

## COMED – INFO

### BULLETIN D'INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS

#### Dans ce numéro

**Article principal :** Maladie thromboembolique veineuse: prophylaxie, traitement, place du rivaroxaban

#### EDITORIAL : RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTION

Un projet visant à définir les règles de substitution des médicaments à l'entrée et à la sortie de l'hôpital, soutenu par le bureau qualité de la direction médicale, a été lancé dernièrement. Par un travail en commun entre les membres de la COMED et d'autres experts des HUG, il se concrétisera par l'édition de recommandations de prescription des médicaments, classe thérapeutique par classe thérapeutique. Ces règles seront progressivement implémentées dans l'outil de prescription informatisée Presco et elles seront décrites dans le COMED-INFO.

Pour débiter cette série, ce numéro se propose de revisiter la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse, à la lumière de l'arrivée sur le marché du rivaroxaban. Nous espérons que ces documents de recommandations seront utiles à votre pratique.

#### PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE : PLACE DU RIVAROXABAN AUX HUG

##### Les principaux médicaments anticoagulants

Les patients ayant été opérés pour la pose d'une prothèse totale de la hanche (PTH) ou du genou (PTG) courent un grand risque de développer une thrombose veineuse profonde (TVP) (prévalence de TVP «phlébographique» sans anticoagulation: 41 – 85% dans les 14 jours après intervention) ou une embolie pulmonaire (EP) (prévalence 1-10%, incidence d'EP mortelle 0.1 – 2%). Les séquelles des événements thromboemboliques veineux (ETV), p.ex. hypertension artérielle pulmonaire ou insuffisance veineuse chronique, contribuent à la morbidité à long terme de la maladie <sup>[1]</sup>. Une prévention par un anticoagulant est indispensable chez ces patients. Longtemps, celle-ci s'est basée sur l'héparine non fractionnée (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et les anti-vitamines K (AVK). L'inconvénient de l'HNF est la nécessité de l'administration parentérale et le risque de thrombopénie. L'HNF reste néanmoins la molécule de choix en cas d'insuffisance rénale sévère ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) et de dialyse. Les HBPM ont apporté deux avantages principaux : plus besoin de monitoring et réduction considérable du risque de thrombopénie. Les AVK sont administrés per os, ce qui est plus confortable pour les patients. Malheureusement, leur marge thérapeutique est très étroite et ils font objet de nombreuses interactions, ce qui exige une surveillance étroite de leur effet anticoagulant. De plus, leur effet anti-thrombotique se développe par inhibition de la production des

facteurs de coagulation vitamine K dépendants et il leur faut plusieurs jours pour l'établir. Une coadministration d'HNF ou d'une HBPM au début du traitement est alors nécessaire. Depuis 2002, le fondaparinux (Arixtra®) représente une alternative thérapeutique. Tandis que l'HNF, les HBPM et les AVK agissent sur plusieurs facteurs de la coagulation, le fondaparinux n'inhibe que le facteur Xa (indirectement via l'antithrombine). Il doit être administré par voie parentérale (sous-cutanée). L'arsenal des anticoagulants s'est récemment étoffé avec la commercialisation du rivaroxaban. Cet article en résume les caractéristiques, l'efficacité et la sécurité et présente sa place dans les HUG.

## **Le rivaroxaban**

Le rivaroxaban (Xarelto®) est un inhibiteur direct et sélectif du facteur Xa. Il a obtenu l'autorisation de Swissmedic dans la prévention des ETV après intervention orthopédique majeure des extrémités inférieures telle que PTH ou PTG. Dans cette indication, on préconise 10 mg/j po, la 1<sup>ère</sup> dose devant être prise six à huit heures après l'intervention [2]. Des études cliniques sont en cours – y compris aux HUG – afin de le tester dans d'autres indications. En dehors de ces protocoles de recherche, la prescription de ce produit doit être strictement limitée aux indications reconnues par Swissmedic.

## **Pharmacocinétique et interactions médicamenteuses**

Le rivaroxaban présente une bonne biodisponibilité après administration per os (80 – 100%). Il est fortement lié aux protéines (92 – 95%). Environ deux tiers du rivaroxaban sont métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, le CYP3A4 et le CYP2J2, mais également par des voies indépendantes des CYP. Le reste est éliminé sous forme inchangée dans les urines. Le temps de demi-vie est de 7 à 11 heures [1,2].

Chez les patients avec une insuffisance rénale, l'exposition au rivaroxaban et l'inhibition de l'activité du facteur Xa sont augmentées de façon inversement proportionnelle à la diminution de la fonction rénale. Bien que l'insuffisance rénale sévère ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) ne soit pas une contre-indication officielle, l'expérience chez ces patients est très limitée puisqu'ils étaient exclus des études cliniques principales (RECORD 1 à 4). Chez des patients avec une insuffisance hépatique (Child-Pugh B), l'inhibition de l'activité du facteur Xa est augmentée d'un facteur 2.6 par rapport au volontaire sain [1,2].

