



## การป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมาที่ได้รับยาปรับภูมิคุ้มกัน

ทักษิณ จันทรสิงห์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม กรุงเทพมหานคร

ติดต่อผู้พิมพ์: thaksin.jan@siam.edu

### บทคัดย่อ

โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ และส่งผลต่อการเสียชีวิต ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ ประกอบไปด้วยปัจจัยเสี่ยงส่วนบุคคล ปัจจัยที่สัมพันธ์กับโรค และเกี่ยวข้องกับการรักษา ร่วม เช่น การได้รับยาในกลุ่มปรับภูมิคุ้มกัน ร่วมกับยา dexamethasone ขนาดสูง หรือยาเคมีบำบัด การใช้ยาป้องกันลิ่มเลือดอุดตันขึ้นอยู่กับความเสี่ยง ในกลุ่มเสี่ยงทั่วไป แนะนำยา aspirin ขนาด 81-325 mg วันละครั้ง ส่วนในกลุ่มเสี่ยงสูง คือ LMWH (เช่น enoxaparin ขนาด 40 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง) หรือ warfarin (ปรับขนาดยาให้ได้ INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0) โดยแนะนำให้ใช้ยาป้องกันอย่างน้อย 4-6 เดือน หรือตลอดระยะเวลาที่ได้รับยาปรับภูมิคุ้มกัน และควรประเมินความเสี่ยงของลิ่มเลือดอุดตันและความเสี่ยงของการเลือดออกอย่างสม่ำเสมอ

**คำสำคัญ:** การป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน, ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ, มะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา, ยาปรับภูมิคุ้มกัน

# THROMBOPROPHYLAXIS IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS RECEIVING IMMUNOMODULATORY DRUGS

Thaksin Jansing

Faculty of Pharmacy, Siam University, Bangkok

Corresponding author: thaksin.jan@siam.edu

## ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) has been associated with an increase in the risk of venous thromboembolism (VTE) and death. Several risk factors of VTE include patients, diseases, and treatments such as patients receiving immunomodulatory drugs (IMiDs) in combination with high doses of dexamethasone or chemotherapy. The thromboprophylaxis protocols depend on risk stratifications. Patients with a standard risk of VTE are given 81-325 mg of aspirin daily. However, patients who are at higher risk are given a daily dose of low-molecular-weight heparins/LMWH (enoxaparin 40 mg), subcutaneously or dose-adjusted warfarin that has a target INR of 2.0-3.0. Medication is given for a minimum of 4-6 months or it can be given in combination with IMiDs during treatment for MM. Importantly, risk assessment for VTE and bleeding should be regularly monitored.

**Keywords:** thromboprophylaxis, venous thromboembolism, multiple myeloma, immunomodulatory drugs

Received: 2 December 2019; Revised: 23 January 2020; Accepted: 6 February 2020

## บทนำ

โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีไมเอลโมา (multiple myeloma, MM) มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสียหายในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism, VTE) และส่งผลต่อการเสียชีวิต ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการพบ VTE ในผู้ป่วย MM คือ การได้รับยาในกลุ่มปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory drugs, IMiDs) ร่วมกับยา dexamethasone ขนาดสูง (อย่างน้อย 480 มิลลิกรัม/เดือน) หรือยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ผู้ป่วย MM ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด VTE ควรได้รับยาป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน (thromboprophylaxis) อย่างเหมาะสม เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นตามมา โดยในบทความนี้กล่าวถึงแนวทางการใช้ยาป้องกัน VTE ในกลุ่มผู้ป่วย MM ที่ได้รับ IMiDs เป็นหลัก

## โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีไมเอลโมา

โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีไมเอลโมา (multiple myeloma, MM) เป็นมะเร็งของพลาสมาเซลล์ (plasma cell) ซึ่งเป็นเซลล์ที่พัฒนามาจากเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ ในสายของเซลล์พลาสมา ช่วงระยะปลาย มีคุณสมบัติในการสร้างภูมิคุ้มกันที่เรียกว่าอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) เซลล์มะเร็งจะมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนโดยอยู่นอกอานาจควบคุมและกระจายในไขกระดูก ทำให้เกิดภาวะไขกระดูกล้มเหลว เกิดอาการซีด มีการทำลายกระดูกมากขึ้นจนเกิดอาการปวดกระดูก กระดูกหักง่าย นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการสร้าง monoclonal protein (M-protein) มากขึ้นผิดปกติ อันนำไปสู่ภาวะเลือดมีความหนืดเพิ่มขึ้น (hyperviscosity) เกิดการติดเชื้อง่ายเนื่องจากเกิดภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง และเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ไตจากการที่สร้าง light chain จำนวนมากมาเกาะที่ไต<sup>1</sup>

โรค MM พบประมาณร้อยละ 1.8 ของมะเร็งทั้งหมด พบร้อยละ 17 ของมะเร็งในระบบเม็ดโลหิต อายุเฉลี่ยของการวินิจฉัยโรคอยู่ที่ 69 ปี<sup>2</sup> ในประเทศไทยพบ

ประมาณ 0.4-0.9 รายต่อประชากรแสนคน<sup>3</sup> ในปัจจุบัน อัตราการรอดชีวิตจาก MM เพิ่มมากขึ้นตามลำดับ ตั้งแต่มีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดชนิดที่ใช้เซลล์ของตนเอง (autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT) และเริ่มมีการใช้ยากลับใหม่ (novel agents)<sup>3</sup> โดยอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival, OS) ที่เวลา 5 ปี เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 25 ในช่วงปี พ.ศ. 2518-2522 เป็นร้อยละ 50 ในปี พ.ศ. 2561<sup>4</sup>

ยาในกลุ่ม novel agents ได้แก่ 1) ยาปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory drugs, IMiDs) เช่น thalidomide, lenalidomide และ pomalidomide 2) proteasome inhibitors (PIs) เช่น bortezomib, carfilzomib และ ixazomib 3) monoclonal antibodies (mAbs) เช่น daratumumab (anti-CD38) และ elotuzumab (anti-SLAMF7) และ 4) histone deacetylase inhibitor (HDACi) เช่น panobinostat<sup>5,6</sup> ถึงแม้ว่ายา novel agents ช่วยให้ผู้ป่วย MM ตอบสนองต่อการรักษามากขึ้น ระยะเวลารอดชีวิตโดยโรคไม่กลับมาเป็นซ้ำ (progression-free survival) และ OS มากขึ้น<sup>7</sup> แต่ในขณะเดียวกันผู้ป่วยอาจพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events, AEs) ซึ่งบางรายอาจรุนแรงถึงแก่ชีวิต เช่น VTE ดังนั้น การทราบ AEs ที่สำคัญของยาแต่ละชนิดเพื่อหาแนวทางป้องกัน อาจเป็นหนทางที่ช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวและได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยามากขึ้น<sup>7</sup>

## ขั้นตอนการรักษา MM

การรักษา MM โดยทั่วไปแบ่งเป็น 3 ช่วง ได้แก่ 1) induction therapy เป็นการรักษาก่อน ASCT สูตรยา induction โดยทั่วไปประกอบไปด้วยยา 2-3 ชนิด โดยมี novel agents อย่างน้อย 1 ชนิด ให้ยาทั้งหมดประมาณ 3-4 รอบ แต่ไม่เกิน 4-6 รอบ หากไม่ตอบสนองต่อการรักษา แนะนำให้เปลี่ยนสูตรยาจนกระทั่งได้การตอบสนองอย่างน้อย very good partial response (VGPR) ก่อนปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด<sup>1</sup> 2) ASCT ทำภายหลัง

induction therapy โดยผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ของการทำ ASCT (transplant candidate) ได้แก่ อายุไม่เกิน 65 ปี มีสมรรถภาพร่างกายดี (ECOG น้อยกว่า 2) และมีสมรรถนะของอวัยวะต่าง ๆ ดี<sup>1</sup> และ 3) การรักษาเพื่อการดำรงสภาวะการตอบสนอง (maintenance therapy) ใช้ในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองภายหลัง ASCT น้อยกว่า VGPR ให้ยาต่อเนื่องจนกระทั่งโรคกำเริบ หรือผู้ป่วยไม่ทนต่อผลข้างเคียงจากยา<sup>1</sup> สำหรับการให้ยาในช่วงเวลาสั้น ๆ หลังการทำ ASCT เรียกว่า consolidation

