

多发性骨髓瘤相关静脉血栓栓塞症 防治中国专家共识(2022年版)

中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组 中华医学会血液学分会血栓与止血学组

通信作者:胡豫:华中科技大学同济医学院附属协和医院,武汉 430022, Email:

dr_huyu@126.com;吴德沛:苏州大学附属第一医院,苏州 215006, Email: drwudepei@

163.com;黄晓军:北京大学人民医院,北京 100044, Email: xjhrm@medmail.com.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.09.003

Expert consensus on the prevention and treatment of multiple myeloma related venous thromboembolism in China(2022)

Plasma Cell Disease Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association;
Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Hu yu, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China. Email: dr_huyu@126.com; Wu Depei, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China. Email: drwudepei@163.com; Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China. Email: xjhrm@medmail.com.cn

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞克隆性疾病,由于大多数患者为高龄且伴有高免疫球蛋白血症所致高凝状态、应用免疫调节剂(IMiD)和大剂量糖皮质激素以及因手术或疼痛制动等危险因素,容易并发静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)。VTE的发生不仅限制了治疗药物的应用,还严重影响患者的生活质量、致残甚至威胁生命。为了规范国内MM的治疗、降低患者VTE风险,中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组、血栓与止血学组联合召集国内相关领域专家,基于不同级别循证医学依据制定本版中国MM相关VTE防治专家共识。

一、MM相关VTE的临床表现

MM相关VTE的首发表现多为深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT),也可以表现为肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。DVT以下肢多见,约占所有DVT的80%^[1-2],主要表现为不同程度的肢体疼痛、水肿、触痛以及浅静脉曲张等。PE主要表现为不同程度的呼吸困难、胸痛、咯血、心动过速和

低氧血症,严重者可表现为严重的血流动力学障碍(低血压、休克、晕厥、神志不清、猝死等)。

二、MM相关VTE的诊断

MM的诊断主要参考《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)》^[3]。VTE的诊断需综合临床表现或临床评分并结合D-二聚体定量分析和相关的超声检查或增强CT、MRI进行评价,必要时采用血管造影术进行明确或排除。DVT、PE的临床评分建议采用Wells评分系统^[4-5](表1、表2),据此作出VTE可能性高低的临床判断。对疑似新发的DVT或PE患者,若D-二聚体结果正常则有助于排除诊断。

三、MM相关VTE的鉴别诊断

临床上疑似DVT的患者需要与肌肉扭伤或断裂、下肢扭伤、淋巴管炎或淋巴管梗阻、静脉逆流、腘窝囊肿、蜂窝织炎、肾功能不全导致的双下肢肿胀、膝关节病变等鉴别;疑似PE的患者需要与心肺功能异常的各种疾病相鉴别,主要包括肺炎、胸膜炎、气胸、急性肺水肿、支气管扩张、心肌梗死、心肌炎及心包炎、心包填塞等。

表 1 深静脉血栓(DVT)Wells 评分^[4]

因素	积分
活动性肿瘤	+1
下肢瘫痪或近期石膏固定	+1
制动大于 3 d 或近 1 个月内拟行大型手术	+1
沿深静脉走行局部压痛	+1
全腿肿胀	+1
小腿肿胀大于 3 cm(与无症状侧相比)	+1
单侧凹陷性水肿	+1
浅静脉侧支循环	+1
既往有深静脉血栓史	+1
临床表现类似 DVT 的其他诊断	-2

注:临床可能性:不可能:总分 ≤ 2 分(发生率 4%);有可能:总分 > 2 分(发生率 27%)

表 2 肺栓塞(PE)Wells 评分^[5]

因素	积分
其他诊断的可能性低于 PE	+3
有深静脉血栓(DVT)症状和体征	+3
心率 > 100 次/min	+1.5
既往静脉血栓栓塞症(VTE)病史	+1.5
4 周内制动或手术	+1.5
活动性肿瘤	+1
咯血	+1

注:临床可能性低:总分 ≤ 1 分(发生率 4%);临床可能性中:总分 $2 \sim 6$ 分(发生率 21%);临床可能性高:总分 > 6 分(发生率 67%);不可能:总分 ≤ 4 分(发生率 8%);可能:总分 > 4 分(发生率 41%)

