

Gestion pharmacologique du post-op immédiat



15 OCTOBRE 2015

**JOËLLE FLAMAND-VILLENEUVE
PHARMACIENNE À L'IUCPQ**

PLAN DE LA PRÉSENTATION



- **GESTION DE LA DOULEUR**
 - AINS
 - Opioïdes
 - Coanalgésiques
- **GESTION DES NAUSÉES ET VOMISSEMENTS**
 - Prévention
 - ✦ Études cliniques en chx bariatrique
 - ✦ Projet recherche IUCPQ
 - Traitement
- **THROMBOPROPHYLAXIE**
 - Évidences cliniques (DOSES, MOLÉCULES, ANTI-XA)
 - Recommandations
- **Notre pratique à l'IUCPQ**

Gestion de la douleur



EN POST-OP

GESTION DE LA DOULEUR



- **Objectifs d'un contrôle efficace de la douleur :**
 - Soulager la douleur
 - Permettre une mobilisation rapide
 - Diminuer la durée du séjour à l'hôpital
 - Satisfaire le patient
- **Mécanismes de la douleur post-op**
 - Inflammation résultant des atteintes des tissus ou des nerfs
 - ✦ Hyperalgésie
 - ✦ Allodynie
 - ✦ ↑ sensibilité des récepteurs périphériques de la douleur
 - ✦ ↑ excitabilité des neurones du SNC

STRATÉGIES POUR UN CONTRÔLE EFFICACE DE LA DOULEUR



1) Individualisation du traitement

- Type de chirurgie, âge du patient, antécédents médicaux, niveau d'anxiété, préférences personnelles.

2) Prévention de la douleur (analgésiques pré et péri-opératoire)

- Diverses techniques et médicaments utilisés par anesthésistes.
- But : diminuer la consommation d'analgésiques dans la période post-op

3) Favoriser une approche multimodale

- Combiner de médicaments avec des mécanismes d'action complémentaires
 - ✦ Tylenol, AINS, Opioides, coanalgésiques, etc.

LES PALIERS DE LA DOULEUR



- **Pallier 1 (douleurs légères)**

- Tylenol
- AINS
- +/- co-analgésiques

- **Pallier 2 (douleurs modérées ou ne répondant pas aux médicaments du pallier 1)**

- Opioïdes faibles (codéine, morphine, oxycodone ou tramadol)

- **Pallier 3 (douleurs intenses ou ne répondant pas aux médicaments du pallier 2)**

- Opioïdes + forts (morphine à dose + élevée, hydromorphone, fentanyl, déméról)
- +/- coanalgésiques

ACÉTAMINOPHÈNE



MOLÉCULE	VOIES D'ADMINISTRATION	DOSE MOYENNE ANALGÉSIQUE (DOSE MAX)	FREQUENCE D'ADMINISTRATION	PARTICULARITES
TYLENOL	P.O I.R	500 à 1000 mg (4000 mg/jour)	4 à 6 heures	<ul style="list-style-type: none">• Aucun effet anti-inflammatoire.• Aucun effet GI ou hématologique.• Attention chez patients insuffisants hépatiques.

- La pharmacocinétique de l'acétaminophène serait comparable pour les individus obèses vs non-obèses
 - $\uparrow V_d$ et \uparrow Clairance, donc aire sous la courbe idem.
- Il est donc indiqué d'utiliser la dose usuelle, soit 1 G p.o. QID (dose max) en post-op.