ยาในกลุ่ม IMiDs ที่อยู่ในรายการยาแนะนำ (preferred regimens) และยาทางเลือก (other

recommended regimens) สำหรับผู้ป่วย MM ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (newly diagnosed MM, NDMM)<sup>2</sup> และกลุ่มที่โรคกลับมาเป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษา (relapsed/refractory MM, RRMM)<sup>2</sup> แสดงดังตารางที่ 1 (โดยจะแสดงเฉพาะสูตรยาที่มี IMiDs เป็นองค์ประกอบเท่านั้น เป็นสูตรยาที่อยู่ใน category 1 ที่มีหลักฐานอ้างอิงมีความน่าเชื่อถือในระดับสูง (high-level evidence) และคณะกรรมการให้ฉันทามติตรงกัน (uniform consensus) ว่ารายการยาดังกล่าวมีความเหมาะสม)

**ตารางที่ 1** ยาที่ใช้ใน NDMM และ RRMM (แสดงเฉพาะรายการยา category 1 และมี IMiDs เป็นองค์ประกอบ)<sup>2</sup>

รายการยาในผู้ป่วย NDMM		รายการยาในผู้ป่วย RRMM
เข้าเกณฑ์การ ASCT*	ไม่เข้าเกณฑ์ ASCT	
<b>ยา induction</b>		
รายการยาแนะนำ	รายการยาแนะนำ	รายการยาแนะนำ
Bortezomib/ lenalidomide/ dexamethasone	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bortezomib/ lenalidomide/ dexamethasone</li> <li>Daratumumab/ lenalidomide/ dexamethasone</li> <li>Lenalidomide/ low-dose dexamethasone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone</li> <li>Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone</li> <li>Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone</li> <li>Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone</li> </ul>
		รายการยาทางเลือก
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Lenalidomide/dexamethasone</li> <li>Pomalidomide/dexamethasone</li> <li>Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone</li> </ul>
<b>ยา maintenance</b>		
รายการยาแนะนำ	รายการยาแนะนำ	
Lenalidomide	Lenalidomide	

ASCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation; Cat 1, NCCN category 1; IMiDs, immunomodulatory drugs; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NDMM, newly diagnosed multiple myeloma. RRMM, relapsed/refractory multiple myeloma.

NCCN category 1 หมายถึง หลักฐานอ้างอิงมีความน่าเชื่อถือในระดับสูง (high-level evidence) และคณะกรรมการให้ฉันทามติตรงกัน (uniform consensus) ว่ารายการยาดังกล่าวมีความเหมาะสม

\*ASCT ทำภายหลังการได้รับ induction therapy เสร็จสิ้น โดยผู้ที่เข้าเกณฑ์การทำ ASCT คือ อายุไม่เกิน 65 ปี มีสมรรถภาพร่างกายดี (ECOG น้อยกว่า 2) และมีสมรรถนะของอวัยวะต่าง ๆ ดี<sup>1</sup>

ยา IMiDs ที่มีข้อบ่งใช้ใน NDMM ได้แก่ thalidomide (ใช้ใน induction therapy) และ lenalidomide (ใช้ได้ทั้ง induction therapy และ maintenance) ส่วน RRMM ได้แก่ lenalidomide และ pomalidomide<sup>8,9</sup> กลไกหลักในการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม IMiDs คือ ปรับระบบภูมิคุ้มกัน ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดมาเลี้ยงเซลล์มะเร็ง (angiogenesis) และยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง (anti-proliferation) ยา thalidomide เป็นยาชนิดแรกในกลุ่ม IMiDs ยา lenalidomide และ pomalidomide เป็นอนุพันธ์ของ thalidomide ซึ่งมีความแรง (potency) ในการออกฤทธิ์มากขึ้น ยา lenalidomide ส่วนใหญ่ขับออกทางปัสสาวะ ในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง ดังนั้นจึงควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีไตบกพร่อง ในขณะที่ยา pomalidomide ส่วนใหญ่เมแทบอลิซึมผ่านตับ ควรระมัดระวังอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) หากใช้ร่วมกับยาอื่น<sup>8,9</sup> คุณสมบัติของยากลุ่ม IMiDs แสดงดังตารางที่ 2

### VTE ในผู้ป่วย MM

VTE หมายถึง ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา (deep vein thrombosis) ซึ่งอาจมีผลเสียตามมา โดยเฉพาะเมื่อมีภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดที่ปอด (pulmonary embolism) ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต<sup>10,11</sup> พยาธิกำเนิดของ VTE ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง แบ่งตาม Virchow's triad ได้แก่ 1) การไหลเวียนโลหิตช้าลง (venous stasis) 2) มีการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ (hypercoagulable state) และ 3) เกิดภัยอันตรายต่อผนังหลอดเลือด (endothelial injury)<sup>10</sup> การเกิดหลอดเลือดอุดตันที่สัมพันธ์กับโรคมะเร็ง (cancer-associated thrombosis) พบเป็นเหตุของการเสียชีวิตเป็นอันดับสองรองจากโรคมะเร็งของผู้ป่วย<sup>11-13</sup> ในผู้ป่วย MM พบ VTE ประมาณร้อยละ 10<sup>13</sup> ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเสียชีวิตภายใน 2 ปี หลังการวินิจฉัยโรค<sup>14</sup>

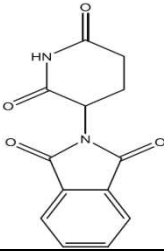
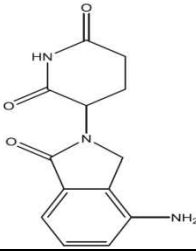
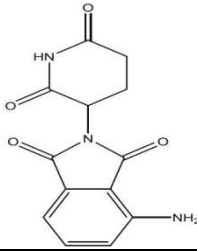
### พยาธิกำเนิดของ VTE ในผู้ป่วย MM

พยาธิกำเนิดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลายองค์ประกอบร่วมกันที่ส่งผลกระทบต่อสมดุลของกระบวนการสร้างลิ่มเลือด และการยับยั้งการสร้างลิ่มเลือด โดยพบรายงานความเกี่ยวข้องของภาวะ hypercoagulable state ในผู้ป่วย MM ตั้งแต่ในปี พ.ศ. 2513<sup>15,16</sup> โดยโรค MM มีการหลั่งของ M-protein ทำให้เกิดภาวะ hyperviscosity มีการสร้างของ fibrin มากขึ้น ลด protein C และ protein S นอกจากนี้พบว่าเซลล์จากไขกระดูกในชั้นสโตรมาล (bone marrow stromal cells, BMSC) มีการหลั่งไซโตไคน์ (cytokine) ที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการอักเสบ เช่น interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , tumor necrotic factor- $\alpha$  และ vascular endothelial growth factor เป็นต้น อีกทั้งการได้รับยา IMiDs ร่วมกับ dexamethasone หรือยาเคมีบำบัด มีผลเพิ่มการผลิตไซโตไคน์ชนิดต่าง ๆ เช่น factor VIII, von Willebrand factor (vWF) และ fibrinogen ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อ VTE<sup>16</sup>

