

Veneuze trombose en de behandeling met thalidomide en lenalidomide bij multipel myeloom

Venous thrombosis and treatment with thalidomide or lenalidomide in patients with multiple myeloma

Auteurs M.J.H.A. Kruij, E.J. Libourel, F.W.G. Leebeek en P. Sonneveld

Trefwoorden lenalidomide, multipel myeloom, thalidomide, tromboseprofylaxe, veneuze trombose

Keywords lenalidomide, multiple myeloma, thalidomide, thrombosis prophylaxis, venous thrombosis

Samenvatting

Patiënten met een multipel myeloom ontwikkelen frequent een veneuze trombose. Bij de bestudering van de pathogenese van het verhoogde trombose-risico zijn veranderingen in een of meerdere onderdelen van de trias van Virchow vastgesteld, te weten in de bloedstroom, de samenstelling van het bloed en de vaatwand. Het tromboserisico is met name aanwezig bij het gebruik van thalidomide of lenalidomide. Bij het voorschrijven van thalidomide of lenalidomide dient het trombose-risico afgewogen te worden met daaraan gekoppeld de vraag of en zo ja welke vorm van tromboseprofylaxe geïndiceerd is. Daarnaast lijkt behandeling van multipel myeloom ook verhoogde kans op arteriële trombose te geven.

(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:138-46)

Summary

Patients diagnosed with multiple myeloma frequently develop venous thrombosis. The pathogenesis of this increased risk of venous thrombosis can be found in the trias of Virchow, i.e. blood stream, composition of blood and the vessel wall. The risk of thrombosis is mainly increased in patients treated with thalidomide or lenalidomide. In such patients the question rises if thrombosis prophylaxis is indicated and if so, which medication should be prescribed. Myeloma treatment also seems to increase the risk for arterial thrombosis.