四、MM 相关 VTE 的风险因素

MM 相关 VTE 通常在 MM 诊断后 1 年内(大多在诊断后 6 个月内)或 MM 复发时发生^[6-7]。MM 相关 VTE 风险因素见表 3。其中,治疗相关因素显著增加了 MM 相关 VTE 的发生率,常见治疗药物的 VTE 相关风险见表 4。无治疗相关因素时,MM 相关 VTE 的发生率为 3%~4%,单用 IMiD、单用糖皮质激素或美法仑联合糖皮质激素(MP 方案)不增加 MM 相关 VTE 的发生率,IMiD 联合其他药物(如糖皮质激素或蒽环类为主的多药化疗)可使 MM 相关 VTE 发生率增高至 10%~34%^[6-8]。中国人群 MM 相关 VTE 的数据报道较少,有限的数据显示 IMiD 联合糖皮质激素在中国 MM 人群中的 VTE 发生率为 3.3%~5.5%^[9-11]。

五、MM 相关 VTE 的预防

(一)MM 相关 VTE 的分层预防策略

对于 MM 患者 VTE 的预防,国际骨髓瘤工作组(IMWG)^[28]、欧洲骨髓瘤网络(EMN)^[29]、美国国立综合癌症网络(NCCN)^[30]等均推荐采用分层预防

的策略。我们综合不同循证级别的研究及国外指南^[30-34],结合国内 MM 患者的临床特征和适用的治疗,拟定了中国 MM 患者 VTE 风险分层系统(表 5),根据不同的风险分层采用阿司匹林、华法林、低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)或直接口服抗凝剂(direct oral anticoagulants, DOAC)进行预防。由于 VTE 的风险在开始治疗后 6 个月内最高^[6-7],建议 VTE 预防至少 6 个月^[6]。强调开始 VTE 预防时的基线评估及后续的动态监测。后续 VTE 预防与否以及使用何种预防策略需综合原发病治疗效果、后续治疗方案的选择、并发症和出血风险等因素进行评价。

表 3 多发性骨髓瘤(MM)相关静脉血栓栓塞症(VTE)的常见危险因素

患者因素
高龄
既往 VTE 病史
近期手术史
制动
合并其他基础疾病(肥胖、糖尿病、心肌梗死等)
疾病相关因素
高 M 蛋白血症
继发淀粉样变性(以肾病综合征为主要表现者)
治疗相关因素
免疫调节剂(沙利度胺、来那度胺、泊马度胺)
蒽环类为主的多药化疗
糖皮质激素
卡非佐米
促红细胞生成素
中心静脉置管

阿司匹林:推荐用于 MM 相关 VTE 低危患者,推荐剂量 100 mg/d,可有效预防 VTE 的形成。因为效果尚不明确,不推荐用于高危患者。

华法林:推荐用于 MM 相关 VTE 高危患者的预防,建议选择合适剂量的华法林维持维持凝血酶原时间国际标准化比值(INR)2.0~3.0^[38-39]。

LMWH:推荐 MM 相关 VTE 高危患者采用预防剂量 LMWH(如依诺肝素 40 mg/d),极高危患者可采用治疗剂量 LMWH(如依诺肝素 1 mg/kg 每日 2 次)进行 VTE 预防^[33]。

DOAC:由于阿哌沙班目前在国内仅批准用于髋关节置换术后 DVT 预防,故推荐 MM 相关 VTE 高危患者采用预防剂量的利伐沙班 10 mg/d,极高危患者可采用治疗剂量利伐沙班(20 mg/d)进行 VTE 预防^[31]。