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยที่ส่งผลต่อ VTE ในผู้ป่วย MM สามารถแบ่งได้เป็น 3 ส่วน คือ ปัจจัยเสี่ยงส่วนบุคคล ปัจจัยที่สัมพันธ์กับโรค MM และการรักษา<sup>13</sup>

นอกจากนี้พบว่ายากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoietin, EPO) อาจมีผลต่อ VTE ในผู้ป่วย MM<sup>13,16,17</sup> (ตารางที่ 3) โดยพบว่าภาวะซีด (anemia) เป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย MM<sup>18</sup> ร้อยละ 50 พบขณะวินิจฉัยโรค และเกือบทั้งหมดเคยมีอาการแสดงของภาวะซีดและได้รับการรักษาโดยการให้เม็ดเลือดแดง (RBC blood transfusion)<sup>19</sup> การให้ยา EPO สามารถเพิ่ม hemoglobin (Hb) และลดอาการที่สัมพันธ์กับภาวะซีด รวมถึงสามารถลดการให้เลือด<sup>20</sup> แต่เป็นที่ทราบกันว่า EPO เพิ่มความเสี่ยงต่อ VTE และมีผลต่อการเสียชีวิต<sup>21</sup> ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งทั่วไปพบว่าการใช้ EPO เพิ่มความเสี่ยง (relative risk, RR) ต่อการเกิด VTE 1.57 เท่าและความ

ตารางที่ 2 คุณสมบัติของยาในกลุ่ม IMiDs<sup>8,9</sup>

	Thalidomide	Lenalidomide	Pomalidomide
โครงสร้าง			
กลไกการออกฤทธิ์	+ คือ ความแรงสัมพัทธ์ (relative potency) ในคะแนนเต็ม 10		
ปรับระบบภูมิคุ้มกัน			
- CD4+/CD8+ co-stimulation	+	++++	+++++
- Tregs suppression	-	+	+
- Th <sub>1</sub> cytokine production	+	++++	+++++
- NK/NKT cell activation	+	++++	+++++
ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่	++++	+++	+++
ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง	+	+++	+++
ข้อบ่งใช้ในโรค MM	2006 (NDMM)	2006 (RRMM), 2015 (NDMM)	2013 (RRMM)
ข้อบ่งใช้ในโรคอื่น ๆ	ENL	MCL, MZL*, FL*, MDS with deletion 5	-
ขนาดยาที่ใช้ต่อวัน (มิลลิกรัม)	50-200	2.5-5	1-4
ค่าครึ่งชีวิตของยา (ชั่วโมง)	5.5-7.3	3-5	7.5-9.5
การปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง	ไม่จำเป็น	ปรับขนาดยาเมื่อ CrCl < 60 ml/min	ปรับขนาดยาเมื่อผู้ป่วย dialysis
การเมแทบอลิซึมของยาที่ตับ	เล็กน้อย	เล็กน้อย	ผ่าน CYP1A2 และ CYP3A4 เป็นหลัก
การขับออกของยา	ร้อยละ 90 ขับออก ทางปัสสาวะ (น้อยกว่า ร้อยละ 4 ขับออกในรูป ไม่เปลี่ยนแปลง)	ร้อยละ 80 ขับออก ทางปัสสาวะในรูปไม่ เปลี่ยนแปลง	ร้อยละ 70 ขับออก ทางปัสสาวะ (น้อยกว่า ร้อยละ 2 ขับออกในรูป ไม่เปลี่ยนแปลง)

CrCl, creatinine clearance; ENL, erythema nodosum leprosum; FL, follicular lymphoma; IMiDs, immunomodulatory drugs; MCL, mantle cell lymphoma; MDS, myelodysplastic syndrome; MM, multiple myeloma; MZL, marginal zone lymphoma; NDMM, newly diagnosed multiple myeloma; NK/NKT, Natural Killer/Natural Killer T cell; RRMM, relapsed/refractory multiple myeloma; Th1, type 1 T helper; Tregs, regulatory T cells.

\*ใช้ร่วมกับยา rituximab

### ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงของ VTE ในผู้ป่วย MM<sup>13</sup>

ปัจจัยส่วนบุคคล (patient-related)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• มีกระดูกหัก หรือมีเหตุอื่นที่ทำให้ผู้ป่วยไม่เคลื่อนไหว (immobility)</li> <li>• มีการติดเชื้อรุนแรง (severe infections)</li> <li>• มีดัชนีมวลกายมากกว่าปกติ (elevated body mass index)</li> <li>• มีโรคร่วม เช่น โรคหัวใจ โรคไตเรื้อรัง โรคเบาหวาน โรคที่มีการอักเสบของระบบทางเดินอาหาร (inflammatory bowel disease) และโรคภูมิคุ้มกันตัวเอง (autoimmune disease)</li> <li>• การผ่าตัดทั่วไป การผ่าตัดที่ได้รับยาระงับความรู้สึกชนิดใดชนิดหนึ่ง หรือการได้รับบาดเจ็บ (trauma)</li> <li>• เคยเป็น VTE มาก่อน หรือเป็นโรคเลือดแข็งตัวผิดปกติที่เกิดจากพันธุกรรม</li> </ul>
ปัจจัยที่สัมพันธ์กับโรค MM (disease-related)	<p>ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin dependent)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ภาวะเลือดมีความหนืดเพิ่มขึ้น (hyperviscosity) ความหนืดของพลาสมามากกว่า 4 centipoise (IgG อย่างน้อย 40 g/L, IgA อย่างน้อย 60 g/L)*</li> <li>• ความบกพร่องของการสร้างสายไฟบริน (fibrin polymerization) และการสลายลิ่มเลือด (fibrinolysis)</li> <li>• สร้างแอนติบอดีต่อต้าน protein C และ S ทำให้ตีต่อการกระตุ้นการทำงานของ protein C (acquired activated protein C (APC) resistance)</li> </ul> <p>ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin independent)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• การเพิ่มขึ้นของ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)</li> <li>• การเพิ่มขึ้นของสารก่อการอักเสบ เช่น IL-6 และ VEGF</li> <li>• เพิ่มการแสดงออกของ tissue factor ที่ผนังหลอดเลือด</li> <li>• การเพิ่มขึ้นของ FVIII, vWF และ fibrinogen</li> <li>• เพิ่มการแสดงออกของ phosphatidylserine ที่ผิวเซลล์</li> <li>• ลดการแสดงออกของ thrombomodulin ทำให้เกิด acquired APC resistance</li> </ul>
ปัจจัยด้านการรักษาร่วม (treatment-related)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ยา IMiDs ได้แก่ thalidomide, lenalidomide หรือ pomalidomide</li> <li>• ยา dexamethasone</li> <li>• ยาเคมีบำบัดหลายขนาน (multiagent chemotherapy)</li> <li>• ยา PIs โดย bortezomib ลดความเสี่ยง แต่ carfilzomib เพิ่มความเสี่ยงต่อ VTE</li> <li>• ยา erythropoietin (EPO)</li> <li>• ใส่สายสวนที่หลอดเลือดดำส่วนกลาง (indwelling central catheters)</li> </ul>

FVIII, factor VIII; IL-6, interleukin-6; IMiDs, immunomodulatory drugs; MM, multiple myeloma; PIs, proteasome inhibitors; VEGF, vascular endothelial growth factor; VTE, venous thromboembolism; vWF, von Willebrand factor.