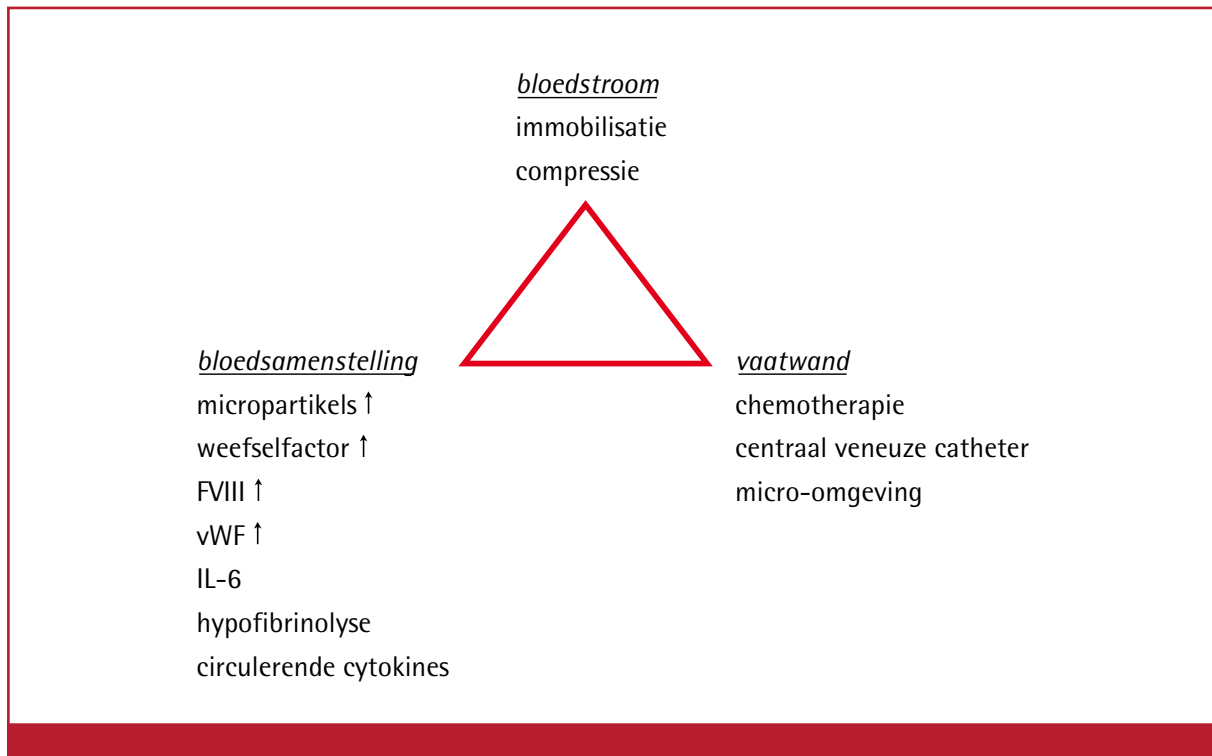
Inleiding

Veneuze trombose is een veel voorkomende ziekte met een toenemende incidentie bij het stijgen van de leeftijd. Oorzaken voor veneuze trombose zijn te vinden in de trias van Virchow. Virchow beschreef het ontstaan van trombose vanuit veranderingen in 3 compartimenten, te weten de bloedstroom, de samenstelling van het bloed en de vaatwand.

De geschatte jaarlijkse incidentie van veneuze trombose bij patiënten met kanker is 0,5% tot meer dan 7%, in de algemene bevolking is dit 0,1%. Algemene factoren die het risico op trombose ver-

hogen zijn gevorderde ziekte, conventionele chemotherapie en immuunmodulatoren in combinatie met chemotherapie.

De pathogenese van veneuze trombose bij patiënten met kanker is complex. Er kunnen veranderingen zijn in 1 of meerdere onderdelen van de trias van Virchow (zie *Figuur 1*, pagina 139). De bloedstroom kan bemoeilijkt zijn door compressie van een tumor of door immobiliteit. De vaatwand kan beschadigd zijn door plaatsing van een centraal veneuze catheter



Figuur 1. Invloeden van multipel myeloom en behandeling op de Trias van Virchow. *FVIII*=factor VIII, *vWF*=vonwillebrandfactor, *IL-6*=interleukine-6.

of door chemotherapie. Van doxorubicine is bekend dat het leidt tot verstoring en apoptose van de endotheelcel, met als gevolg expositie van subendotheliale trombogene componenten, zoals collageen en elastine. Adhesie van trombocyten en trombose kan het gevolg zijn. Tevens is van doxorubicine beschreven dat het afname van het aantal receptoren op het endotheel voor proteïne C veroorzaakt, waardoor de omzetting van proteïne C naar het geactiveerde proteïne C wordt bemoeilijkt. Hierdoor zal er minder remming van stollingsfactoren Va en VIIIa plaatsvinden, met als gevolg meer trombine- en fibrinogeneratie. Ten slotte zijn er ook veranderingen in de samenstelling van het bloed beschreven. Er is een toegenomen activatie van trombine en fibrine door het vrijkomen van procoagulante factoren uit tumorcellen en activatie van endotheelcellen, leukocyten en trombocyten. Daarnaast spelen mogelijk ook micropartikels met weefselfactor aan de oppervlakte een rol. Weefselfactor is een belangrijke initiator van de hemostase en speelt een rol in het ontstaan van veneuze trombose.

Veneuze trombose en multipel myeloom

Multipel myeloom is een ziekte met een verhoogd

risico op trombose. De patiënt dient gewezen te worden op de mogelijke klinische tekenen en symptomen van veneuze trombose ten einde vroegtijdige herkenning te bevorderen. In het algemeen is de incidentie van veneuze trombose bij patiënten met multipel myeloom 3-4%. Factoren van invloed op het tromboserisico zijn te vinden bij de patiënt zelf, bij de ziekte multipel myeloom en bij de behandeling (zie *Tabel 1*).