表 4 多发性骨髓瘤(MM)常用药物的静脉血栓栓塞症(VTE)相关风险

药物	VTE 相关性
沙利度胺	单药不增加 VTE 风险,联合化疗或糖皮质激素显著增加 VTE 风险 ^[7]
来那度胺	至少在复发患者中单药不增加 VTE 风险 ^[12] ,联合糖皮质激素显著增加 VTE 风险 ^[13-14]
泊马度胺	数据有限,在大部分临床试验中已常规给予 VTE 预防处理 ^[15-16]
蒽环类为主的多药化疗	蒽环类为主的多药化疗可增加 VTE 风险 ^[6]
糖皮质激素	单药或联合美法仑时不增加 VTE 风险 ^[17-18] ,和 IMiD 合用时增加 VTE 风险(高剂量时更为显著) ^[13-14]
卡非佐米	与 IMiD 和糖皮质激素合用时,增加 VTE 风险 ^[19-20]
硼替佐米	联合 IMiD 和糖皮质激素不增加 VTE 风险,甚至可能降低 IMiD 的 VTE 风险 ^[21]
伊沙佐米	单药 ^[22-23] 或联合 IMiD 和糖皮质激素 ^[24-25] 不增加 VTE 风险
美法仑	单药或与糖皮质激素合用时不增加 VTE 风险 ^[17-18]
达雷妥尤单抗	单药或与其他药物合用时,不增加 VTE 的风险,甚至有降低 VTE 风险的倾向 ^[26-27]
塞利尼索	目前尚无 VTE 相关性的报道

注:IMiD:免疫调节剂

表 5 多发性骨髓瘤(MM)相关静脉血栓栓塞症(VTE)风险分层及预防推荐^[30-34]

因素	积分
个体和疾病因素	
遗传性易栓症 ^[35]	6
VTE 家族史	5
VTE 病史	5
狼疮抗凝物阳性	4
骨盆、臀部或股骨骨折	4
浅静脉血栓病史	3
患者需要卧床超过 72 h	2
大手术(1 个月内)	2
抗心磷脂抗体阳性	2
年龄>75 岁	2
年龄 60~75 岁	1
体质指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$	1
M 蛋白浓度 $\geq 30 \text{ g/L}$ ^[36-37]	1
充血性心力衰竭(1 个月内)	1
急性心肌梗死	1
肺功能异常(慢性阻塞性肺疾病)	1
糖尿病	1
肾病综合征	1
治疗因素	
免疫调节剂	4
每周期地塞米松总量 > 160 mg	4
每周期地塞米松总量 120 ~ 160 mg	2
蒽环类为主的多药化疗	3
卡非佐米 ^[19-20]	2
中心静脉置管	2
促红细胞生成素	1

注:VTE 风险分层及预防推荐:低于 6 分:不建议药物预防;低危组(6~8 分):阿司匹林;高危组(9~12 分):华法林(维持凝血酶原时间国际标准化比值 2~3),预防剂量低分子肝素(LMWH)或直接口服抗凝剂(DOAC);极高危组(≥ 13 分):治疗剂量 LMWH 或 DOAC

使用任何 VTE 预防药物都伴有出血风险,出血风险的评估应伴随整个血栓预防过程,MM 患者出血风险的评估可参考表 6^[40]。当患者存在大出血或活动性出血等药物预防禁忌时,可考虑选用机械预防手段(如逐级加压弹力袜或间歇性充气加压)。待出血风险降低至可接受药物或消除时,若仍存在 VTE 的风险因素,可停止机械预防转为药物预防^[41]。由于治疗药物的选择可以显著改变 MM 相关 VTE 的风险,对于高出血风险或有相关禁忌无法使用药物预防的患者,推荐首选硼替佐米、伊沙佐米及达雷妥尤单抗等无明显促血栓风险的药物组合,尽量避免 IMiD、多药化疗及大剂量糖皮质激素为主的药物组合,以防止高 VTE 风险和高出血风险并存的临床困境。

表 6 多发性骨髓瘤(MM)出血风险评估

风险因素	积分
活动性消化道溃疡	4.5
3 个月内出血史	4
血小板计数 < $50 \times 10^9/L$	4
年龄 ≥ 85 岁	3.5
肝功能不全(凝血酶原时间国际标准化比值 > 1.5)	2.5
重度肾功能不全(肾小球滤过率 < $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)	2.5
入住重症监护病房(ICU)	2.5
中心静脉置管	2
风湿性疾病	2
活动性肿瘤	2
年龄 40 ~ 84 岁	1.5
男性	1
中度肾功能不全(肾小球滤过率 $30 \sim 59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)	1