\*IgM พบไม่บ่อยใน MM เพิ่มความเสี่ยง VTE เมื่อพบ IgM มากกว่า 30 g/L

เสี่ยง (hazard ratio, HR) ต่อการเสียชีวิต 1.10 เท่า<sup>22</sup> การศึกษาของ Knight และคณะ<sup>23</sup> ในผู้ป่วย MM ที่ได้รับ ยา lenalidomide ร่วมกับ dexamethasone ขนาดสูง และ EPO พบ VTE ร้อยละ 23 เทียบกับร้อยละ 5 ในกลุ่มที่ไม่ได้ EPO (odd ratio, OR=3.51 เท่า) และในกลุ่มที่ได้ dexamethasone ขนาดสูง ร่วมกับ EPO พบ VTE ร้อยละ 7 กลุ่มที่ไม่ได้ EPO พบร้อยละ 1 (OR=3.21 เท่า) โดยกลไกของ EPO ที่เพิ่มความเสี่ยงต่อ VTE ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่าไม่สัมพันธ์กับระดับของ Hb ในระหว่างการรักษา<sup>19</sup> การใช้ EPO ควรจำกัดไว้ในรายที่มีประโยชน์มากกว่าโทษ และควรพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ของ VTE ร่วมด้วย<sup>18</sup> อาจใช้ EPO ในกรณีที่ Hb น้อยกว่า 10 g/dL<sup>18</sup> แต่ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่หวังผลการรักษาหายขาด<sup>21</sup> ผู้ป่วย MM ที่ตอบสนองต่อ induction therapy ภาวะ anemia มักดีขึ้น ดังนั้นจึงอาจไม่พิจารณาใช้ EPO ในกรณีผู้ป่วยกำลังได้รับ induction therapy และหวังผลการรักษาหายขาด<sup>24</sup>

การใช้ยา 3 ตัวร่วมกัน (triple regimens) เป็นยามาตรฐานสำหรับผู้ป่วย MM ที่มีสมรรถภาพร่างกายดีและไม่มีโรคร่วม<sup>2</sup> มีโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับ novel agents หลายชนิดร่วมกัน โดยพบว่าการใช้ IMiDs ร่วมกับ bortezomib ลดความเสี่ยง VTE แต่การใช้ร่วมกับ carfilzomib อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด VTE<sup>13,16</sup> โดยยา bortezomib เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม PIs ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ proteasome 26S ตำแหน่ง 20S subunit การใช้ bortezomib เดี่ยว ๆ หรือใช้ร่วมกับยา IMiDs พบ VTE น้อยกว่าร้อยละ 5<sup>25</sup> เนื่องจากยา bortezomib มีผลเพิ่มการแสดงออกของ thrombomodulin ที่ endothelial cell ผ่าน Kruppel-like factor 2 (KLF2) ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ thrombomodulin มีผลกระตุ้นการทำงานของ protein C<sup>26</sup> ในขณะที่ IMiDs มีผลลด thrombomodulin เป็นที่ทราบกันดีว่า protein C และ protein S ทำงานร่วมกันในกระบวนการยับยั้งการแข็งตัว

ของเลือด ดังนั้นการได้รับ IMiDs ร่วมกับ bortezomib จึงช่วยลดอุบัติการณ์ของ VTE

การใช้ carfilzomib เดี่ยว ๆ ในการวิจัยทางคลินิก ระยะที่ 2 (phase 2 clinical trial) พบพิษต่อหัวใจ (cardiotoxicity) ถึงร้อยละ 21<sup>27</sup> ในการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 (ASPORE trial)<sup>28</sup> พบว่ากลุ่มที่ได้รับ lenalidomide ร่วมกับ dexamethasone และ carfilzomib มีรายงาน cardiotoxicity มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ carfilzomib เช่น พบ heart failure ร้อยละ 6.4 เทียบกับ 4.1, ischemic heart disease ร้อยละ 5.9 เทียบกับ 4.6, VTE ร้อยละ 10.2 เทียบกับ 6.4 และ hypertension ร้อยละ 14.3 เทียบกับ 6.9 ตามลำดับ (ในงานวิจัยนี้ผู้ป่วยได้รับยาป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน แต่ไม่ทราบว่ายานชนิดใด)<sup>28</sup> โดยกลไกของ carfilzomib ที่ทำให้เกิด cardiotoxicity ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจเป็นผลมาจากยา carfilzomib ทำให้เกิดพิษต่อหลอดเลือด (vascular toxicity) และทำให้หลอดเลือดหดเกร็ง (vasospasm)<sup>29,30</sup> ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา carfilzomib ร่วมกับ IMiDs ต้องได้รับการประเมินความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดและหัวใจ (cardiovascular (CV) risk) และความเสี่ยงของ VTE<sup>16</sup> มีคำแนะนำให้ใช้ LMWH เพื่อป้องกัน VTE ในผู้ป่วยที่รับยาดังกล่าวร่วมกัน<sup>16</sup>

### อุบัติการณ์ VTE ในผู้ป่วย MM ที่ได้รับ IMiDs

ในอดีต การรักษา MM ด้วยยาเคมีบำบัด พบอุบัติการณ์ VTE เพียงร้อยละ 10<sup>17,31</sup> ภายหลังมีการใช้ยา กลุ่ม IMiDs พบว่ามีอุบัติการณ์ VTE เพิ่มมากขึ้น<sup>16,17</sup> การใช้ thalidomide ร่วมกับ dexamethasone ขนาดสูง (480 มิลลิกรัม/เดือน) ในกลุ่มผู้ป่วย NDMM ใน phase 2 พบ thrombosis ร้อยละ 7-27<sup>32</sup> การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ของ El Accaoui และคณะ ในผู้ป่วย MM ประมาณ 3,300 ราย พบว่าการใช้ thalidomide เดี่ยว ๆ เพิ่มความเสี่ยง (OR) ต่อ VTE ประมาณ 2.6 เท่า และเพิ่มความเสี่ยง (OR) เป็น 8 เท่า เมื่อใช้ร่วมกับ dexamethasone ขนาดสูง<sup>33</sup> ยา IMiDs ใน



รู้ถัดมาทั้ง lenalidomide และ pomalidomide พบรายงาน VTE ได้เช่นกัน<sup>16</sup> อย่างไรก็ตามการใช้ยา IMiDs เดี่ยว ๆ พบรายงานอุบัติการณ์ VTE ได้น้อยกว่าการใช้ร่วมกับ dexamethasone หรือยาเคมีบำบัด<sup>16</sup> (ตารางที่ 4)

การใช้ IMiDs เดี่ยว ๆ พบอุบัติการณ์ VTE ได้ต่ำเนื่องจากไม่ก่อให้เกิด endothelial damage แต่หากได้รับยาร่วมกับ corticosteroids หรือยาเคมีบำบัด จะส่งผลดังกล่าวและเพิ่มความเสี่ยงต่อ VTE<sup>13,34,35</sup> การศึกษาของ Rajkumar และคณะ<sup>36</sup> ทำการศึกษาแบบ open-label ในกลุ่มผู้ป่วย NDMM จำนวน 445 คน โดยจะถูกสุ่มให้ได้รับ R+highD (lenalidomide ขนาด 25 mg ในวันที่ 1-21 ร่วมกับ dexamethasone ขนาด 40 mg ในวันที่ 1-4, 9-12 และ 17-20 ของการให้ยาทุก 28 วัน, ขนาดยารวม 480 มิลลิกรัม/เดือน) หรือ R+lowD (lenalidomide เช่นเดียวกับกลุ่มแรก แต่จะได้รับ dexamethasone ขนาด 40 mg ในวันที่ 1, 8, 15 และ 22 ของการให้ยาทุก 28 วัน, ขนาดยารวม 160 มิลลิกรัม/เดือน) โดยมีวัตถุประสงค์หลักของงานวิจัยเพื่อศึกษาอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (objective response rate, ORR) ภายหลังจากได้รับยาครบ 4 รอบ พบว่ากลุ่ม R+highD ได้ ORR ร้อยละ 79 มากกว่ากลุ่ม R+lowD ที่ได้ ORR ร้อยละ 68 (OR=1.75, 80% CI 1.30-2.32;  $p=0.008$ ) อย่างไรก็ตามที่ 1 ปี กลุ่ม R+highD ได้ OS น้อยกว่ากลุ่ม R+lowD (ร้อยละ 87 และ 96 ตามลำดับ;  $p=0.0002$ ) พบรายงานการเกิด VTE ในกลุ่ม R+highD มากกว่า R+lowD โดยคิดเป็นร้อยละ 26 และ 12 ตามลำดับ ( $p=0.0003$ ) และพบว่า VTE ที่เกิดเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ร้อยละ 9 และร้อยละ 2 ตามลำดับ โดยในการศึกษานี้กลุ่มตัวอย่างยังไม่ได้รับยาป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน เนื่องจากคัดกลุ่มตัวอย่างเข้างานวิจัย ก่อนมีแนวทางการใช้ยาป้องกัน