Patiëntgebonden factoren zijn bijvoorbeeld een voorgeschiedenis met veneuze trombose, hoge leeftijd, een centraal veneuze catheter of obesitas.

Ziektegerelateerde factoren zijn de aanwezigheid van hyperviscositeit met daarbij een bemoeilijkte bloedstroom en veranderingen in diverse facetten van de hemostase. In de pathofysiologie van het multipel myeloom is de interactie tussen myeloomcellen en de micro-omgeving van groot belang. Een grote rol is daarbij weggelegd voor interleukine-6 (IL-6).¹ IL-6 stimuleert het stollingsstelsel door onder andere het bevorderen van de transcriptie van het *stollingsfactor VIII (FVIII)*-gen en het induceren van ultra grote en hyperreactieve multimeren van vonwillebrandfactor (vWF).^{2,3} Aangevoerd is dat myeloompatiënten verhoogde FVIII- en vWF-

Tabel 1. Risicofactoren voor het ontwikkelen van veneuze trombose bij patiënten met multipel myeloom en behandeling met lenalidomide of thalidomide.

patiënt-gerelateerd
obesitas
veneuze trombose in voorgeschiedenis
centraal veneuze catheter/pacemaker
immobilisatie
andere ziektes: hartfalen, nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, acute infectie
recente operatie of trauma
bekende trombofilie
ziekte-gerelateerd
nieuwe diagnose
hyperviscositeit
behandeling-gerelateerd
hoge dosis dexamethason
doxorubicine
combinatiechemotherapie

spiegels hebben, gerelateerd aan het International Staging System (ISS)-stadium.⁴ Daarnaast is een significante toename van de activiteit van weefsel-factor op micropartikels waargenomen. Na inductie-therapie is hypofibrinolyse vastgesteld.⁵ Al deze veranderingen laten de hemostatische balans uitslaan naar meer stolling en kunnen een hogere kans op trombose veroorzaken.

Ook de behandeling heeft invloed op het trombose-risico. De incidentie van veneuze trombose is 10% na vincristine/adriamycine/dexamethason (VAD) of hoge dosis cyclofosfamide gevolgd door hoge dosis melfalan (HDM) en autologe stamceltransplantatie.⁶ Het tromboserisico van VAD alleen is 2-9%. Het tromboserisico bij de behandeling met melfalan/prednison (MP) of met hoge dosis dexamethason als inductie-therapie is laag (0-3%). Het effect van thalidomide en lenalidomide op het tromboserisico wordt hierna beschreven.

Veneuze trombose bij het gebruik van thalidomide of lenalidomide

Thalidomide en lenalidomide behoren tot de immuunmodulatoren met anti-angiogenese werking en anti-inflammatoire effecten door anti-tumor-

necrosefactor (TNF) α -activiteit. Het mechanisme van de immuunmodulatie werkt onder andere door effecten op regulatorie T-cellen en verstoring van de interactie tussen de plasmacel en zijn micro-omgeving.⁷ Een aantal effecten van thalidomide en lenalidomide zijn mogelijk verantwoordelijk voor het verhoogde risico op trombose. Beschreven zijn tijdelijke verhoging van FVIII en vWF en afname van trombomoduline in plasma tijdens de eerste maanden van behandeling.⁸ In vitro-observaties suggereren dat thalidomide leidt tot toename van de expressie van 'protease activated receptors' op de endotheelcellen en trombocyten. Leukocyten van 3.100 nieuwe patiënten zijn geanalyseerd door middel van een chip met 3.404 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs). SNPs geassocieerd met thalidomide-gerelateerd veneuze trombose werden gevonden in genen en mechanismen betrokken bij de myeloomcel, de interactie tussen myeloomcel en micro-omgeving en het endotheel.⁹

Thalidomide

Tromboseprofylaxe bij patiënten met multipel myeloom is actueel geworden na de introductie van thalidomide. Thalidomide monotherapie is niet geassocieerd met een verhoogd tromboserisico (2-4%).¹⁰ Bij het gebruik van thalidomide plus dexa-

Tabel 2. Incidentie veneuze trombose bij patiënten met multipel myeloom in eerste lijn behandeld met thalidomide.