La coadministration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine (par ex. fluconazole, inhibiteurs de la protéase HIV) et de rivaroxaban peut augmenter l'exposition à ce dernier et donc l'effet anticoagulant et le risque d'hémorragie. Des inducteurs puissants du CYP3A4 pourraient réduire l'effet anticoagulant [1,2].

## **Efficacité et sécurité**

Les études RECORD 1 à 4 ont évalué l'efficacité et la sécurité du rivaroxaban dans la prévention des thromboses après la pose d'une PTH ou d'une PTG, comparé à l'énoxaparine. Les critères d'exclusion principaux dans les quatre études étaient une hémorragie active ou un risque élevé d'hémorragie, une maladie hépatique cliniquement significative, une  $Cl_{cr} < 30$  ml/min et la prise d'inhibiteurs de la protéase HIV (ou autre inhibiteur fort des cytochromes P450). Dans les études RECORD 1 - 3, le traitement par le rivaroxaban ou l'énoxaparine a été débuté 6-8 heures après l'intervention et dans le bras enoxaparine, une dose supplémentaire a été administrée 12 h pré-opération. L'étude RECORD 4 a comparé le rivaroxaban 10 mg/j à l'énoxaparine 30 mg/2xj (posologie habituelle aux USA après pose d'une PTG). Le critère primaire d'efficacité était un composé de TVP (symptomatique ou asymptomatique détecté par veinographie), d'EP non mortelle et de décès de toutes causes. Le critère secondaire d'efficacité était un ETV majeur défini comme un composé d'une TVP proximale, d'une EP non mortelle ou d'un décès lié à l'ETV. Les études étaient conçues pour tester la non infériorité du rivaroxaban et, une fois celle-ci démontrée, sa supériorité chez les patients opérés qui ont pris le médicament et ont été évalués correctement pour un ETV (« modified intention to

treat », mITT). Une grande partie des patients a été exclue (26-39%) de l'analyse mITT, surtout à cause d'une évaluation inadéquate de l'événement thromboembolique. Le tableau 1 résume les résultats des études.

Comparé à l'énoxaparine, le rivaroxaban était supérieur en termes de critères d'efficacité. Parmi les composants du critère primaire, une différence statistiquement significative n'est obtenue que pour les TVP (symptomatique et asymptomatique). Les résultats de l'étude RECORD 2 sont peu pertinents car la durée de traitement dans le groupe enoxaparine a été plus courte que pour le groupe rivaroxaban.

**Tableau 1 : Résumé de l'évaluation d'efficacité des études RECORD 1 – 4.**

Indication	Prophylaxie après PTH		Prophylaxie après PTG	
	RECORD 1	RECORD 2	RECORD 3	RECORD 4
<b>Patients</b>	4541 R 3153 mITT	2509 R 1733 mITT	2531 R 1702 mITT	3148 R 1924 mITT
<b>Traitement RIV</b>	10mg, 35±4j n=1595	10mg, 35±4j n=864	10mg, 12±2j n=824	10mg, 11.7±3j n=965
<b>Traitement ENO</b>	40mg, 35±4j n=1558	40mg, 12±2j n=869	40mg, 12±2j n=878	60mg, 11.0±2j n=959
<b>Critère primaire</b>	RIV 18 (1.1%) ENO 58 (37%)	RIV 17 (2.0%) ENO 81 (9.3%)	RIV 79 (9.6%) ENO 166 (19%)	RIV 67 (6.9%) ENO 97 (10.1%)
TVP	RIV 12 (0.8%) ENO 53 (3.4%)	RIV 14 (1.6%) ENO 71 (8.2%)	RIV 79 (9.6%) ENO 160 (18%)	RIV 61 (6.3%) ENO 86 (9.0%)
EP non mortel	RIV 4 (0.3%) ENO 1 (0.1%)	RIV 1 (0.1%) ENO 4 (0.5%)	RIV 0 ENO 4 (0.5%)	RIV 4 (0.3%) ENO 8 (0.5%)
Décès	RIV 4 (0.3%) ENO 4 (0.3%)	RIV 2 (0.2%) ENO 6 (0.7%)	RIV 0 ENO 2 (0.2%)	RIV 2 (0.1%) ENO 3 (0.2%)
Réduction du risque absolu	2.6% (95% CI : 1.5-3.7) p<0.001	7.3% (95% CI : 5.2-9.4) p<0.0001	9.2% (95% CI : 5.9-12) p<0.001	3.2% (95% CI : 0.8-5.7) p=0.012
Réduction du risque relatif	70% (95% CI : 49-82) p<0.001	79% (95% CI : 65-87) NS	49% (95% CI : 35-61) p<0.001	31% (95% CI : 7.5-49) p=0.016
<b>Critère secondaire</b>	RIV 4/1686 (0.2%) ENO 33/1678 (2.0%)	RIV 6/961 (0.6%) ENO 49/962 (5.1%)	RIV 9/908 (1.0%) ENO 24/925 (2.6%)	RIV 11/1011 (1.1%) ENO 15/1020 (1.5%)
Réduction du risque absolu	1.7% (95% CI : 1.0-2.5) p<0.001	4.5% (95% CI : 3.0-6.0) p<0.0001	1.6% (95% CI : 0.4-2.8) p=0.01	0.8% (95% CI : -0.22-1.82) NS

