale léčba enoxaparinem 40 mg denně dokázala výskyt TEN významně snížit (*Zangari, 2004*). Zásadním přínosem byly poznatky z italské studie (*Palumbo, 2006*), kdy u pacientů léčených kombinací melfalan-prednison-thalidomid byl pozorován výskyt TEN ve 20 % a po přidání 40 mg enoxaparinu denně došlo ke snížení incidence TEN u těchto pacientů na 3 %. Ve studii České myelomové skupiny byl prokázán efekt LMWH na snížení rizika TEN u pacientů s MM léčených konvenční chemoterapií VAD nebo VID, nadto zde byl jako v jediné studii prokázán efekt závislý na dávce, kdy u pacientů léčených LMWH v dávce vyšší než 70 IU/kg denně byla TEN zcela eliminována (*Kessler, 2011*). LMWH představuje účinnou profylaxi TEN i při léčbě lenalidomid + dexametazon (*Klein, 2009*). ASA, jakkoli je v literatuře zabývající se profylaxí TEN v jiných situacích považována za méně přínosnou než léčba LMWH, byla použita u pacientů s MM opakovaně, a to jak při léčbě thalidomidovými, tak lenalidomidovými režimy (*Niesvizky, 2007*).

V roce 2011 byly uveřejněny výsledky první randomizované studie (*Palumbo, 2011*) porovnávající u pacientů s nově diagnostikovaným MM léčených thalidomidovým režimem antitrombotickou profylaxi LMWH (enoxaparin 40 mg denně), ASA 100 mg denně a nízko dávkovaným warfarinem (1,25 mg denně). Bylo randomizováno 667 pacientů, primárním sledovaným výsledkem byl výskyt závažné TEN nebo akutní kardiovaskulární příhody nebo náhlé smrti během prvních 6 měsíců. Při léčbě LMWH byl výskyt těchto příhod 5 %, při léčbě ASA 6,4 % a při léčbě warfarinem 8,2 %. Rozdíly nebyly statisticky významné. Incidence velkého krvácení byla 1,4 % u pacientů léčených ASA, žádné případy velkého krvácení nebyly u pacientů léčených warfarinem nebo LMWH. Při interpretaci výsledků této studie je třeba vzít v úvahu, že 2/3 pacientů byly léčeny kombinací zahrnující též bortezomib, o němž je známo, že snižuje riziko trombózy.

V další randomizované studii (*Larocca 2012*) byl u pacientů léčených indukční léčbou lenalidomid-dexametazon a následně konsolidací melfalan-prednison-lenalidomid porovnáván profylaktický efekt ASA 100 mg denně s enoxaparinem 40 mg denně, incidence TEN v obou ramenech byla nízká a efekt LMWH byl statisticky nevýznamně lepší (1,20 vs. 2,27 %; p = 0,452). Celkově nízká incidence tromboembolických komplikací v této studii je dána vyloučením pacientů s vyšším rizikem trombózy a použitím nízko dávkovaného dexametazonu v indukci.

Poslední léta přinesla zásadní poznatky o přínosu xabanů v profylaxi TEN během ambulantní léčby rizikových pacientů se zhoubnými nádory obecně i u pacientů s MM. U pacientů s maligností a Khorana skóre ≥ 2 vedla léčba apixabanem v dávce 2× denně 2,5 mg k poklesu výskytu TEN z 10,2 % na 4,2 % (*Carrier, 2019*), zatímco efekt rivaroxabanu 10 mg 1x denně nebyl dostatečně průkazný (*Khorana, 2019*).
Profylaxe apixabanem v obvyklé dávce (2,5 mg à 12 h) byla vyhodnocena ve skupině 50 pacientů léčených různými režimy obsahujícími imidy jako účinná (žádná trombóza) a bezpečná (žádné velké krvácení, 3 klinicky relevantní nevelká krvácení) (*Cornell, 2020*). V další skupině 104 pacientů byly pozorovány při systematickém screeningu 2 případy TEN – 1 asymptomatická a 1 symptomatická distální trombóza (*Pegourie, 2019*).
U pacientů léčených v 1. linii kombinací karfilzomib, lenalidomid a dexametazon vedlo podávání rivaroxabanu 10 mg denně ke snížení výskytu TEN na 4,8 % oproti 16,1 % u pacientům užívajícím jako profylaxi ASA (*Piedra, 2022*).

16.3. DOPORUČENÝ POSTUP PRO PROFYLAXI TROMBOTICKÝCH KOMPLIKACÍ U PACIENTŮ S MM

1. **U pacientů s MM, kteří jsou hospitalizováni pro komplikace interního i chirurgického charakteru, je indikována profylaxe TEN profylaktickou dávkou LMWH odpovídající 40 mg enoxaparinu 1× denně.**
2. **U pacientů bez rizikových faktorů TEN*, kteří jsou léčeni režimy neobsahujícími IMiDy ani kombinaci antracyklinu s vysoko dávkovaným dexametazonem, není nutná žádná farmakologická tromboprofylaxe, doporučena jsou jen režimová opatření (mobilizace, cvičení, řádná hydratace, kompresní punčochy) (úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C).**
3. **U všech ostatních pacientů je doporučena farmakologická tromboprofylaxe. Je u nich možné použít LMWH v profylaktické dávce (enoxaparin 40 mg, bemiparin 3 500 j, dalteparin 5 000 j, nadroparin u osob s hmotností do 50 kg 0,3 ml, u osob s hmotností 50–69 kg 0,4 ml, u osob s hmotností nad 70 kg 0,6 ml – vše 1× denně) nebo apixaban v dávce 2× denně 2,5 mg nebo rivaroxaban v dávce 10 mg 1× denně.**
4. **U pacientů bez dalších rizikových faktorů TEN* lze po dosažení parciální remise považovat za srovnatelně účinný postup ASA 100 mg denně (úroveň důkazu Ib, stupeň doporučení A pro 1. linii léčby, úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C pro další linie léčby).**
5. **U pacientů s velmi vysokým rizikem (TEN v anamnéze, nově diagnostikovaný MM léčený kombinací IMiDu nejméně s pulsním dexametazonem) je možné podat intermediární dávku LMWH (nadroparin, enoxaparin, dalteparin) 100 IU/kg 1× denně (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**
6. **U pacientů bez dalších rizikových faktorů TEN* léčených pro relaps MM IMiDy v kombinaci s nízkou dávkou kortikoidů nebo v monoterapii je možné od počátku podávat ASA místo LMWH.**
7. **U pacientů léčených warfarinem nebo některým z přímých orálních**