AINS POST-OP : PRINCIPES GÉNÉRAUX



- **Bénéfices**

- ↓ 25 à 50% de la consommation d'opioïdes
- ↓ 30% des nausées/vomissements
- Meilleur contrôle de la douleur

- **Risques**

- Saignements gastro-intestinaux
- Fuite anastomotique?
 - ✦ Résultats conflictuels

*** Données provenant d'études avec anastomoses coliques, pas de données sur anastomoses gastro-intestinales ***

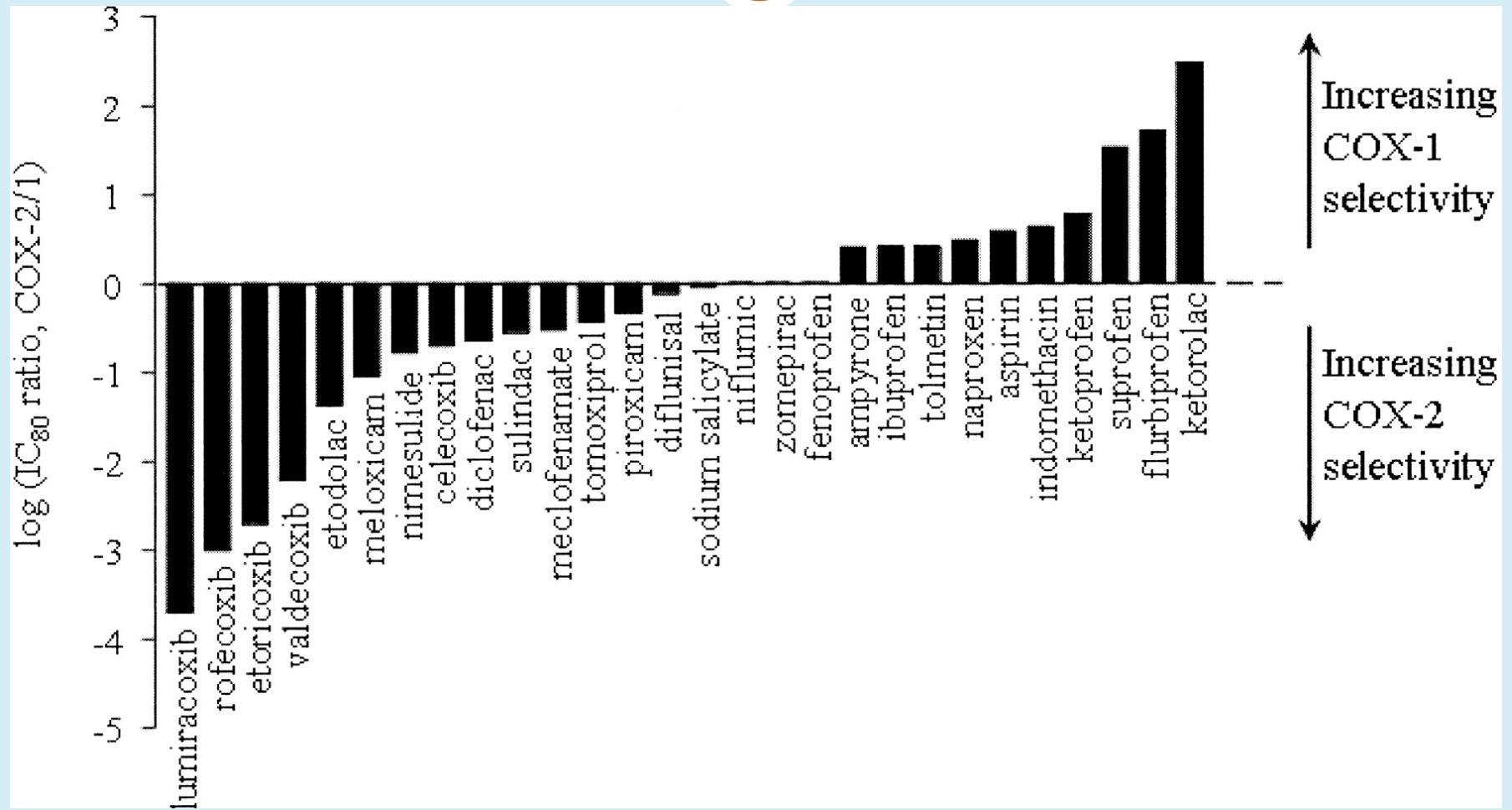
AINS POST-OP



- Selon la majorité des études en chx colorectales, le risque de fuite anastomotique serait surtout lié à l'inhibition de la COX-2
 - Hypothèse :
 - ✦ ↑ expression COX-2 dans le processus de guérison des anastomoses
 - ✦ Inh COX-2 : formation d'un thrombus local a/n endothéline, avec ischémie et perforation possibles...
- D'autres études démontrent un risque de fuite avec AINS non-sélectifs également....