R=patients randomisé, mITT= patients inclus dans la population « modified intention to treat ». RIV= rivaroxaban, ENO=énoxaparine, NS=non significatif. Tableau repris de [3] pour les résultats de RECORD 1-3.

Le critère primaire de sécurité était une hémorragie majeure. Les hémorragies étaient légèrement plus fréquentes dans le groupe rivaroxaban, bien que la différence n'atteigne pas le seuil de signification statistique dans aucune des études. (cf. tableau 2).

**Tableau 2 : Résumé de l'évaluation de la sécurité des études RECORD 1 – 4.**

Indication	Prophylaxie ETV après PTH		Prophylaxie ETV après PTG	
	RECORD 1	RECORD 2	RECORD 3	RECORD 4
<b>Hémorragies majeures*</b>	RIV 0.3% ENO 0.1%	RIV 0.1% ENO 0.1%	RIV 0.6% ENO 0.5%	RIV 0.7% ENO 0.3%
<b>Hémorragies non-majeures**</b>	RIV 5.8% ENO 5.8%	RIV 6.5% ENO 5.5%	RIV 4.3% ENO 4.4%	RIV 10.2% ENO 9.2%

\* Hémorragie majeure : hémorragie mortelle ; hémorragie d'un organe critique (p.ex. intraspinal, intracrânien, intraoculaire, rétro-péritonéale) ; hémorragie demandant une opération ou hémorragie en dehors du site chirurgical, cliniquement ouvert avec une chute de l'hémoglobine de  $\geq$  2g/dL ou demandant la transfusion de 2 unités de sang. \*\* y compris les saignements au site chirurgical

La fréquence des autres événements indésirables était semblable sous les deux médicaments. Une élévation légère ou modérée de la créatinine sérique était un peu plus fréquente sous rivaroxaban (8.5 vs 6.6%).

## Conclusion

Le rivaroxaban constitue une nouvelle alternative pour la prévention des ETV après une intervention orthopédique majeure des extrémités inférieures telle qu'une PTH ou PTG. Son principal avantage est l'administration orale et un potentiel d'interaction moins marqué que les AVK.

En dehors de protocoles de recherche, son utilisation doit être strictement limitée aux indications reconnues.

### Messages clés :

- Aux HUG, l'initiation d'un traitement de rivaroxaban est réservée au Service d'orthopédie, pour la prévention anti-thrombotique après une intervention à risque élevé, soit une PTH, PTG ou une fracture du col de fémur (FCF), à raison d'un comprimé de 10 mg/j, la première dose étant administrée 6-8h après l'intervention.
- Les autres services peuvent l'obtenir pour des suites de traitement de patients correspondant aux indications officielles.
- Actuellement, il n'existe pas d'antidote en cas d'hémorragie sévère.
- L'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée chez des patients avec une insuffisance hépatique Child-Pugh B/C ou chez les patients dialysés. Il ne devrait pas être utilisée chez des patients avec une insuffisance rénale sévère ( $Cl_{cr} < 30$  mL/min).
- La stratégie recommandée aux HUG pour le traitement et la prophylaxie de la maladie thromboembolique fait l'objet d'un résumé publié dans ce numéro de COMED-INFO et également disponible dans d'autres formats (carte pour la poche à commander à la pharmacie (tel (37) 23 960), consultable dans Presco dans l'onglet information des produits concernés).

## Références

1. Duggan ST et al. Rivaroxaban. A review of its use for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery. *Drugs* 2009;69:1829-1851
2. Compendium Suisse des médicaments. Version Online. (accédé le 25.01.2010)
3. SMC. Advice No. 519/08. Rivaroxaban 10mg film-coated tablets (Xarelto®). 8 december 2008. Disponible sur: <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/6279.html> (accédé le 25.01.2010)
4. NHS. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. NICE technical appraisal guidance 170. 04.2009. disponible sur : <http://guidance.nice.org.uk/TA170/Guidance/pdf/English>
5. Eriksson B et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *NEJM* 2008;358:2765-75.
6. Kakkar AK et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-39
7. Lassen M et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *NEJM* 2008;358:2776-86.
8. Turpie AGG et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-80

