proLékaře.cz | 6.11.2026

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 7,5krát vyšší incidence TEN a 1,9krát vyšší incidence tepenné trombózy. Zvýšené riziko tepenné trombózy u pacientů s MM bylo zjištěno i v další studii [Libourel, 2010]. V patogenezi trombózy u pacientů s MM se podílí mj. zvýšení hladiny fibrinogenu, které je výraznější po léčbě thalidomid – doxorubicin – dexametazon než po léčbě VAD [Auwerda, 2007]. Bylo pozorováno též snížení proteinu S [Auwerda, 2007] a non-leidenská APC rezistence [Zangari, 2002]. Při léčbě thalidomidem byla zjištěna aktivace trombocytů [Dunkley, 2007]. U MM stejně jako v jiných případech zvýšeného rizika TEN je diskutován význam mikropartikulí nesoucích aktivitu tkáňového faktoru, které jsou zvýšeny, po léčbě obecně klesají, ale zůstávají zvýšené u pacientů s TEN [Auwerda, 2011].

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 [Zangari, 2001; Bowcock, 2002], nicméně i kombinovaná konvenční chemoterapie zahrnující antracykliny a pulzní dexametazon (VAD, VID) přináší nezanedbatelné riziko trombózy [Kessler, 2011]. Zatímco indukční léčba samotným thalidomidem přináší riziko TEN jen kolem 3–4 % [Weber, 2003; Rajkumar, 2003], kombinace s vysokodávkovaným dexametazonem zvyšuje riziko na 12–26 % [Rajkumar, 2006; Cavo, 2004]. 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 v kombinaci s dexametazonem je rovněž významně trombogenní. Nejsou k dispozici validní údaje o incidenci TEN při léčbě lenalidomidovými režimy bez tromboprofylaxe, neboť ve všech větších studiích byla některá farmakologická profylaxe TEN použita. Jen v malé skupině 12 pacientů léčených kombinací lenalidomidu s vysokou dávkou dexametazonu byl výskyt TEN stupně 3–4 66 % [Zonder, 2010]. Ve studiích s paušálním podáváním ASA 100–325 mg denně byl výskyt TEN (stupeň ≥ 3) při léčbě nově diagnostikovaného MM lenalidomidem v kombinaci s vysokou dávkou dexametazonu 18,2–26 % [Zonder, 2010; Rajkumar, 2010]. Změna dávkovacího schématu z 3 čtyřdenních pulzů dexametazonu na podání 40 mg 1krát týdně vedla k výraznému poklesu rizika TEN z 26 % na 12 % [Rajkumar, 2010], nicméně i toto riziko je třeba považovat za neakceptovatelné. Naproti tomu v průběhu léčby 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. Riziko TEN při léčbě refrakterního a relabujícího mnohočetného myelomu (RRMM) kombinací lenalidomidem s dexametazonem je významné, dosahuje 11–15 % [Dimopoulos, 2007; Weber, 2007; Wang, 2008].

Na rozdíl od lenalidomidu a thalidomidu se kombinovaná léčba s bortezomibem nejeví z hlediska TEN jako riziková [Wang, 2016], což může souviset s antiagregačním působením bortezomibu [Avcu, 2008]. V rozsáhlé populační studii provedené v USA [Brown, 2016] byla zjištěna incidence TEN u pacientů s MM 10,7 %/100 paciento-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.

Pacienti léčení pomalidomidem v monoterapii nebo v kombinaci s dexametazonem dostávali v randomizovaných studiích jako tromboprofylaxi aspirin; výskyt TEN při této profylaxi byl vesměs akceptovatelný (2–3 %) [Richardson, 2014]. Při léčbě kombinací carfilzomib + lenalidomid + dexametazon [Stewart, 2015] byl i přes paušální tromboprofylaxi (která však nebyla blíže specifikována) výskyt hluboké žilní trombózy a plicní embolie 1,8 %, respektive 3,1 %, tedy nesignifikantně vyšší než v kontrolní skupině léčené kombinací lenalidomid + dexametazon (1,0 %, respektive 2,3 %).

Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem výskyt TEN dále nezvýšil [Dimopoulos, 2016].

16. 2 Profylaxe trombózy u mnohočetného myelomu

Základními léky používanými v profylaxi TEN jsou u různých skupin pacientů nízkomolekulární heparin (LMWH). Acetylsalicylová kyselina (ASA) je méně účinná, proto by podle doporučení ACCP (American College of Chest Physicians) neměla být v této indikaci používána, pokud je možno použít LMWH [Gould, 2012]. V dlouhodobé sekundární profylaxi TEN je pak

proLékaře.cz | 6.11.2026

využíván warfarin a přímé perorální inhibitory dabigatran, rivaroxaban a apixaban. Ve studii MEDENOX [Alikhan, 2003] 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 %. 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 zkušeností s efektivitou různých antitrombotik. V americké studii nedošlo u pacientů léčených thalidomidovým režimem ke snížení rizika TEN podáváním 1 mg 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]. V italské studii [Cavo, 2005] byl použit warfarin ve fixní malé dávce (1,25 mg denně) u pacientů léčených kombinací thalidomidu s dexametazonem, což vedlo ke snížení rizika TEN z 26 na 12 %; tento efekt však nelze považovat za dostatečný. 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 lenalidovými 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.

Nejsou k dispozici žádné relevantní údaje o účinnosti a bezpečnosti přímých orálních antikoagulancií v primární profylaxi TEN u pacientů s MM ani u pacientů s jinými nádory, očekávány jsou výsledky studie CASSINI zkoumající účinek rivaroxabanu v profylaxi TEN u pacientů podstupujících ambulantní chemoterapii [Khorana, 2017].