Risque dépendant de la spécificité à la COX 1 ou 2 vs autres propriétés des molécules?

Sensibilité COX-1 et COX-2



RISQUE GASTRO-INTESTINAL



- Effets secondaires possibles :
 - Utilisation courte terme : no/vo, dyspepsie, saignement GI
 - Utilisation moyen-long terme : ulcère GI, perforation tractus GI
- Le risque d'effets GI est dose dépendant et augmente avec un traitement prolongé

RISQUE COMPLICATIONS GI	MOLÉCULES
FAIBLE	Ibuprofène, Aspirine, Diclofenac, Sulindac, COX-2 sélectifs
MODÉRÉ	Naproxen, Indométhacine, Méloxicam
ÉLEVÉ	Piroxicam, Kétoprofen, Kétorolac

RECOMMANDATIONS FDA 2015 VS RISQUE CARDIOVASCULAIRE



- Le risque peut apparaître dès la première semaine de traitement.
- Le risque semble être dose relatif.
- Les AINS ↑ risque CV chez les patients AVEC ou SANS MCAS.
- Ce risque est présent pour tous les AINS, mais certains AINS semblent plus à risque que d'autres.
 - Diclofenac et Indométhacine seraient les pires?
 - Naproxen et Ibuprofène seraient les + sécuritaires?
- Les patients MCAS sont plus à risque de subir un IM ou un AVC suite à la prise d'AINS
- Les AINS ↑ risque de développer de l'insuffisance cardiaque.

AINS : TABLEAU MOLÉCULES



MOLÉCULE	VOIES D'ADMINISTRATION	DOSE MOYENNE ANALGÉSIQUE (DOSE MAX)	FREQUENCE D'ADMINISTRATION	PARTICULARITES
AAS	P.O	500 à 1000 mg (4000 mg/jour)	4 à 6 heures	<ul style="list-style-type: none"> • À utiliser avec précaution chez patients insuffisants rénaux, insuffisants cardiaques et MCAS • Douleur et ulcère GI possible • AAS : effet plateau de l'analgésie avec doses > 1 000 mg/jour. • Naprosyn = molécule intéressante car plusieurs formulations disponibles. Serait possiblement la plus sécuritaire a/n cardiaque. • Indométhacine : beaucoup d'effets indésirables (++ effets secondaires a/n SNC vs autres AINS) • Kétorolac : <ul style="list-style-type: none"> ○ Durée de traitement de 5 jours maximum ○ Aussi puissant qu'un opioïde • Celecoxib : <ul style="list-style-type: none"> ○ Aucun effet sur l'agrégation plaquettaire. ○ Moins d'effet GI à faible dose.
IBUPROFÈNE	P.O	200 à 400 mg (2 400 mg/jour)	4 à 6 heures	
NAPROXEN	P.O I.R LIQUIDE	250 à 500 mg (1 500 mg/jour)	8 à 12 heures	
INDOMÉTHACINE	P.O I.R	25 à 50 mg (200 mg/jour)	8 à 12 heures	
DICLOFENAC	P.O I.R	25 à 50 mg (150 mg/jour)	8 heures (24 heures si forme SR)	
KETOROLAC	P.O I.V I.M	10 mg (40 mg/jour) 15 mg 30 mg (60 mg/jour)	6 heures	
CELECOXIB	P.O	100 à 200 mg (400 mg/jour)	12 heures	

