

《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)》解读

唐亮¹ 胡豫¹



专家简介:胡豫,医学博士、教授、主任医师、博士生导师,华中科技大学同济医学院附属协和医院院长,教育部生物靶向治疗重点实验室主任,华中科技大学血液病研究所所长。国家杰出青年科学基金获得者、国家科技进步二等奖获得者、全国创新争先奖章获得者、“长江学者”特聘教授、全国教书育人楷模获得者、全国优秀医院院长获得者、何梁何利基金奖获得者。担任中华医学会血液学分会候任主委、中华医学会内科学分会副主委、中国医师协会血液科医师分会副会长、中国医院协会副会长、中国病理生理学会实验血液学分会副主委、国际血栓与止血学会教育委员会委员、湖北省医学会血液病分会主委。担任本专业国际刊物 *Thrombosis Research*、*Thrombosis and Haemostasis* 副主编,《临床内科杂志》《临床急诊杂志》主编,《中华血液学杂志》《临床血液学杂志》《中国医院管理》副主编,《中华医院管理杂志》编委等。从事血液病医疗工作 30 余年,主持临床一线工作。在各种疑难血液病的临床诊治方面具有丰富经验,特别是对出凝血疾病如难治免疫性血小板减少症、易栓症,恶性血液疾病如多发性骨髓瘤等具有较深造诣。

[摘要] 多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞克隆性增殖的恶性疾病。静脉血栓栓塞症(VTE)是 MM 常见的并发症之一,关键在于预防、早期诊断和治疗,但我国一直以来缺乏更进一步规范 MM 相关 VTE 防治的共识。结合国内外研究和指南,中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组和血栓与止血学组共同制定了《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)》。为更好地指导临床实践,文章拟对该共识的诊断部分、风险评估部分、分层预防部分(包括肾功能不全和血小板减少患者)和治疗部分进行解读。

[关键词] 多发性骨髓瘤;静脉血栓栓塞症;预防;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.001

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A

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

TANG Liang HU Yu

(Department of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical Collage, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: HU Yu, E-mail: dr_huyu@126.com

Abstract Multiple myeloma (MM) is a malignant disease characterized by the clonal proliferation of plasma cells. Venous thromboembolism (VTE) is one of the common complications of MM, and the key is prevention, early diagnosis, and early treatment. However, there has been a lack of relevant consensus on further standardizing the prevention and treatment of MM-related VTE in China. Combined with domestic and foreign research and guidelines, the Plasma Cell Disease Group and the Thrombosis and Hemostasis Group of the Hematology Branch of the Chinese Medical Association jointly formulated the "Expert Consensus on the Prevention and Treatment of Multiple Myeloma-related Venous Thromboembolism in China (2022 edition)". To better guide clinical practice,

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科(武汉,430022)

通信作者:胡豫,E-mail:dr_huyu@126.com

this paper intends to interpret the diagnostic part, the risk assessment part, the stratified prevention part (including patients with renal insufficiency and thrombocytopenia), and the treatment part of this consensus.

Key words multiple myeloma; venous thromboembolism; prevention; treatment

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞克隆性增殖的恶性疾病。静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是 MM 常见的并发症之一,不仅影响患者的生活质量,还会限制 MM 的后续治疗。MM 相关 VTE 主要包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE),其发生率升高与患者高龄、高免疫球蛋白血症、免疫调节剂(immunomodulatory drugs, IMiDs)(如沙利度胺、来那度胺)联合糖皮质激素等诸多因素有关。目前国内对 MM 相关 VTE 的预防和治疗仍缺乏统一的临床规范。因此,中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组和血栓与止血学组共同制定了《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)》(以下简称“共识”)[1],旨在进一步规范国内 MM 的治疗和降低患者 VTE 风险。本文将针对共识中重要的部分作详细解读。

1 MM 相关 VTE 的诊断

Wells 评分系统是一个简便的临床评估模型,包括危险因素、临床症状和体征以及病史等方面内容,因此评分结果能快速获取。在明确 MM 诊断的基础上,对于疑似 VTE 患者,共识建议先采用安全、有效且无创的 Wells 评分系统评估 DVT、PE 的临床可能性高低,避免开展不必要的检查和治疗,以节省医疗资源和减少患者风险。Wells 评分结果为“临床不可能”(DVT Wells 评分总分 ≤ 2 分,PE Wells 评分总分 ≤ 4 分)且 D-二聚体检测正常有助于排除绝大部分疑似 DVT 或 PE 的患者[2-3]。对于 DVT Wells 评分总分 > 2 分或 PE Wells 评分总分 > 4 分的患者,则需要结合 D-二聚体定量分析和超声检查或增强 CT、MRI 等进行综合评价。

2 MM 相关 VTE 的风险因素

静脉血栓形成是多因素的,共识列举了 MM 相关 VTE 的常见风险因素,包括患者因素、疾病相关因素和治疗相关因素。其中,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)也是普通人群 VTE 的常见危险因素;M 蛋白的过度产生使 MM 患者血液黏度升高是该病高凝的特点[4]。