注: < 7 分为低风险组, ≥ 7 分为高风险组

(二)伴肾功能不全和血小板减少患者的预防策略调整

MM患者常因疾病本身或治疗药物的不良反应出现肾功能不全、血小板减少。肾功能不全时使用阿司匹林可能加重肾脏病变,应慎用,可选择予以华法林治疗,并根据INR 2.0~3.0进行剂量调整。对于严重肾功能损伤(肾小球滤过率 $<30\text{ ml/min/1.73m}^2$)的患者,使用LMWH进行VTE预防时应考虑减量,有条件时进行抗Xa活性监测^[42],不推荐使用利伐沙班。血小板计数 $>50\times 10^9/\text{L}$ 的患者,因血小板减少导致的出血风险相对较低,若无出凝血指标异常或活动性出血,药物预防通常无需调整剂量。血小板计数 $<50\times 10^9/\text{L}$ 的患者,目前安全性数据有限,建议综合评估出血和VTE的风险后给予个体化治疗。

(三)MM相关VTE预防的疗程

对于长期使用IMiD、多药化疗、糖皮质激素等联合治疗的患者,建议持续VTE药物预防。与MM疾病本身及治疗无关的高危因素(如房颤、人工机械瓣膜置换术)持续存在时,应继续按照相关疾病的管理原则决定抗凝药物的使用。VTE的风险在开始治疗后6个月内最高^[6-7],6个月后,可综合原发病的治疗效果及治疗方案的改变进行调整。

无其他独立相关危险因素如房颤、人工机械瓣膜置换术以及其他个体因素(表1)时,MM原发病获得完全缓解(CR)或严格意义的完全缓解(sCR)的患者,巩固或维持治疗阶段若无IMiD及糖皮质激素使用,可停止VTE药物预防;MM原发病获得CR或sCR、巩固治疗阶段方案为IMiD联合糖皮质激素或化疗的患者,应继续VTE药物预防;MM原发病获得CR或sCR、维持治疗阶段单用IMiD的患者,可考虑停止VTE药物预防^[6,12];MM原发病复发时,参考初治患者进行VTE药物预防。

六、MM相关VTE的治疗及随访

推荐参考肿瘤相关VTE的处理。

存在抗凝禁忌证的近端DVT或PE可考虑置入静脉滤器^[43]。

无抗凝禁忌证的MM相关VTE应尽快启动抗凝治疗,可综合患者的并发症、个人意愿及药物安全性选择DOAC、LMWH或华法林。若采用利伐沙班,建议初始剂量15 mg每日2次,持续3周后改为20 mg/d^[44]。若采用LMWH,依诺肝素可予1 mg/kg每日2次,持续1个月后改为 $1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[45];达肝素200 U $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,1个月后改为 $150\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[46]。

若采用华法林,一般先应用LMWH至少5 d(依诺肝素1 mg/kg每日2次或达肝素 $200\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[47-48]),至INR ≥ 2.0 再过渡到华法林单药,根据INR 2.0~3.0进行剂量调整。

抗凝治疗的疗程至少3~6个月。MM处于活动期时可综合评估血栓复发和出血风险后给予超过6个月的抗凝治疗。MM相关VTE复发的患者需要考虑长期抗凝治疗。

对伴有血流动力学异常的PE或大面积的DVT伴严重症状性肿胀或危及下肢的缺血患者,需同时启动导管或手术取栓或溶栓治疗以减少远期并发症^[49]。常用的溶栓药物包括链激酶、尿激酶和新型重组组织型纤溶酶原激活剂(如阿替普酶)。

目前尚无研究探讨MM相关VTE发生后是否需要停用MM药物治疗,考虑到IMiD等MM治疗药物的促血栓风险,因此建议进行MM相关VTE抗凝治疗的同时谨慎使用或减量使用IMiD、蒽环类为主的多药化疗及大剂量糖皮质激素为主的药物组合,或考虑替换为硼替佐米、伊沙佐米、达雷妥尤单抗等无明显促血栓风险的药物组合。

(执笔:孙春艳、张波)