ดังนั้นการได้รับ IMiDs ร่วมกับ dexamethasone ขนาดสูง (480 มิลลิกรัม/เดือน) จึงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของ VTE ในผู้ป่วย MM และภายหลังการได้รับยาป้องกันพบอุบัติการณ์ของ VTE ลดลง (ตารางที่ 4) นอกจากนี้

พบว่าการให้สูตรยามาตรฐานของ pomalidomide มักได้ร่วมกับ dexamethasone ขนาดต่ำ (ขนาด 40 mg ในวันที่ 1, 8, 15 และ 22 ของการให้ยาทุก 28 วัน, ขนาดยา รวม 160 มิลลิกรัม/เดือน)<sup>37</sup> ร่วมกับการใช้ aspirin ขนาด 81-325 มิลลิกรัม วันละครั้ง พบอุบัติการณ์การเกิด VTE ได้น้อยกว่าร้อยละ 5<sup>38-40</sup>

### แนวทางการใช้ยาป้องกัน VTE ในผู้ป่วย MM ที่ได้รับ IMiDs

แนวทางเวชปฏิบัติสากลสำหรับการใช้ยาป้องกัน VTE (thromboprophylaxis) ในผู้ป่วย MM ที่ได้รับ IMiDs เริ่มมีใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 จากแนวทางของ International Myeloma Working Group (IMWG)<sup>17</sup> หลังจากนั้นจึงมีแนวทางอื่น ๆ ปี พ.ศ. 2554 ของ European Society for Medical Oncology (ESMO)<sup>41</sup>, ปี พ.ศ. 2556 ของ International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC)<sup>42</sup>, ปี พ.ศ. 2561 ของ American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>43</sup> และแนวทางล่าสุดในปี พ.ศ. 2562 ของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>9</sup> ซึ่งข้อมูลส่วนใหญ่อ้างอิงตามแนวทางของ IMWG<sup>17</sup> สำหรับแนวทางของประเทศไทย<sup>1</sup> ได้อ้างอิงตาม IMWG<sup>17</sup> เช่นกัน ดังนั้นในบทความนี้จึงอ้างอิงตามแนวทางของ IMWG เป็นหลัก

#### การใช้ยาตามแนวทางของ IMWG

แนะนำให้ใช้ยาป้องกัน VTE ในผู้ป่วย MM ที่ได้รับยา IMiDs และมีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย (ตารางที่ 5)<sup>1,11,17</sup> แบ่งแนวทางการใช้ยาป้องกันออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

1) กลุ่มเสี่ยงทั่วไป (standard risk) หมายถึงผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงส่วนบุคคลหรือมี 1 ข้อ เช่น โรคอ้วน เคยเป็น VTE มาก่อน ใส่ central venous catheter หรือ pacemaker แนะนำให้ใช้ยาป้องกันเป็น aspirin ขนาด 81-325 mg วันละครั้ง

2) กลุ่มเสี่ยงสูง (high risk) หมายถึง การมีปัจจัยเสี่ยงส่วนบุคคล เช่น มีโรคร่วม (เป็นโรคหัวใจ โรคไตเรื้อรัง

โรคเบาหวาน การติดเชื้อเฉียบพลัน หรือการไม่เคลื่อนไหว) ได้รับการผ่าตัด (การผ่าตัดทั่วไป การผ่าตัดและได้รับยา ระวังความรู้สึกชนิดใดชนิดหนึ่ง หรือการได้รับบาดเจ็บ) ได้รับยา EPO มีโรคประจำตัวเกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของ เลือดผิดปกติ หรือมีปัจจัยเสี่ยงเกี่ยวข้องกับโรค เช่น พบ ภาวะ hyperviscosity หากมีปัจจัยเสี่ยงข้างต้น รวมกัน อย่างน้อย 2 ข้อ แนะนำให้ยาป้องกันตามข้อ 3)

3) กลุ่มเสี่ยงสูง (high risk) หมายถึง การได้รับ IMiDs ร่วมกับ dexamethasone ขนาดสูง (อย่างน้อย 480 มิลลิกรัม/เดือน), doxorubicin หรือยาเคมีบำบัด หลายชนิด (โดยไม่จำเป็นต้องมีปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วย) แนะนำให้ใช้ยาป้องกันเป็น LMWH เช่น enoxaparin ขนาด 40 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง (หรือยาอื่นที่

หัดเทียม) หรือ warfarin ปรับขนาดยาให้ได้ INR อยู่ใน ช่วง 2.0-3.0

**ระยะเวลาการใช้จ่ายป้องกัน VTE**

ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าควรให้นานเท่าใด อาจ พิจารณาให้การป้องกัน ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงตลอด ช่วงเวลาที่ได้รับ IMiDs<sup>17</sup> แต่เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่พบ VTE ภายใน 6 เดือนแรก และเกือบทุกรายจะเกิดภายใน 12 เดือนหลังเริ่มต้นการรักษา<sup>1</sup> ดังนั้นอาจพิจารณาให้ยา ป้องกันลิ่มเลือดอุดตันเป็นเวลา 4-6 เดือน การให้ยานาน กว่านี้ ควรพิจารณาปัจจัยเสี่ยงของ VTE ที่จำเพาะกับ ผู้ป่วยแต่ละราย<sup>1</sup> ในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยเกิด VTE ควรพิจารณา หยุดยา IMiDs ชั่วคราว ร่วมกับให้การรักษา VTE ด้วยยา ด้านการแข็งตัวของเลือดในระยะแรก (intensive) ด้วยยา

**ตารางที่ 4** อุบัติการณ์ของ VTE ในผู้ป่วย MM ที่ได้รับ IMiDs<sup>16</sup>

สูตรการรักษา	อุบัติการณ์ VTE (%)	อุบัติการณ์ VTE เมื่อได้ยาป้องกัน (%)*
Thalidomide		
• การใช้เดี่ยว ๆ	2-10	NA
• ใช้ร่วมกับ dexamethasone	2-26	8-25
• ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด**	3-58	3-31
Lenalidomide		
• การใช้เดี่ยว ๆ	0-33	NA
• ใช้ร่วมกับ dexamethasone	8-75	3-14
• ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด**	14	5-9
Pomalidomide		
• การใช้เดี่ยว ๆ	NA	2
• ใช้ร่วมกับ dexamethasone	NA	0-5

IMiDs, immunomodulatory drugs; NA, not available; VTE, venous thromboembolic events.

