

Studie MARINER

Lenka Špinarová^{1,2}, Jindřich Špinar², Jiří Vítovec^{1,2}

¹I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Studie MARINER měla za cíl zjistit, zda by prodloužené podávání rivaroxabanu po dobu několika týdnů mělo význam pro tromboprophylaxi. Jejím cílem bylo prokázat na jedné straně účinnost, ale na druhé straně bezpečnost rozšířeného profylaktického podávání rivaroxabanu u rizikové populace. Primární cíl byl kompozitní: hluboká žilní trombóza a nefatální plicní embolie nebo úmrtí na trombembolickou nemoc. Primárním bezpečnostním cílem bylo velké krvácení. Rivaroxaban podávaný preventivně po dobu 45 dní nesnížil významně kompozitní cíl venózní fatální či nefatální trombembolie ve srovnání s placebem. Výskyt velkého krvácení v celé studii byl velmi nízký.

Klíčová slova: rivaroxaban, trombembolie, profylaxe, krvácení.

The MARINER Study

The Mariner study aimed to ascertain whether prolonged administration of rivaroxaban for a period of several weeks had any importance for thromboprophylaxis. The aim was to show efficacy as well as safety of prolonged prophylactic administration of rivaroxaban in a population at risk. The primary endpoint was a composite of deep vein thrombosis and nonfatal pulmonary embolism or death from thromboembolic disease. The primary safety endpoint was major bleeding. Rivaroxaban, when administered preventively for 45 days, failed to significantly reduce the composite endpoint of venous fatal or nonfatal thromboembolism compared with placebo. The rate of major bleeding in the entire study was very low.

Key words: rivaroxaban, thromboembolism, prophylaxis, bleeding.

Nemocní, kteří jsou hospitalizováni pro závažné onemocnění a upoutání delší dobu na lůžku, jsou ve vysokém riziku trombózy a embolie, proto se zvažuje tromboprophylaxe. Tato tromboprophylaxe se v současnosti provádí především subkutánní injekcí nízkomolekulárního heparinu a studie MARINER měla za cíl zjistit, zda by nebylo vhodné podávání moderních antikoagulancií, konkrétně rivaroxabanu po dobu několika týdnů. Jejím cílem bylo prokázat na jedné straně účinnost, ale na druhé straně bezpečnost rozšířeného profylaktického podávání rivaroxabanu u rizikové populace. Její výsledky byly poprvé předneseny na Evropském kardiologickém kongresu v Mnichově v roce 2018 a současně publikovány v New England Journal of Medicine.

Klinická studie MARINER: (Medically Ill Patient Assessment of Rivaroxaban versus Placebo IN Reducing Post-Discharge Venous Thrombo-Embolic Risk) byla randomizovaná dvojité slepé studie u nemocných se zvýšeným rizikem žilního trombembolismu, který byl posuzován podle modifikovaného International Medical Prevention on Venous Thromboembolism (IMPROVE) skóre, které muselo být > 4, nebo 2–3 a současně minimálně dvojnásobné D dimery.

Vstupními kritérii byly: věk > 40 let, hospitalizace 3–10 dnů:

+ 1 z kritérií:

- srdeční selhání s EF < 45 %
- akutní respirační insuficience nebo exacerbace CHOPN

- akutní CMP
- akutní infekce

Studie probíhala v 36 zemích, 671 centrech na šesti kontinentech. V České republice bylo zařazeno 231 nemocných z celkového počtu 12 024 randomizovaných pacientů. Nemocní byli randomizováni na 10 mg rivaroxabanu (dávka byla snižována na 7,5 mg při renální insuficienci definované jako clearance kreatininu > 30 a < 50 ml/min) nebo placebo po dobu 45 dní.

Vstupní charakteristiku ukazuje tabulka 1.