Thalidomide	Zonder profylaxe	LMWH*	VKA vast**	VKA therapeutisch	Acetylsalicylzuur
	VTE %				
monotherapie ¹⁰	3-4	-	-	-	-
en dexamethason ^{11-13,19}	12-26	9	13-25	8	-
en melfalan ^{17,18,20}	7-20	3	-	-	-
en doxorubicine	10-27	9	14	-	18
en combinatiechemotherapie ^{21,22}	16-34	10-24	31	-	-

*hoge dosis profylaxe. **1 tot 1,25 mg per dag. LMWH=laagmoleculairgewichtheparine, VKA=vitamine-K-antagonist, VTE=veneuze trombo-embolie.

methason ontwikkelden echter veel patiënten symptomatische veneuze trombose. Bij de eerstelijnsbehandeling met thalidomide/dexamethason krijgt 14-26% van de patiënten veneuze trombose.¹¹⁻¹³ Bij patiënten met refractaire ziekte/recidief is de incidentie van veneuze trombose 2-8%.^{13,14} Studies met de combinatie MP en thalidomide rapporteerden 12-20% veneuze trombose in eerste lijn en 11% bij refractaire ziekte/recidief.¹⁶⁻¹⁸

Hierop werden verschillende studies geamendeerd en tromboseprofylaxe werd gegeven in de vorm van laagmoleculairgewichtheparine (LMWH), acetylsalicylzuur of vitamine-K-antagonisten (VKA) in een lage vaste dosis (1,25 mg warfarine) of therapeutische dosering. In de studie van Ludwig et al. werden oudere patiënten behandeld met thalidomide (tot 400 mg)/dexamethason of MP.¹⁹ Na introductie van LMWH daalde de incidentie van trombose van 12,4% naar 9%.

Meerdere studies randomiseerden tussen MP en MPT bij de oudere patiënt. Het risico op trombose was 3-7% met en 6-20% zonder tromboseprofylaxe.^{17,20} Minnema beschreef een studie waarin 256 patiënten met multipel myeloom een eerstelijnsbehandeling kregen met combinatiechemotherapie (doxorubicine, dexamethason, etoposide, cyclofosfamide, cisplatine) met of zonder thalidomide, aanvankelijk zonder tromboseprofylaxe.²¹ Van de patiënten met alleen chemotherapie ontwikkelden 14% veneuze trombose en van de patiënten met chemotherapie en thalidomide ontwikkelde 34% trombose. Na toevoeging van 1 mg warfarine daalde de incidentie naar slechts

31% en na de introductie van LMWH daalde de incidentie naar 15%. In een vergelijkbare studie was de introductie van LMWH minder effectief; het tromboserisico daalde slechts van 34 naar 24%.²² De effecten van thalidomide op het tromboserisico met en zonder tromboseprofylaxe zijn beschreven in *Tabel 2*.

Er zijn een aantal omstandigheden die gepaard lijken te gaan met een verhoogd risico op trombose. Combinatiechemotherapie met thalidomide geeft een sterk verhoogde kans op veneuze trombose. Daarnaast is het verschil in tromboserisico tussen patiënten die thalidomide krijgen voorgeschreven als eerstelijnsbehandeling van een nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom versus behandeling van een recidief of refractaire ziekte opvallend. Patiënten die behandeld worden met thalidomide in eerste lijn hebben een 2,5 x verhoogd risico op veneuze trombose ten opzichte van patiënten met een recidief of refractaire ziekte.²³ Mogelijk heeft de dosis ook invloed op het tromboserisico, zoals gezien in de studies bij oudere patiënten welke MP vergelijken met MPT, waarbij dosering tot 400 mg een hogere incidentie van trombose gaf ten opzichte van de 100 mg dosis. Tevens hebben patiënten die monotherapie thalidomide als onderhoudsbehandeling (50-100mg) gebruiken geen verhoogd risico op trombose.