\*การเลือกใช้จ่ายป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน (thromboprophylaxis) ขึ้นกับระดับความเสี่ยงของ VTE ในแต่ละงานวิจัยมีการใช้จ่ายป้องกันที่ แตกต่างกันได้แก่ aspirin ขนาด 81-325 mg วันละครั้ง, low-molecular-weight heparin (LMWH) ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง, warfarin ขนาดต่ำ (fixed low-dose) 1-1.25 mg วันละครั้ง หรือ warfarin ปรับขนาดยาให้ได้ INR (international normalized ratio) อยู่ใน ช่วง 2.0-3.0

\*\*เช่น melphalan, doxorubicin หรือ cyclophosphamide

ตารางที่ 5 แนวทางการใช้ยาป้องกัน VTE ในผู้ป่วย MM ที่ได้รับยา IMiDs<sup>\*,1,11,17</sup>

ปัจจัยเสี่ยง	การป้องกัน
<p>ส่วนบุคคล</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• โรคอ้วน (มีดัชนีมวลกาย อย่างน้อย 30 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• เคยเป็น VTE มาก่อน</li> <li>• ใส่ central venous catheter หรือ pacemaker</li> </ul>	<p>ไม่มีปัจจัยเสี่ยง หรือมี 1 ข้อ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aspirin ขนาด 81-325 mg วันละครั้ง</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• มีโรคร่วม เช่น โรคหัวใจ โรคไตเรื้อรัง โรคเบาหวาน การติดเชื้อมีเยื่อหุ้มสมอง หรือการไม่เคลื่อนไหว (immobilization)</li> <li>• การผ่าตัด เช่น การผ่าตัดทั่วไป การผ่าตัดและได้รับยา ระบุถึงความรู้สึกรุนแรงใดชนิดหนึ่ง หรือการได้รับบาดเจ็บ (trauma)</li> <li>• ได้รับยา erythropoietin (EPO)</li> <li>• มีโรคเกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ</li> </ul> <p>สัมพันธ์กับโรค MM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ได้รับวินิจฉัยว่าเป็น MM</li> <li>• ภาวะ hyperviscosity</li> </ul>	<p>มีปัจจัยเสี่ยง อย่างน้อย 2 ข้อ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMWH (ตัดเทียบกับยา enoxaparin ขนาด 40 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง)** หรือ</li> <li>• warfarin เป้าหมาย INR 2.0-3.0***</li> </ul>
<p>ยาอื่นที่ได้รับการรักษาร่วม</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dexamethasone ขนาดสูง (อย่างน้อย 480 มิลลิกรัม/เดือน)</li> <li>• doxorubicin</li> <li>• ยาเคมีบำบัดหลายขนาน (multi-agents chemotherapy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMWH (ตัดเทียบกับยา enoxaparin ขนาด 40 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง)** หรือ</li> <li>• warfarin เป้าหมาย INR 2.0-3.0***</li> </ul>

IMiDs, immunomodulatory drugs; INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin; MM, multiple myeloma; VTE, venous thromboembolic events.

\*IMiDs หมายถึง thalidomide, lenalidomide และ pomalidomide<sup>11</sup>

\*\*ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่อง (creatinine clearance น้อยกว่า 30 mL/min) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ LMWH<sup>1,11,17</sup>

\*\*\*ระมัดระวังการใช้ warfarin กับยาที่มีผลเป็นกระตุ้นหรือยับยั้ง CYP2C9, 1A2 และ 3A4<sup>11</sup>

warfarin หรือ LMWH หลังจากนั้นอาจพิจารณากลับมาให้ IMiDs อีกครั้งร่วมกับการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอดระยะเวลา (maintenance) ของการได้รับ IMiDs<sup>1</sup>

รายงานเปรียบเทียบด้านต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis, CEA) ระหว่างการใช้ LMWH กับ aspirin ในผู้ป่วย NDMM ที่ใช้ยาป้องกัน VTE เป็นระยะเวลานาน พบว่าการเปลี่ยนมาใช้ aspirin ภายหลังจากใช้ยา LMWH ไปแล้ว 6 เดือน พบว่าช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นเล็กน้อย และประหยัดค่าใช้จ่ายประมาณ 42,017 บาท (1,245 ยูโร) เมื่อเทียบกับการใช้ LMWH ต่อเนื่อง<sup>44</sup> อย่างไรก็ตามควรรอข้อมูลที่เพียงพอ สำหรับข้อสรุปดังกล่าว<sup>13,44</sup>

#### เภสัชวิทยาของยาที่ใช้ป้องกัน VTE

ระหว่างได้รับยา IMiDs ควรประเมินปัจจัยเสี่ยงของ VTE และความเสียหายของภาวะเลือดออก (bleeding) อย่างสม่ำเสมอ<sup>11</sup> และควรเลือกยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

การใช้ warfarin ควรติดตามค่า INR อย่างสม่ำเสมอในระหว่างใช้ยา (INR 2.0-3.0) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ warfarin ในผู้ป่วยที่ได้รับ IMiDs ร่วมกับยาเคมีบำบัด เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงเกล็ดเลือดต่ำอย่างรุนแรง (severe thrombocytopenia, platelet  $\leq$  50,000/uL)<sup>13,17</sup> รวมถึงการระมัดระวังอันตรกิริยาระหว่างยา หากใช้ร่วมกับยาที่มีผลกระตุ้นหรือยับยั้ง CYP2C9, 1A2 และ 3A4<sup>11</sup> นอกจากนี้การใช้ร่วมกับ dexamethasone อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการ bleeding<sup>11</sup> การใช้ warfarin ขนาดยาต่ำ (low fixed doses) 1-1.25 มิลลิกรัม/วัน ไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ ข้อมูลการใช้ยา warfarin ขนาดต่ำป้องกัน VTE ในผู้ป่วยที่ได้รับ thalidomide ร่วมกับ dexamethasone ขนาดสูง พบรายงาน VTE ถึงร้อยละ 13-31<sup>45-47</sup> สำหรับการใช้ LMWH แนะนำ enoxaparin ขนาด 40 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง (หรือยาอื่นที่ทดเทียบ) ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไต

บกพร่อง (creatinine clearance น้อยกว่า 30 mL/min) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา LMWH<sup>1,11,17</sup> aspirin เป็นยาที่มีประสิทธิภาพ ราคาถูก และบริหารง่าย<sup>11</sup> แต่แนะนำการใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทั่วไปเท่านั้น<sup>1,11,17</sup> ขนาดยาที่แนะนำคือ 81-325 mg วันละครั้ง<sup>1,11,17</sup>

#### งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การใช้ยาป้องกัน VTE ในผู้ป่วย MM ที่ได้รับยา IMiDs ตามแนวทางของ IMWG คำแนะนำส่วนใหญ่มาจากฉันทามติของกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ (expert opinion and consensus)<sup>17</sup> ในปัจจุบันมีข้อมูลวิจัยที่มากขึ้น โดยเฉพาะการใช้ยาป้องกันในกลุ่มเสี่ยงทั่วไป

การศึกษาของ Palumbo และคณะ ในปี พ.ศ. 2554<sup>48</sup> เป็นการศึกษาแบบเปิด ในผู้ป่วย NDMM ที่ได้รับยา thalidomide-based จำนวน 659 ราย (ผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มเสี่ยงทั่วไป) ถูกสุ่มให้ได้รับยาป้องกัน thrombosis ได้แก่ aspirin ขนาด 100 mg วันละครั้ง warfarin ขนาดยาคงที่ 1.25 mg วันละครั้ง และ enoxaparin (LMWH) ขนาด 40 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง วัดผลลัพธ์รวม (composite primary endpoint) โดยดูจากอุบัติการณ์ของ serious thromboembolic events, acute CV events และ sudden deaths ภายใน 6 เดือนแรกของการรักษา ผลการศึกษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับ aspirin พบ composite endpoint ร้อยละ 6.4, warfarin ร้อยละ 8.2 และ LMWH ร้อยละ 5.0 โดย composite endpoint ของ LMWH ไม่แตกต่างกับ aspirin (absolute difference ร้อยละ 1.3;  $p=0.544$ ) และ warfarin (absolute difference ร้อยละ 3.2;  $p=0.183$ ) ยกเว้นในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ ที่ LMWH มีประสิทธิภาพมากกว่า warfarin