治疗相关因素是 MM 血栓形成风险的关键组成部分。共识总结了目前 MM 常见治疗药物的 VTE 相关风险,不同抗骨髓瘤药物和化疗方案对 VTE 风险的影响不同。IMiDs 联合其他药物(糖皮质激素或萘环类为主的多药化疗)显著增加了

MM 相关 VTE 的发生率;而单用 IMiDs、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。达雷妥尤单抗单药或与其他药物联合应用时也不增加 VTE 的风险。此外,在 MM 患者中,常被用于治疗恶性肿瘤相关贫血的促红细胞生成素的使用与 VTE 风险增加有关[5]。

3 MM 相关 VTE 的风险分层和预防策略

3.1 风险分层

风险分层对于预测 MM 患者静脉血栓形成至关重要,有助于早期识别出能从抗凝治疗中获益的患者,从而指导临床医生根据风险分层结果对患者采用恰当的药物预防策略。共识在综合相关研究、国外指南和中国 MM 患者临床特征的基础上,参考 SAVED 评分[6]和 IMPEDE 评分[7],初次拟定了中国 MM 患者 VTE 风险分层系统。考虑到 MM 患者 VTE 风险因素的复杂性,该风险分层系统结合了患者因素、疾病因素以及治疗因素,用于开始 VTE 预防时,不区分新诊断 MM 和复发和(或)难治性 MM。

3.2 分层预防策略

风险评估低于 6 分的 MM 患者,不建议药物预防,以免增加患者出血风险;阿司匹林可选择性抑制血小板血栓素的合成,在低危组(6~8 分)是一种有效的预防药物,尽管目前缺乏可靠的数据支持剂量选择,共识推荐剂量为 100 mg/d[8];高危组(9~12 分),推荐合适剂量的华法林,需要监测凝血酶原时间国际标准化比值(INR)并维持其在 2.0~3.0,以保证能最大限度地减少出血和最大限度地提高抗凝作用[8-9];此外,高危组也推荐预防剂量低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)或直接口服抗凝剂(direct oral anticoagulants, DOAC)[8,10],如依诺肝素 40 mg/d 或利伐沙班 10 mg/d;极高危组(≥ 13 分),推荐治疗剂量 LMWH 或 DOAC[8,10],如依诺肝素 1 mg/kg 每日 2 次或利伐沙班 20 mg/d。由于 LMWH 的给药方法是皮下注射,使用 LMWH 预防 VTE 患者的依从性需要仔细评估。利伐沙班是凝血因子 Xa 的抑制剂,在标准剂量下不需要血液监测,但需要注意骨髓瘤治疗时的多药相互作用问题。利伐沙班与细胞色素 P450 酶(CYP)抑制剂和 P 糖蛋白(P-gp)抑制剂联合应用时会增加血药浓度,使用时应酌情减量[11]。

3.3 出血风险评估

共识强调 MM 相关 VTE 后续的动态监测需

要综合评价原发病治疗效果、后续治疗方案的选择、并发症和出血风险等因素。MM患者VTE风险与出血风险并存。共识建议出血风险的评估应伴随整个血栓预防过程,医生可借助MM出血风险评估表在入院时识别有出血风险的患者,以决定是否使用药物或机械预防。合并高龄、肝功能或肾功能不全、既往出血史、血小板减少等出血危险因素的患者,在血栓预防时更应考虑出血风险。没有抗凝或抗血小板药物的禁忌,建议选择单用药物预防,或者药物预防联合机械预防;出血风险低危的MM患者不推荐单独应用机械预防^[12];当存在高出血风险或药物预防的禁忌时,尽量避免高VTE风险的MM治疗方案(如IMiDs、多药化疗及大剂量糖皮质激素为主的药物治疗),或者考虑机械预防。

3.4 肾功能不全和血小板减少患者的预防

MM患者肾功能不全主要由单克隆轻链对肾脏的毒性作用以及其他因素(如脱水、高钙血症、高尿酸血症、肾毒性药物的使用、肾脏淀粉样变性、高黏滞综合征以及骨髓瘤细胞浸润等)引起^[13]。肾功能不全患者可选用华法林,需要监测INR并进行剂量调整。阿司匹林可能加重肾脏损害,故肾功能不全患者慎用^[14]。LMWH可选择性抗Xa活性,部分经肾脏排泄。严重肾功能不全(肾小球滤过率 $<30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$)的MM患者药物清除率低,可予以减量的LMWH预防VTE^[15]。严重肾功能不全患者使用LMWH预防血栓时,建议在有条件的医疗机构定期监测抗Xa活性^[16],因其结果能可靠地反映体内LMWH的含量,以便平衡血栓与出血风险。对于严重肾功能损伤的患者,不推荐使用利伐沙班^[12],因其药代动力学受肾功能降低和蛋白尿的影响,同时还易受P-糖蛋白抑制剂和诱导剂(包括通常用于治疗肾脏疾病合并症的药物)的影响^[17]。定期监测MM患者肾功能可协助调整VTE药物预防策略。MM患者血小板减少与疾病本身或硼替佐米^[18]等治疗药物有关。对于血小板减少的MM患者,当血小板计数 $>50\times 10^9/\text{L}$,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;当血小板计数 $<50\times 10^9/\text{L}$,共识建议综合评估出血和VTE的风险后结合患者意愿制定个体化抗凝策略^[15]。