proLékaře.cz | 16.11.2026

antikoagulancií (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) z jiné indikace je možné tuto léčbu ponechat, neboť lze předpokládat dostatečný tromboprofylaktický efekt těchto léků během léčby MM.

Při léčbě warfarinem je třeba častěji kontrolovat INR, při léčbě přímými orálními antikoagulancii je třeba kontrolovat renální funkce a respektovat jejich kontraindikaci při renální insuficienci podle SPC. U pacientů s renální insuficiencí je bezpečná léčba apixabanem 2× denně 2,5 mg.

***Za rizikové faktory TEN jsou považovány: upoutání na lůžko, imobilizace končetiny, fraktura pánve nebo femuru, akutní infekce, srdeční selhání NYHA III-IV, paréza nebo plegie končetiny, zavedený centrální žilní katétr, nadváha a obezita, známá vrozená nebo získaná trombofilní laboratorní odchylka, další aktivní nádorové onemocnění, současná léčba estrogeny, léčba erytropoetinem nebo jeho deriváty, věk nad 80 let.**

Literatura

1. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. Blood Coagul Fibrinolysis. 2003;14:341–346.
2. Avcu F, Ural AU, Cetin T, et al. Effects of bortezomib on platelet aggregation and ATP release in human platelets, in vitro. Thromb Res. 2008;121:567–571.
3. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2006;354:1021–1030.
4. Bowcock S, Rassam SM, Ward SM, et al. Thromboembolism in patients on thalidomide for myeloma. Hematology. 2002;7:51–53.
5. Brown JD, Adams VR, Moga DC. Impact of time-varying treatment exposures on the risk of venous thromboembolism in multiple myeloma. Healthcare (Basel). 2016;4:93.
6. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. AVERT investigators. apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2019;380(8):711–719.
7. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Haematologica. 2004;89:826–831.
8. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. Br J Haematol. 2020;190(4):555–561.
9. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:1319–1331.
10. Chakraborty R, Rybicki L, Wei W, et al. Abnormal metaphase cytogenetics predicts venous thromboembolism in myeloma: derivation and validation of the PRISM score. Blood. 2022;140(23):2443–2450.
11. Kessler P, Pour L, Gregora E, et al. Nízkomolekulární hepariny v tromboprofylaxi během indukční chemoterapie u pacientů s mnohočetným myelomem. Klin Onkol. 2011;24:281–286.
12. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. CASSINI investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. N Engl J Med. 2019;380(8):720–728.
13. Klein U, Kosely F, Hillengass J, et al. Effective prophylaxis of thromboembolic complications with low molecular weight heparin in relapsed multiple myeloma patients treated with lenalidomide and dexamethasone. Ann Hematol. 2009;88:67–71.
14. Kristinsson SY, Pfeiffer R, Björkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. Blood. 2010;115:4991–4998.
15. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. Blood. 2012;119:933–939.
16. Li A, Wu Q, Luo S, Warnick GS, et al. Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated thrombosis among patients with multiplemyeloma. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(7):840–847.
17. Li A, Wu Q, Warnick G, et al. The incidence of thromboembolism for lenalidomide versus thalidomide in older patients with newly diagnosed multiple myeloma. Ann Hematol. 2020;99(1):121–126.
18. Niesvizky R, Martínez-Baños D, Jalbrzikowski J, et al. Prophylactic low-dose aspirin is effective antithrombotic therapy for combination treatments of thalidomide or lenalidomide in myeloma. Leuk Lymphoma. 2007;48:2330–2337.
19. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. Lancet. 2006;367:825–831.
20. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. J Clin Oncol. 2011;29:986–993.
21. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366:1759–1769.
22. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L, et al.: Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. Am J Hematol. 2019;94(6):635–640.
23. Piedra K, Peterson T, Tan C, et al. Comparison of venous thromboembolism incidence in newly diagnosed multiple myeloma patients receiving bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (RVD) or carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRD) with aspirin or rivaroxaban thromboprophylaxis. Br J Haematol. 2022;196(1):105–109.
24. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. Leukemia. 2003;17:775–779.
25. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2006;24:431–436.
26. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. Blood. 2014;123:1826–1832.
27. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. Am J Hematol. 2019;94(11):1176–1184.
28. Sborov DW, Baljevic M, Reeves B, et al. Daratumumab plus lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: analysis of vascular thrombotic events in the GRIFFIN study. Br J Haematol. 2022;199(3):355–365.
29. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;372:142–152.
30. Wang X, Li Y, Yan X. Efficacy and safety of novel agent-based therapies for multiple myeloma: a meta-analysis. Biomed Res Int. 2016;2016:6848902.
31. Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. J Clin Oncol. 2003;21:16–19.
32. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. Blood. 2001;98:1614–1615.
33. Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, et al. Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. Clin Lymphoma. 2003;4:32–35.
34. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. Br J Haematol. 2004;126:715–721.