Lenalidomide

In een grote gerandomiseerde studie werden 445

Tabel 3. Incidentie veneuze trombose bij patiënten met multipel myeloom behandeld met lenalidomide.

Lenalidomide	Zonder profylaxe	LMWH*	VKA vast**	VKA therapeutisch	Acetylsalicylzuur
en dexamethason hoge dosis ^{24,26}	11-26	-	-	-	3-14
en dexamethason lage dosis ²⁴	12	-	-	-	-
en melfalan ²⁵		-	-	-	5
en doxorubicine		-	-	-	9

*hoge dosis profylaxe. **1 tot 1,25 mg per dag. LMWH=laagmoleculairgewichtheparine, VKA=vitamine-K-antagonist, VTE=veneuze trombo-embolie.

patiënten in eerste lijn behandeld met lenalidomide plus hoge dosis dexamethason (480 mg per maand) versus lenalidomide plus lage dosis dexamethason (160 mg per maand).²⁴ Er bleek een hogere vroege sterfte van patiënten behandeld met hoge dosis dexamethason plus lenalidomide (12 versus 1 patiënt binnen 4 maanden), mede door overlijden ten gevolge van veneuze trombose (9% versus 2%). Van de patiënten met hoge dosis dexamethason ontwikkelde 26% een veneuze trombose; in de lage dosis groep 12%. De meeste tromboses traden op in de eerste 4 maanden en het gebruik van tromboseprofylaxe (acetylsalicylzuur) had geen invloed op de incidentie.²⁴ De incidentie van veneuze trombose bij de combinatie MP/lenalidomide en acetylsalicylzuur is 5%.²⁵

In een recidiefstudie met 353 patiënten werd gerandomiseerd tussen dexamethason/placebo en dexamethason/lenalidomide.²⁶ Tromboseprofylaxe werd niet aanbevolen. In de laatste groep trad meer trombose op, te weten 3,4% versus 14,7%. Patiënten met gelijktijdig gebruik van erytropoëtine hadden vaker trombose: 7,2% versus 0,1% ($p=0,04$) in de dexamethason-groep en 18,4% versus 10,1% ($p=0,14$) in de dexamethason/lenalidomide-groep. In een vergelijkbare studie in 351 patiënten werd dit effect van erytropoëtine niet waargenomen.²⁷ Patiënten met dexamethason/lenalidomide hadden meer veneuze trombose dan patiënten met alleen dexamethason (11,3% versus 4,6%). Het is vooralsnog onduidelijk of erytropoëtine invloed heeft op het risico op trombose bij gebruik van lenalidomide. De effecten van lenalidomide op het tromboserisico

met en zonder tromboseprofylaxe zijn beschreven in *Tabel 3*.

Tromboseprofylaxe bij behandeling met thalidomide of lenalidomide

Tromboseprofylaxe is erop gericht de incidentie van veneuze trombose te reduceren. De hoogte van het risico van veneuze trombose is, zoals eerder gezegd, afhankelijk van diverse risicofactoren. De risicofactoren kunnen worden onderverdeeld naar factoren gerelateerd aan de patiënt zelf, de ziekte en de behandeling. In *Tabel 1* op pagina 140 staat een overzicht van de risicofactoren.

Patiënt-gebonden factoren zijn de bekende risicofactoren voor veneuze trombose, zoals een voorgeschiedenis van veneuze trombose of een centraal veneuze catheter. Ziekte-gebonden factoren zijn een nieuw diagnosticeerd multipel myeloom en de aanwezigheid van hyperviscositeit. Behandelingsgebonden factoren zijn naast het gebruik van thalidomide of lenalidomide, gebruik van hoge dosis dexamethason, doxorubicine en combinatiechemotherapie.