参与指南讨论的专家(按姓氏拼音排列):蔡真(浙江大学医学院附属第一医院);陈文明(首都医科大学附属北京朝阳医院);程韵枫(复旦大学附属中山医院);韩悦(苏州大学附属第一医院);侯健(上海交通大学医学院附属仁济医院);侯明(山东大学齐鲁医院);侯宇(山东大学齐鲁医院);胡豫(华中科技大学同济医学院附属协和医院);黄瑞滨(南昌大学第一附属医院);黄晓军(北京大学人民医院);李剑(中国医学科学院北京协和医院);李娟(中山大学附属第一医院);路瑾(北京大学人民医院);梅恒(华中科技大学同济医学院附属协和医院);孙春艳(华中科技大学同济医学院附属协和医院);唐亮(华中科技大学同济医学院附属协和医院);吴德沛(苏州大学附属第一医院);杨林花(山西医科大学第二医院);张波(华中科技大学同济医学院附属协和医院);张磊(中国医学科学院血液病医院);赵永强(中国医学科学院北京协和医院);周虎(河南省肿瘤医院/郑州大学附属肿瘤医院);周荣富(南京鼓楼医院/南京大学医学院附属鼓楼医院);周泽平(昆明医科大学第二附属医院);朱铁楠(中国医学科学院北京协和医院)

参考文献

- Anaissie EJ, Coleman EA, Goodwin JA, et al. Prophylactic recombinant erythropoietin therapy and thalidomide are predictors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma: limited effectiveness of thromboprophylaxis [J]. *Cancer*, 2012, 118(2): 549-557. DOI: 10.1002/cncr.26302.
- Li A, Wu Q, Luo SH, et al. Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated thrombosis among patients with multiple myeloma [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(7): 840-847. DOI: 10.6004/

- jncn.2018.7273.
- [3] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(5): 480-487. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220309-00165.
 - [4] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis[J]. N Engl J Med, 2003, 349 (13): 1227- 1235. DOI: 10.1056/NEJ-Moa023153.
 - [5] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer[J]. Thromb Haemost, 2000, 83(3): 416-420.
 - [6] Bradbury CA, Craig Z, Cook G, et al. Thrombosis in patients with myeloma treated in the Myeloma IX and Myeloma XI phase 3 randomized controlled trials[J]. Blood, 2020, 136(9): 1091-1104. DOI: 10.1182/blood.2020005125.
 - [7] Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma [J]. Leukemia, 2008, 22 (2): 414- 423. DOI: 10.1038/sj.leu.2405062.
 - [8] Leclerc V, Karlin L, Herledan C, et al. Thromboembolic events and thromboprophylaxis associated with immunomodulators in multiple myeloma patients: a real-life study [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148(4): 975-984. DOI: 10.1007/s00432-021-03693-5.
 - [9] Raghupathy R, Ayyappan S, Prabhakar D, et al. Retrospective study of the incidence and patterns of arterial and venous thrombosis in Chinese versus African American patients with multiple myeloma [J]. Br J Haematol, 2017, 176 (2): 315- 317. DOI: 10.1111/bjh.13942.
 - [10] Zheng WY, Wei GQ, Ye XJ, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone and subsequent thalidomide for newly-diagnosed multiple myeloma: a Chinese experience [J]. Leuk Res, 2009, 33(12): 1615-1618. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.04.006.
 - [11] Guo HF, Zhou X, Jiang YQ, et al. Bortezomib plus intermediate-dose dexamethasone and thalidomide in elderly untreated patients with multiple myeloma: a Chinese experience [J]. Am J Hematol, 2010, 85(7): 499-501. DOI: 10.1002/ajh.21734.
 - [12] Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma [J]. Blood, 2006, 108(10): 3458-3464. DOI: 10.1182/blood-2006-04-015909.
 - [13] 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 [J]. Lancet Oncol, 2010, 11 (1): 29- 37. DOI: 10.1016/S1470- 2045 (09) 70284-0.
 - [14] 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) [J]. Blood, 2010, 116(26): 5838-5841. DOI: 10.1182/blood-2010-08-303487.
 - [15] Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib [J]. Blood, 2013, 121 (11): 1961- 1967. DOI: 10.1182/blood-2012-08-450742.
 - [16] Baz RC, Martin TG 3rd, Lin HY, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma [J]. Blood, 2016, 127 (21): 2561-2568. DOI: 10.1182/blood-2015-11-682518.
 - [17] Facon T, Mary JY, Pégourie B, et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy [J]. Blood, 2006, 107(4): 1292-1298. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1588.
 - [18] Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial [J]. J Clin Oncol, 2009, 27 (22): 3664- 3670. DOI: 10.1200/JCO.2008. 21.0948.
 - [19] 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 [J]. Br J Haematol, 2022, 196(1): 105-109. DOI: 10.1111/bjh.17772.
 - [20] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2015, 372(2): 142-152. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1411321.
 - [21] Zangari M, Fink L, Zhan FH, et al. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, 11 (2): 228-236. DOI: 10.1016/j.clml.2011.03.006.
 - [22] Richardson PG, Baz R, Wang M, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients [J]. Blood, 2014, 124 (7): 1038-1046. DOI: 10.1182/blood-2014-01-548826.
 - [23] Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. Blood, 2014, 124(7): 1047-1055. DOI: 10.1182/blood-2014-01-548941.
 - [24] Mateos MV, Masszi T, Grzasko N, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1 [J]. Haematologica, 2017, 102 (10): 1767- 1775. DOI: 10.3324/haematol.2017.170118.
 - [25] Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalido-