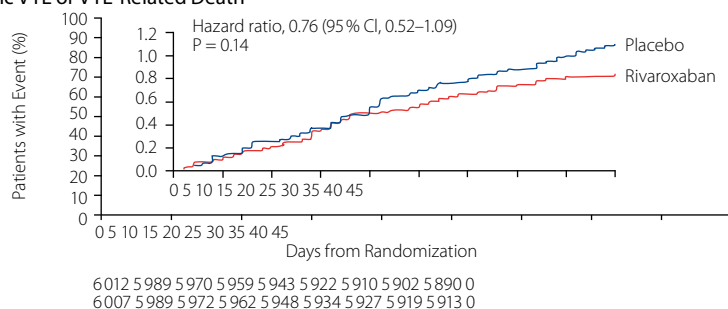
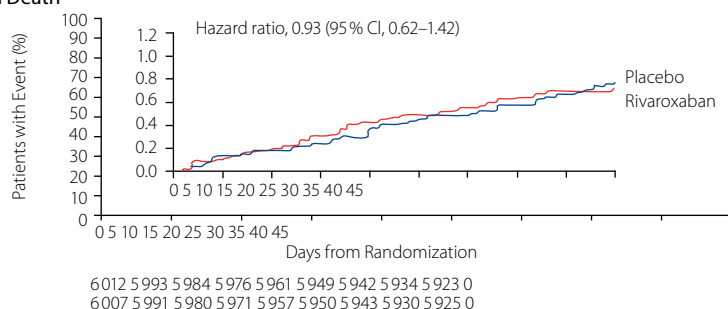
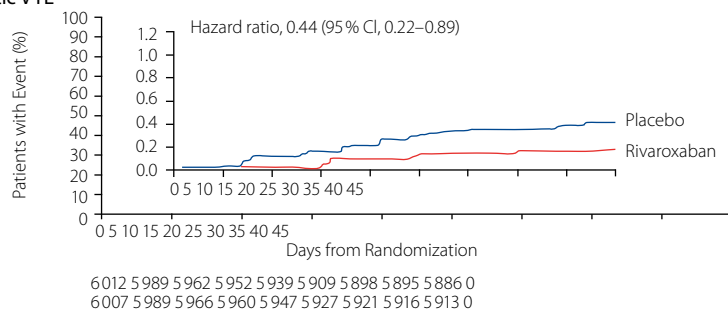
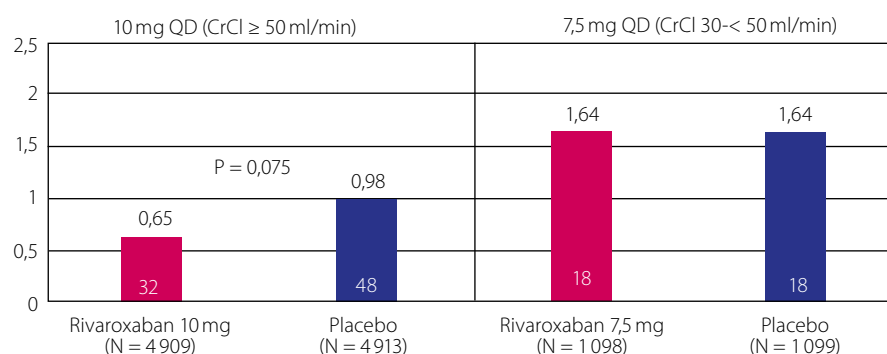
Primární cíl byl kompozitní: hluboká žilní trombóza a nefatální plicní embolie nebo úmrtí na trombembolickou nemoc. Primárním bezpečnostním cílem bylo velké krvácení.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC, lenka.spinarova@fnusa.cz

I. interní kardiologická klinika, LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2019; 18(4): 236–237

Obr. 1. Kaplan-Meierovy kumulativní křivky pro primární cíl a jeho komponenty**A Symptomatic VTE or VTE-Related Death****B VTE-Related Death****C Symptomatic VTE**Spyropoulos AC, et al. *N Engl J Med* 2018; 379: 1118–1127.**Obr. 2.** Primární složený cíl podle dávky rivaroxabanu: 10 mg u pacientů se zachovanými renálními funkcemi a 7,5 mg u pacientů se snížením renálních funkcíSpyropoulos AC, et al. *N Engl J Med* 2018; 379: 1118–1127.**Tab. 1.** Vstupní charakteristika nemocných ve studii MARINER

	Rivaroxaban (n = 6 007)	Placebo (n = 6 012)
Věk	69,7 let	69,7 let
Muži	52,1 %	52,5 %
Příčina hospitalizace:		
srdeční selhání	40,6 %	39,9 %
respirační insuficience nebo CHOPN	26,2 %	26,8 %
ischemická CMP	14,3 %	14,4 %
infekce	17,5 %	17,4 %
zánětlivé onemocnění	1,4 %	1,5 %
Délka hospitalizace	6,7 dne	6,7 dne
Anamnéza tromboembolismu	12,7 %	12,4 %
Anamnéza malignity	8,1 %	8,9 %

Primární složený cíl se vyskytl u 50 nemocných z 6 007 (0,83 %) na rivaroxabanu a u 66 z 6 012 (1,10 %) nemocných na placebo (HR 0,76, $p = 0,136$) (obrázek 1). U pacientů, kteří užívali dávku 10 mg rivaroxabanu a měli zachované renální funkce, byla účinnost lepší než u pacientů s dávkou 7,5 mg a sníženými renálními funkcemi (obrázek 2). Nefatální venózní tromboembolie byla u 0,18 % nemocných na rivaroxabanu a u 0,42 % na placebo ($p < 0,023$). Úmrtí na venózní tromboembolismus do 45 dnů se nelišilo: 0,72 vs. 0,77 %, nelišilo se rovněž úmrtí na plicní embolii: 0,05 vs. 0,08 % či jakékoliv jiné úmrtí: 0,67 vs. 0,68 %.

Velké krvácení bylo u 17 z 5 982 nemocných (0,28 %) na rivaroxabanu a u 9 z 5 980 na placebo (0,15 %) ($p = 0,124$). Malé krvácení se častěji vyskytlo ve skupině léčené rivaroxabanem 85 (1,42 %) oproti placebo 51 (0,85 %) ($p < 0,004$).

Závěr studie byl, že rivaroxaban podávaný preventivně po dobu 45 dní nesnížil významně kompozitní cíl venózní fatální či nefatální tromboembolie ve srovnání s placebem. Výskyt velkého krvácení v celé studii byl velmi nízký. Byl naznačen trend k prospěchu pro nemocné bez renální insuficience ($\text{CrCl} > 50 \text{ ml/min}$), kteří užívali dávku 10 mg rivaroxabanu.

LITERATURA

1. Spyropoulos AC, Agno W, Albert GW, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med* 2018; 379: 1118–1127.