V sekundární prevenci TEN u pacientů se zhoubným nádorem je edoxaban podobně účinný a bezpečný jako dalteparin [Raskob, 2018].

Podle doporučení panelu expertů [Palumbo, 2008] pro profylaxi TEN u pacientů léčených thalidomidem nebo lenalidomidem je doporučeno podávat LMWH všem pacientům, kteří jsou léčeni současně vysokou dávkou dexametazonu nebo doxorubicinem. U ostatních pacientů je doporučeno zvážit přítomnost rizikových faktorů (vysoký věk, anamnéza prodělané TEN, centrální žilní katétr, komorbidity jako infekce, diabetes mellitus, srdeční onemocnění, imobilizace, vrozená trombofílie nebo operační výkon) a při přítomnosti více než 1 rizikového faktoru je doporučeno podávat LMWH, při nižším riziku je možno léčit ASA.

16. 3 Doporučený postup pro profylaxi trombotických komplikací u pacientů s mnohočetným myelomem

1. U pacientů bez rizikových faktorů TEN*, kteří jsou léčeni režimy neobsahujícími IMiDy ani kombinaci antracyklinu s **vysokodávkovaným dexametazonem není nutná žádná farmakologická tromboprofylaxe, doporučena jsou jen režimová opatření – mobilizace, cvičení, řádná hydratace, kompresní punčochy (úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C).**

2. U všech ostatních pacientů je doporučena farmakologická tromboprofylaxe. Je u nich možné použít LMWH v profylaktické dávce (enoxaparin 40 mg, bemiparin 3500 j, dalteparin 5000 j, nadroparin

proLékaře.cz | 6.11.2026

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 1krát denně).

3. U pacientů bez dalších rizikových faktorů TEN* lze po dosažení parciální remise považovat za srovnatelně účinný postup ASA 100 mg denně nebo warfarin v terapeutické dávce (úroveň důkazu Ib, stupeň doporučení A pro 1. linii léčby, úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C pro další linie léčby).

4. U pacientů s velmi vysokým rizikem (TEN v anamnéze, nově diagnostikovaný MM léčený kombinací IMiDu nebo antracyklinu s pulzním dexametazonem) je možné podat intermediární dávku LMWH (nadroparin, enoxaparin, dalteparin) 100 IU/kg 1krát denně (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).

5. 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.

6. U pacientů léčených warfarinem nebo některým z přímých orálních 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.

***Za rizikové faktory TEN jsou považovány: upoutání na lůžko, imobilizace končetiny, infekce, srdeční selhání NYHA III–IV, otoky DK, respirační insuficience, paréza nebo plegie končetiny, zavedený centrální žilní katétr, obezita, známá vrozená nebo získaná trombofilní laboratorní odchylka, duplicitní malignita, současná léčba estrogeny, současná léčba erytropoetinem nebo jeho deriváty.**

16. 4 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. Auwerda JJ, Sonneveld P, de Maat MP, et al. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Haematologica 2007;92:279–280.
3. Auwerda JJ, Yuana Y, Osanto S, et al. Microparticle-associated tissue factor activity and venous thrombosis in multiple myeloma. Thromb Haemost 2011;105:14–20.
4. 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.
5. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic--cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2006;354:1021–1030.
6. Bowcock S, Rassam SM, Ward SM, et al. Thromboembolism in patients on thalidomide for myeloma. Hematology 2002;7:51–53.
7. 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.
8. 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.
9. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicindexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. Blood 2005;106:35–39.
10. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357:2123–2132.
11. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375:1319–1331.
12. Dunkley S, Gaudry L. Thalidomide causes platelet activation, which can be abrogated by aspirin. J Thromb Haemost 2007;5:1323–1325.
13. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e227S–e277S.
14. Kessler P, Pour L, Gregora E, et al. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis during induction chemotherapy in patients with multiple myeloma. Klin Onkol 2011;24:281–286.
15. Khorana AA, Raj SV, Kuderer NM, et al. Rivaroxaban for preventing venous thromboembolism in high-risk ambulatory patients with cancer: rationale and design of the CASSINI trial. Thromb Haemost 2017;117:2135–2145.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Libourel EJ, Sonneveld P, van der Holt B, et al. High incidence of arterial thrombosis in young patients treated for multiple myeloma: results of a prospective cohort study. Blood 2010;116:22–26.
20. Niesvizky R, Martínez-Baños D, Jalbrzikowski J, et al. Prophylactic low-dose aspirin is effective antithrombotic therapy for combination

proLékaře.cz | 6.11.2026

treatments of thalidomide or lenalidomide in myeloma. Leuk Lymphoma 2007;48:2330–2337.
21. 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.
22. 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.
23. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. N Engl J Med 2012;366:1759–1769.
24. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al.: Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia 2008;22:414–423.
25. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. Leukemia 2003;17:775–779.
26. 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.
27. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010;11:29–37.
28. Raskob GE, van Es N, Verhamme, P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med 2018;378:615–624.
29. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, 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.
30. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015;372:142–152.
31. Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. Blood 2008;112:4445–4451.
32. 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.
33. 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.
34. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357:2133–2142.
35. Zangari M, Saghafifar F, Anaissie E, et al. Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in multiple myeloma and is associated with an increased risk of thrombotic complications. Blood Coagul Fibrinolysis 2002;13:187–192.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). Blood 2010;116:5838–5841.