Voor de tromboseprofylaxe kan gekozen worden uit diverse middelen, te weten VKA in vaste of therapeutische dosis, acetylsalicylzuur of LMWH. Welk middel de voorkeur heeft, hangt af van het trombose- en bloedingsrisico van de patiënt.

In een studie recentelijk gepresenteerd door Palumbo tijdens de ASH 2009 werden 991 patiënten met een

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Veneuze trombose komt frequent voor bij patiënten met een multipel myeloom en een behandeling met thalidomide of lenalidomide; tromboseprofylaxe dient geadviseerd te worden.
2. Bij patiënten zonder risicofactor voor veneuze trombose kan volstaan worden met eenmaal daags 100 mg acetylsalicylzuur; bij patiënten met een verhoogd risico dient profylaxe met laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) voorgeschreven te worden.
3. Indien een trombocytopenie ontstaat (trombocyten $<40 \times 10^9/l$) is het advies de tromboseprofylaxe te staken.
4. Bij patiënten met een indicatie voor therapeutische antistolling heeft tijdens de behandeling therapeutisch LMWH de voorkeur, eventueel tweemaal daags gedoseerd, waarbij de trombocyten $>40 \times 10^9/l$ gehouden dienen te worden.

nieuwe diagnose ‘multipel myeloom’ behandeld met VTD (bortezomib (Velcade®)/thalidomide/dexamethason), TD (thalidomide/dexamethason), VMPT (bortezomib/melfalan/prednison/thalidomide) of VMP (bortezomib/melfalan/prednison).²⁸ Patiënten behandeld met een thalidomide bevattend regime werden gerandomiseerd tussen LMWH, lage vaste dosis VKA en acetylsalicylzuur. De incidentie van veneuze trombose was vergelijkbaar in de verschillende groepen: 5% in de LMWH-groep, 6% in de acetylsalicylzuur-groep en 8% in VKA-groep. Door het ontbreken van meer vergelijkende data zijn onderstaande aanbevelingen en adviezen gebaseerd op expert opinions en conform zowel de richtlijn van de Nederlandse Myeloom Werkgroep, recentelijk gepubliceerd in dit tijdschrift, als van de International Myeloma Working Group.^{29,30}

Wanneer de patiënt geen risicofactor (genoemd in *Tabel 1*, pagina 140) voor trombose heeft, kan tromboseprofylaxe gegeven worden in de vorm van acetylsalicylzuur (of carbasalaatcalcium) 100 mg eenmaal daags per os. Bij de aanwezigheid van 1 of meer risicofactoren is het advies eenmaal daags subcutaan een profylactische dosis LMWH voor te schrijven. In het algemeen wordt een hoge dosis profylaxe aanbevolen (zoals nadroparine 5700 E, dalteparine 5000 E, enoxaparine 40 mg).

Indien een trombocytopenie ontstaat, wordt geadviseerd de profylaxe te staken (bij trombocytenaantal van $<40 \times 10^9/l$).³⁰

De tromboseprofylaxe kan gestart worden bij aanvang van de behandeling. Over de duur van de profylaxe is weinig bekend. Het is aannemelijk dat het tromboserisico normaliseert 2 maanden na het staken van de chemotherapeutische behandeling, zodat de tromboseprofylaxe dan gestaakt kan worden. Tromboseprofylaxe is niet geïndiceerd tijdens onderhoudsbehandeling met monotherapie lenalidomide of thalidomide.

Therapeutische antistolling bij behandeling met thalidomide of lenalidomide

Bij patiënten die reeds een indicatie hebben voor therapeutische antistolling kan er gekozen worden tussen VKA of LMWH in therapeutische dosis. Tijdens een behandeling met chemotherapie lijkt LMWH eenmaal daags subcutaan de voorkeur te hebben, mits de patiënt een kreatinineklaring heeft boven de 30 ml/min. Het doseren van VKA tijdens chemotherapie wordt bemoeilijkt door meerdere factoren, zoals interacties van VKA met de chemotherapeutica of antibiotica, maar ook door bijvoorbeeld veranderde voeding.