3.5 预防的疗程

VTE通常在MM患者开始治疗后6个月内发生,因此MM相关VTE预防至少6个月。6个月后可综合原发病的治疗效果、治疗方案的改变、并发症、出血风险及个人意愿等进行调整。当高VTE风险的治疗相关因素持续存在时,共识建议持续VTE药物预防。对于MM原发病获得完全缓解或严格意义的完全缓解的患者,可根据巩固或

维持治疗阶段方案决定是否继续VTE药物预防。

4 MM相关VTE的治疗

MM相关VTE的治疗建议参考肿瘤相关VTE的处理。抗凝治疗^[12]、置入静脉滤器和取栓或溶栓治疗供个体化选择。MM处于活动期时可延长抗凝治疗时间;MM相关VTE复发的患者推荐长期抗凝治疗。共识建议进行MM相关VTE抗凝治疗的同时谨慎使用或减量使用有明显促血栓风险的药物组合。

MM患者容易发生VTE,且其发病机制十分复杂,目前尚未完全明确。该共识强调了MM患者VTE风险和出血风险的评估,为我国医务人员提供了MM相关VTE防治的决策依据。进行VTE预防能有效减轻医疗经济负担,但目前我国MM患者采取了VTE预防措施的比例仍较低,需要进一步提高医务人员对VTE风险的认识和改善MM相关VTE患者的生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.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)[J].中华血液学杂志,2022,43(9):726-731.
- [2] Geersing GJ, Zuithoff NP, Kearon C, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis[J]. BMJ, 2014, 348: g1340.
- [3] Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study[J]. BMJ, 2012, 345: e6564.
- [4] Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias[J]. Semin Thromb Hemost, 2003, 29(5): 467-471.
- [5] Horváth-Puhó E, Suttorp MM, Frederiksen H, et al. Erythropoiesis-stimulating agents and cardiovascular events in patients with myelodysplastic syndrome and multiple myeloma [J]. Clin Epidemiol, 2018, 10: 1371-1380.
- [6] 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.
- [7] Sanfilippo KM, Luo SH, 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.
- [8] 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.

- [9] Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis [J]. *Med J Aust*, 2004, 181(9): 492-497.
- [10] Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E. Multiple myeloma and thrombosis: prophylaxis and risk prediction tools [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1): 191.
- [11] Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, et al. Select drug-drug interactions with direct oral anticoagulants: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(11): 1341-1350.
- [12] Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN guidelines insights: cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2. 2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(11): 1289-1303.
- [13] Dimopoulos MA, Kastiritis E, Rosinol L, et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2008, 22(8): 1485-1493.
- [14] Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(25): 1801-1808.
- [15] Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(10): e452-e466.
- [16] Susen S, Tacquard CA, Godon A, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 364.
- [17] Derebail VK, Rheault MN, Kerlin BA. Role of direct oral anticoagulants in patients with kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2020, 97(4): 664-675.
- [18] Lonial S, Waller EK, Richardson PG, et al. Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2005, 106(12): 3777-3784.

(收稿日期: 2023-05-29)

作者署名规范

作者是指对医学论文做出了实质性贡献的人(包括自然人、法人或组织)。作者必须同时满足国际医学杂志编辑委员会规定的以下 4 条标准:①参与选题和设计,或参与资料的分析与解释者。②起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。③能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。④除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责者。未同时满足全部 4 条标准的人应该被志(致)谢,而且只能被(志)致谢。

通信作者:指课题的负责人,承担课题的经费、设计;对选题的先进性、首创性、实验设计和方法的合理性、结论的可信性、严谨性等负首要责任;在投稿、同行评议及出版过程中主要负责与期刊联系的人。对多中心或多学科协作研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。一般情况下,增加的通信作者应是合作研究的不同研究机构或不同研究小组的学术负责人。

集体作者:指一些多作者组成的大型团队将作者署名为团队名称,或署以团队名称加上各个作者的姓名。如:多中心研究、临床随机对照研究、指南、共识等。一般署名集体名称外,还应著录项目责任作者、通信作者和执笔者或协调者。

作者排序原则上以贡献大小为先后排序,由论文署名作者在投稿前共同商定,投稿后原则上不得变更。确需改动时,必须出示该论文产出单位证明、所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明,以及所有作者贡献声明。