การศึกษาของ Larocca และคณะ ในปี พ.ศ. 2555<sup>49</sup> เป็นการศึกษาแบบเปิด ในผู้ป่วย NDMM โดยได้รับ induction therapy ด้วย lenalidomide ร่วมกับ dexamethasone ขนาดต่ำ (ขนาดยารวม 160 มิลลิกรัม/เดือน; 40 mg วันละครั้ง ในวันที่ 1, 8, 15 และ 22) จำนวน 4 รอบ ตามด้วยการทำ ASCT และ

consolidation ด้วยยา lenalidomide, melphalan และ prednisone จำนวน 6 รอบ กลุ่มตัวอย่างจำนวน 342 ราย (ผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มเสี่ยงทั่วไป) ถูกสุ่มให้ได้รับยาป้องกัน VTE เป็น aspirin ขนาด 100 mg วันละครั้ง หรือ enoxaparin (LMWH) ขนาด 40 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง โดยเริ่มให้ยาป้องกันตั้งแต่ induction therapy จนกระทั่งสิ้นสุด consolidation ผลการศึกษา พบว่าผลการป้องกัน VTE นั้นไม่แตกต่างกัน โดยในกลุ่ม aspirin พบ VTE ร้อยละ 2.27 และ LMWH พบร้อยละ 1.20 (absolute difference ร้อยละ 1.07;  $p=0.452$ ) ดังนั้นจากรายงานการศึกษาในข้างต้น อาจพิจารณาให้ aspirin เป็นยาป้องกัน VTE ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงทั่วไป<sup>48,49</sup>

ผู้ป่วย MM มักมีความเสี่ยงสูงต่อการมีเกล็ดเลือดต่ำ เนื่องจากรอยโรคที่มีการแพร่กระจายไปที่ไขกระดูก และผลข้างเคียงจากการได้รับ IMiDs และ/หรือยาเคมีบำบัด อีกทั้งการได้รับยาป้องกัน VTE อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการ bleeding ได้มากขึ้น ผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000/uL มักถูกคัดออกจากงานวิจัยของการใช้ยาป้องกัน VTE<sup>48,49</sup> การปฏิบัติเบื้องต้นในกรณีที่พบเกล็ดเลือดต่ำ คือ หากระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000/uL อาจพิจารณาหยุดใช้ยาป้องกัน VTE ชั่วคราว เปลี่ยนมาใช้ enoxaparin แทน โดยปรับลดขนาดยาลงร้อยละ 50 ของขนาดยาที่แนะนำ ในกรณีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 20,000/uL แนะนำให้หยุดใช้ยาป้องกัน การจะใช้ยาป้องกัน VTE อีกครั้ง เกล็ดเลือดควรกลับมาอยู่ในระดับที่เหมาะสม และควรประเมินความเสี่ยงของ VTE และ bleeding ร่วมด้วยทุกครั้ง<sup>49</sup>

แนวทางการใช้ยาป้องกัน VTE ในผู้ป่วย MM ที่ได้รับยา IMiDs ของ IMWG มีใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551<sup>17</sup> แต่การนำไปใช้ในทางปฏิบัติยังไม่เคร่งครัดเท่าที่ควร ข้อมูลการใช้ยาป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในประเทศฝรั่งเศส (real-life practice) พบว่า ผู้ป่วย MM ในกลุ่มความเสี่ยงสูงซึ่งไม่ได้รับยาป้องกันมีถึงประมาณร้อยละ 15-23 และผู้ป่วยบางรายได้ aspirin เป็นยาป้องกัน ซึ่งเป็นยาป้องกันที่ใช้ใน

กลุ่มความเสี่ยงทั่วไปไม่ใช่กลุ่มความเสี่ยงสูง<sup>50,51</sup> ดังนั้นจึงเป็นประเด็นสำคัญที่บุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยได้รับยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันอย่างเหมาะสม โดยมีการศึกษาของ Sweiss และคณะ ในปี พ.ศ. 2561<sup>52</sup> เปรียบเทียบระหว่างก่อน (traditional) และหลังมีเภสัชกรอยู่ในทีมดูแลผู้ป่วยร่วมกับแพทย์ (collaboration) ที่คลินิกมัยอีโลมา พบว่าเภสัชกรช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา (adherence) ของผู้ป่วย และช่วยลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยา IMiDs ล่าช้า โดย adherence ของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้นภายหลังมีเภสัชกร ได้แก่ ได้รับยา bisphosphonates (ร้อยละ 96 เทียบกับ 68;  $p<0.001$ ) แคลเซียมและวิตามินดี (ร้อยละ 100 เทียบกับ 41;  $p<0.001$ ) ยาป้องกันการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยที่ได้รับยา Pls (ร้อยละ 100 เทียบกับ 58;  $p<0.001$ ) ได้รับยาป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP)* ภายหลัง ASCT (ร้อยละ 100 เทียบกับ 50;  $p<0.001$ ) ได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ (ร้อยละ 76 เทียบกับ 24;  $p<0.001$ ) รวมถึงช่วยให้ผู้ป่วยได้รับยา IMiDs ตรงตามแผนการรักษามากขึ้น (delays ร้อยละ 21 เทียบกับ 85;  $p<0.001$ ) ในส่วนของการได้รับยาป้องกันกลุ่มที่มีเภสัชกร ช่วยให้ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงได้รับยาป้องกันลิ่มเลือดอุดตันทุกราย (ร้อยละ 100 เทียบกับ 83 ตามลำดับ;  $p=0.035$ )

### แนวโน้มการใช้ยาป้องกันในอนาคต

ยาเม็ดต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (direct oral anticoagulants, DOACs) เริ่มนำมาใช้ป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งมากขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยนอก (ambulatory) ที่มีความเสี่ยงสูงต่อ การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (Khorana score อย่างน้อย 2 คะแนน)<sup>43,53,54</sup> ยากลุ่มนี้เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สะดวกในการฉีดยา หรือติดตาม INR เป็นประจำ สำหรับการให้ DOACs ในการป้องกัน VTE ในกลุ่มผู้ป่วย MM ที่ได้รับ IMiDs นั้นมีข้อมูลจำกัด ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ที่มีคุณภาพมากพอใน

การประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา<sup>55</sup> โดยการศึกษาแบบไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (non-comparative study) ของ apixaban พบอุบัติการณ์ของ VTE ประมาณร้อยละ 1.4-3.7<sup>56,57</sup>

### บทสรุป

โรค MM มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยง VTE และส่งผลกระทบต่อเสียชีวิต ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ การได้รับยา IMiDs ร่วมกับ dexamethasone ขนาดสูง (อย่างน้อย 480 มิลลิกรัม/เดือน) หรือยาเคมีบำบัด แนวทางการใช้ยาป้องกันลิ่มเลือดอุดตันของ IMWG แนะนำให้ใช้ aspirin ขนาด 81-325 mg วันละครั้ง สำหรับกลุ่มเสี่ยงทั่วไป สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มเสี่ยงสูง แนะนำให้ใช้ LMWH เช่น enoxaparin ขนาด 40 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง หรือ warfarin ปรับขนาดยาให้ได้ INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 สำหรับระยะเวลาการใช้ยาป้องกันยังไม่ทราบแน่ชัด อาจใช้ยาป้องกันอย่างน้อย 4-6 เดือน หรือตลอดระยะเวลาที่ได้รับยา IMiDs และควรประเมินความเสี่ยงของการลิ่มเลือดอุดตันและความเสี่ยงของการเลือดออกอย่างสม่ำเสมอ