Indien een trombocytopenie ontstaat dient het aantal trombocyten boven de $40 \times 10^9/l$ gehouden te worden door middel van trombocytentransfusies, conform de CBO-richtlijn bloedtransfusie uit 2004, om het bloedingsrisico niet te laten toenemen. Het is te overwegen de LMWH tijdelijk niet eenmaal daags, maar tweemaal daags te doseren.

Indien een patiënt een veneuze trombose ontwikkelt tijdens chemotherapeutische behandeling is therapeutische antistolling met LMWH aangewezen. In het algemeen kan de behandeling met thalidomide of lenalidomide worden gecontinueerd.

Studies naar het verschil tussen VKA en LMWH voor de behandeling van veneuze trombose bij patiënten met een maligniteit wezen uit dat het risico op recidief trombose en bloedingen lager was bij patiënten behandeld met LMWH. In deze studies zijn weinig patiënten met een hematologische maligniteit geïnccludeerd. Toch wordt op basis van deze data in de CBO-richtlijn veneuze tromboembolie uit 2009 geadviseerd patiënten met een maligniteit en veneuze trombose 6 maanden te behandelen met therapeutisch LMWH. Indien na deze 6 maanden de maligniteit in complete remissie is, kan worden overwogen de antistolling te staken. Indien er nog ziekteactiviteit is, dient de behandeling voor onbepaalde tijd te worden gecontinueerd, meestal met VKA.

Multipel myeloom en arteriële trombose

Tot voorheen zijn slechts enkele casusbesprekingen gepubliceerd over het optreden van arteriële trombose bij de behandeling van multipel myeloom, waarbij thalidomidegebruik als mogelijke oorzaak wordt genoemd. Recentelijk zijn op de ASH 2009 de resultaten gepresenteerd van 2 grotere studies met betrekking tot de incidentie van arteriële trombose in multipel myeloompatiënten.^{31,32} In een zeer grote populatiestudie was het relatieve arteriële tromboserisico bij 18.627 patiënten en 70.991 controles 1,9 (1,8-2,1), 1,5 (1,4-1,6), en 1,5 (1,4-1,5) respectievelijk 1, 5 en 10 jaar na het stellen van de diagnose 'multipel myeloom'.³¹ In 195 patiënten die deelnamen aan de HOVON 50- of 65-studies (behandeling met VAD, thalidomide/adriamycine/dexamethason of bortezomib/adriamycine/dexamethason, gevolgd door cyclofosfamide/adriamycine/dexamethason en HDM/autologe stamceltransplantatie), werd ook een toegenomen incidentie van arteriële trombose waargenomen. Elf patiënten ontwikkelden een arteriële trombose, waarvan 6 tijdens de behandeling. Op basis van gegevens uit de algemene populatie was 1 arteriële trombose verwacht. Een hogere FVIII-concentratie, maar ook bekende risicofactoren, zoals hypertensie en roken, waren geassocieerd met het optreden van arteriële trombose.³³

Conclusie

Patiënten met multipel myeloom die behandeld worden met thalidomide of lenalidomide hebben een verhoogd tromboserisico. De hoogte van het risico op het ontwikkelen van een veneuze trombose is afhankelijk van diverse risicofactoren. De risicofactoren kunnen worden onderverdeeld naar factoren gerelateerd aan de patiënt zelf, de ziekte en de behandeling. Bij laagrisicopatiënten kan tromboseprofylaxe door middel van acetylsalicylzuur gegeven worden. Patiënten met 2 of meer risicofactoren voor veneuze trombose worden bij voorkeur behandeld met een profylactische dosis LMWH. Bij het ontstaan van een trombocytopenie (trombocyten $<40 \times 10^9/l$) kan de profylaxe worden onderbroken. Indien er een indicatie is voor therapeutische antistolling ten tijde van de behandeling heeft therapeutisch LMWH de voorkeur met een indicatie voor een trombocytentransfusie bij een aantal van $<40 \times 10^9/l$. Patiënten waarbij de diagnose 'veneuze trombose' wordt gesteld, dienen minimaal 6 maanden met therapeutisch LMWH behandeld te worden. Na deze periode hangt de keuze van de behandeling en de behandelingsduur af van de ziekteactiviteit en eventuele behandeling van het multipel myeloom. Daarnaast lijkt behandeling van multipel myeloom ook verhoogde kans op arteriële trombose te geven.