- mide, and Dexamethasone for multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (17): 1621-1634. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.
- [26] Wang J, Kim Y. Risk of thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with daratumumab: a systemic review and meta-analysis [J]. *Int J Hematol*, 2020, 112 (5): 650-657. DOI: 10.1007/s12185-020-02954-2.
- [27] Wang J, Park C, Arroyo-Suarez R. Venous thromboembolism in patients with multiple myeloma receiving daratumumab-based regimens: a post hoc analysis of phase 3 clinical trials [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62 (9): 2219-2226. DOI: 10.1080/10428194.2021.1910687.
- [28] Palumbo A, Rajkumar SV, Miguel JFS, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (6): 587-600. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.7934.
- [29] Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (10): 1254-1266. DOI: 10.3324/haematol.2014.117176.
- [30] Callander NS, Baljevic M, Adekola K, et al. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20 (1): 8-19. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0002.
- [31] Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E. Multiple myeloma and thrombosis: prophylaxis and risk prediction tools [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12 (1): 191. DOI: 10.3390/cancers12010191.
- [32] Bahl V, Hu HM, Henke PK, et al. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method [J]. *Ann Surg*, 2010, 251 (2): 344-350. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b7fca6.
- [33] Swan D, Rocci A, Bradbury C, et al. Venous thromboembolism in multiple myeloma - choice of prophylaxis, role of direct oral anticoagulants and special considerations [J]. *Br J Haematol*, 2018, 183 (4): 538-556. DOI: 10.1111/bjh.15684.
- [34] Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94 (11): 1176-1184. DOI: 10.1002/ajh.25603.
- [35] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 易栓症诊断与防治中国指南(2021年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42 (11): 881-888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.11.001.
- [36] Sallah S, Husain A, Wan J, et al. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15 (10): 1490-1494. DOI: 10.1093/annonc/mdh385.
- [37] Za T, de Stefano V, Rossi E, et al. Arterial and venous thrombosis in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: incidence and risk factors in a cohort of 1491 patients [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160 (5): 673-679. DOI: 10.1111/bjh.12168.
- [38] Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (1): 16-19. DOI: 10.1200/JCO.2003.03.139.
- [39] 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 [J]. *Br J Haematol*, 2004, 126 (5): 715-721. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05078.x.
- [40] Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators [J]. *Chest*, 2011, 139 (1): 69-79. DOI: 10.1378/chest.09-3081.
- [41] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (Suppl 2): e195S-e226S. DOI: 10.1378/chest.11-2296.
- [42] Atiq F, van den Bemt PMLA, Leebeek FWG, et al. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71 (8): 921-929. DOI: 10.1007/s00228-015-1880-5.
- [43] Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, et al. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA*, 2018, 320 (15): 1583-1594. DOI: 10.1001/jama.2018.14346.
- [44] Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (20): 2017-2023. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
- [45] Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2006, 12 (4): 389-396. DOI: 10.1177/1076029606293692.
- [46] Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, et al. Apixaban versus Dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: The Caravaggio Study [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118 (9): 1668-1678. DOI: 10.1055/s-0038-1668523.
- [47] Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140 (11): 867-873. DOI: 10.7326/0003-4819-140-11-200406010-00007.
- [48] Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349 (2): 146-153. DOI: 10.1056/NEJMoa025313.
- [49] Khan F, Tritschler T, Kahn SR. Venous thromboembolism [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10294): 64-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32658-1.

(收稿日期:2022-07-08)

(本文编辑:徐茂强)