### เอกสารอ้างอิง

1. Navarwong W, Numbenjapon T, editors. Guidelines for diagnosis and treatment of hematologic diseases 3. Bangkok: The Thai Society of Hematology; 2018. (in Thai)
2. National comprehensive cancer network. NCCN guidelines: multiple myeloma. Version 1.2020 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2019 [cited 2019 Oct 10]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf) [Subscription required to view].
3. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1221-7.
4. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) Program [Internet]. Bethesda (MD): SEER; 2019. Cancer stat facts: Myeloma [Internet]. 2018

[cited 2019 Mar 20]. Available from: <http://www.seer.cancer.gov>

5. Tariman JD. Changes in cancer treatment: Mabs, Mibs, Mids, Nabs, and Nibs. *Nurs Clin North Am.* 2017;52:65-81.
6. Durie BGM. Current FDA-approved medications [Internet]. North Hollywood (CA): International Myeloma Foundation; 2019 [cited 2019 Oct 10]. Available from: <https://www.myeloma.org/multiple-myeloma-drugs>
7. Ludwig H, Delforge M, Facon T, Einsele H, Gay F, Moreau P, et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia.* 2018;32(7):1542-60.
8. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia.* 2010;24(1):22-32.
9. Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory drugs in multiple myeloma: mechanisms of action and clinical experience. *Drugs.* 2017;77:505-20.
10. Thai Gynecologic Cancer Society. Venous thromboembolism in gynecologic cancer: recommendation and management [Internet]. Bangkok: The Society; 2014 [cited 2019 Oct 12]. Available from: <http://www.tgcsthai.com/file/2359044553.pdf> (in Thai)
11. National comprehensive cancer network. NCCN guidelines: cancer-associated venous thromboembolic disease. Version 1.2019 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2019 [cited 2019 Oct 10]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vte.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf) [Subscription required to view].
12. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20:e566-81.
13. Swan D, Rocci A, Bradbury C, Thachil J. Venous thromboembolism in multiple myeloma - choice of prophylaxis, role of direct oral anticoagulants and special considerations. *Br J Haematol.* 2018;183:538-56.
14. Schoen MW, Luo S, Gage B, Carson KR, Sanfilippo KM. Association of venous thromboembolism with increased mortality in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl.):A8051.

15. Piazza G. Venous thromboembolism and cancer. *Circulation*. 2013;128(24):2614-8.
16. Li W, Cornell RF, Lenihan D, Slosky D, Jagasia M, Piazza G, et al. Cardiovascular complications of novel multiple myeloma treatments. *Circulation*. 2016;133(9):908-12.
17. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al.; International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008;22(2):414-23.
18. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, 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 Clin Oncol*. 2014;32(6):587-600.
19. Anaissie EJ, Coleman EA, Goodwin JA, Kennedy RL, Lockhart KD, Stewart CB, et al. Prophylactic recombinant erythropoietin therapy and thalidomide are predictors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma: limited effectiveness of thromboprophylaxis. *Cancer*. 2012;118:549-57.
20. Martino M, Oliva E, Console G, Stelitano C, Fujo M, Messina G, et al. Administration of recombinant human erythropoietin alpha before autologous stem cell transplantation reduces transfusion requirement in multiple myeloma patients. *Support Care Cancer*. 2005;13:182-7.
21. National comprehensive cancer network. NCCN guidelines: hematopoietic growth factors. Version 2.2019 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2019 [cited 2019 Oct 10]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/growthfactors.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf) [Subscription required to view].
22. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008;299(8):914-24.
23. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006;354(19):2079-80.
24. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Treatment of complications [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; c2019 [cited 2019 Oct 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-treatment-of-complications> [Subscription required to view].
25. Zangari M, Fink L, Zhan F, Tricot G. 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. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(2):228-36.
26. Nayak L, Shi H, Atkins GB, Lin Z, Schmaier AH, Jain MK. The thromboprotective effect of bortezomib is dependent on the transcription factor Kruppel-like factor 2 (KLF2). *Blood*. 2014;123(24):3828-31.
27. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*. 2013;98(11):1753-61.
28. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-52.
29. Scarabelli T, Gavazzoni M, Chen-Scarabelli C, Sahni G, Saravolatz L, Narula J, et al. Cardiovascular toxicity of carfilzomib on vascular tone, vascular reactivity and endothelial function. *Circulation*. 2014;130 suppl 2:A12193.
30. Scarabelli TM, Chen-Scarabelli C, Gavazzoni M, Sahni G, Saravolatz L, Raddino R, et al. Cardiovascular effects of carfilzomib, a new proteasome inhibitor, on coronary resistencies, vascular tone and vascular reactivity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10 Suppl.):A2143
31. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-22.
32. Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2001;344(25):1951-2.

33. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2007;97(6):1031-6.
34. Li W, Garcia D, Cornell RF, Gailani D, Laubach J, Maglio ME, et al. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: a review. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):980-8.
35. Rosovsky R, Hong F, Tocco D, Connell B, Mitsiades C, Schlossman R, et al. Endothelial stress products and coagulation markers in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: an observational study. *Br J Haematol.* 2013;160:351-8.
36. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, 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.
37. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, Moreau P, Delforge M, Cavo M, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28(8):1573-85.
38. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, Short KD, Dispenzieri A, Kumar S et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia.* 2010;24(11):1934-9.
39. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, 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(12):1826-32.
40. Mikhael J, Rajkumar V, Roy V, Hayman SR, Fonseca R, Detweiler-Short K, et al. Efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma patients despite previous use of lenalidomide. *J Clin Oncol.* 2011;29(15 suppl.):A8067.
41. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 6:vi85-92.
42. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013;11:56-70.
43. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520.
44. Chalayer E, Bourmaud A, Tinquaut F, Chauvin F, Tardy B. Cost-effectiveness analysis of low-molecular-weight heparin versus aspirin thromboprophylaxis in patients newly diagnosed with multiple myeloma. *Thromb Res.* 2016;145:119-25.
45. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):16-9.
46. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghaffar F, Eddlemon P, Jacobson J, 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;126:715-21.
47. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica.* 2004;89(7):826-31.
48. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, 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(8):986-93.
49. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood.* 2012;119(4):933-9.
50. Leleu X, Rodon P, Hulin C, Daley L, Dauriac C, Hacini M, et al. MELISSE, a large multicentric observational study to determine risk factors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with immunomodulatory drugs. *Thromb Haemost.* 2013;110(4):844-51.



51. Palmaro A, Rougé-Bugat ME, Gauthier M, Despas F, Moulis G, Lapeyre-Mestre M. Real-life practices for preventing venous thromboembolism in multiple myeloma patients: a cohort study from the French health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:578-86.
52. Sweiss K, Wirth SM, Sharp L, Park I, Sweiss H, Rondelli D, et al. Collaborative physician-pharmacist-managed multiple myeloma clinic improves guideline adherence and prevents treatment delays. *J Oncol Pract.* 2018;14(11):e674-82.
53. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al; AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):711-9.
54. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):720-8.
55. Sayar Z, Czuprynska J, Patel JP, Benjamin R, Roberts LN, Patel RK, et al. What are the difficulties in conducting randomised controlled trials of thromboprophylaxis in myeloma patients and how can we address these? Lessons from apixaban versus LMWH or aspirin as thromboprophylaxis in newly diagnosed multiple myeloma (TiMM) feasibility clinical trial. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(2):315-22.
56. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L, Orsini-Piocelle F, Tiab M, Auger-Quittet S, et al. Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: myelaxat, a phase 2 pilot study. *Am J Hematol.* 2019;94:635-40.
57. Storrar NPF, Mathur A, Johnson PRE, Roddie PH. Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens. *Br J Haematol.* 2019;185:142-4.