Referenties

1. Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997;5:336:1657-64.
2. Stirling D, Hannant WA, Ludlam CA. Transcriptional activation of the factor VIII gene in liver cell lines by interleukin-6. *Thromb Haemost* 1998;79:74-8.
3. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood* 2004;104:100-6.
4. Auwerda JJ, Sonneveld P, De Maat MP, Leebeek FW. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:279-80.
5. Van Marion AM, Auwerda JJ, Minnema MC, et al. Hypofibrinolysis during induction treatment of multiple myeloma may increase the risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2005;94:1341-3.
6. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999;93:55-65.
7. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia*;24:22-32.

8. Corso A, Lorenzi A, Terulla V, et al. Modification of thrombomodulin plasma levels in refractory myeloma patients during treatment with thalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol* 2004;83:588-91.
9. Johnson DC, Corthals S, Ramos C, et al. Genetic associations with thalidomide mediated venous thrombotic events in myeloma identified using targeted genotyping. *Blood* 2008;112:4924-34.
10. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia* 2003;17:775-9.
11. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. 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;24:431-6.
12. 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;89:826-31.
13. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:4319-23.
14. Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, et al. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003;121:768-71.
15. Palumbo A, Bertola A, Falco P, et al. Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma. *Hematol J* 2004;5:318-24.
16. Offidani M, Corvatta L, Marconi M, et al. Thalidomide plus oral melphalan compared with thalidomide alone for advanced multiple myeloma. *Hematol J* 2004;5:312-7.
17. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Italian Multiple Myeloma Network Group. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-31.
18. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.
19. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113:3435-42.
20. 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 Clin Oncol* 2009;27:3664-70.
21. Minnema MC, Breitzkreutz I, Auwerda JJ, et al. Prevention of venous thromboembolism with low molecular-weight heparin in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy. *Leukemia* 2004;18:2044-6.
22. Lee CK, Barlogie B, Munshi N, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol* 2003;21:2732-9.
23. 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;4:32-5.
24. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. For the Eastern Cooperative Oncology Group. 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.
25. Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al, Network GI-IMM. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007;25:4459-65.
26. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Multiple Myeloma Study I. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-42.
27. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al, Multiple Myeloma Study I. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.
28. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Phase III study of enoxaparin vs aspirin vs low-dose warfarin as thromboprophylaxis for newly diagnosed myeloma patients treated with thalidomide based-regimens. *Blood* 2009;112:#492.
29. Sonneveld P, Zweegman S, Vellenga E, et al. Richtlijnen behandeling plasmacelaandoeningen anno 2010. *Ned Tijdschr Hematol* 2010; 7:84-95.
30. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working G. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-23.
31. Kristinsson SY, Pfeiffer R, Bjorkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2009;114:abstract 1872.
32. 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* 2009;114:abstract 149.
33. 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 Mar 25 [epub ahead of print].

Ontvangen 15 februari 2010, geaccepteerd 20 april 2010.

Correspondentieadres

Mw. dr. M.J.H.A. Kruij, internist-hematoloog
Dhr. dr. E.J. Libourel, internist-hematoloog
Dhr. prof. dr. F.W.G. Leebeek, internist-hematoloog
Dhr. prof. dr. P. Sonneveld, internist-hematoloog

Erasmus Medisch Centrum
Afdeling Hematologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Tel.: 010 703 01 48
E-mailadres: m.kruij@erasmusmc.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.