AINS : PRÉCAUTIONS



- **Risque de complications cardiovasculaires**
 - Pire avec AINS sélectifs de la COX-2?
 - À éviter chez les patients :
 - ✦ MCAS
 - ✦ AVC
 - ✦ Insuffisance cardiaque
 - ✦ Hypertension mal contrôlée en post-op
- **Risque de complications rénales**
 - À éviter si Clcr < 60 ml/min
- **Risque de complications gastriques**
 - Pire avec AINS avec forte activité anti COX-1?
- **Interactions médicamenteuses**
 - Diurétiques de l'anse, lithium, digoxine, aspirine
- **Éviter chez la personne âgée (>75 ans), surtout indométhacine et kétorolac**

AINS : RÉSUMÉ



- Représentent un avantage claire pour une gestion optimale de la douleur, mais :
 - Favoriser une durée de traitement restreinte
 - Cibler la population qui en bénéficie et **exclure les patients à risque**
 - Éviter l'utilisation d'AINS sélectifs de la COX-2?
 - ✦ Pas de données en chx bariatrique, et données controversées en chx colorectale.
 - Favoriser l'utilisation d'un AINS avec peu de risque CV?
 - ✦ Naprosyn (disponible en suppositoires), quoique risque CV idem selon FDA...

Prise AINS chronique en POST OP



- **Selon l'ASMBS 2013 :**
 - Les AINS devraient être évités après une chirurgie bariatrique, si possible, puisqu'ils sont associés au développement d'ulcérations anastomotiques et de perforations. (GRADE C).
 - Une thérapie médicamenteuse alternative pour traiter la douleur chronique devrait être identifiée avant la chirurgie bariatrique (GRADE D).

COANALGÉSIFIQUES



- **Neurontin ou Lyrica en période périopératoire**
 - **Lyrica pré-op** (Schulmeyer, De la Maza, Ovalle et al. OBES SURG, 2010) n = 80
 - ✦ Lyrica 150 mg vs placebo 2 heures pré-op
 - ✦ Chx : gastrectomie par laparoscopie
 - ✦ Dans les 24h post-op :
 - Diminution de la consommation de morphine (11.5 mg vs 23.1 mg, $p < 0,0001$) dans le groupe lyrica
 - Diminution du score à l'échelle analogue de la douleur
 - Diminution des no/vo et la prise d'antiémétiques de secours
 - Pas d'effets secondaires rapportés

COANALGÉSIFIQUES



- **Neurontin ou Lyrica en période périopératoire**
 - Peuvent être utiles pour diminuer la consommation d'opioïdes
 - Peuvent être associés à :
 - ✦ Sédation
 - ✦ Étourdissements
 - ✦ Troubles de la vision
 - À favoriser chez les utilisateurs chroniques de narcotiques en association avec AINS?
 - Doses :
 - ✦ Lyrica 75 à 150 mg
 - ✦ Neurontin 300 à 600 mg
 - Neurontin 800 mg 2 heures pré-op serait efficace pour diminuer les no/vo post-op
- **Peu de données en utilisation post-opératoire**

OPIOÏDES : PRINCIPES D'UTILISATION



- Utiliser la **dose minimale efficace** afin de minimiser les effets secondaires possibles
 - Dépression respiratoire, prurit (souvent dose dépendant), no/vo, iléus, constipation, rétention urinaire
- Utiliser en combinaison avec l'acétaminophène et les AINS, si possible.
- Selon l'AAS :
 - Chez les patients avec SAHS, il faut minimiser ou éviter l'utilisation d'opioïde en période péri et post-opératoire
 - Tenter de limiter la prise d'opioïdes en période post-op en utilisation une analgésie multimodale

OPIOÏDES ET CONDITIONS PARTICULIÈRES



- **OBÉSITÉ**

- Utiliser une dose selon le poids idéal et non selon le poids réel
- Opioïdes = molécules lipophiles, donc chez les patients obèses :
 - ✦ ↑ Vd et ↑ T1/2, donc accumulation possible
- Attention à la voie sous-cutanée : peut mener à sous-dosage ou surdosage
 - ✦ Résorption du médicament dans le tissu adipeux non prévisible
- **SAHS : risque accru de développer une dépression respiratoire**

OPIOÏDES ET CONDITIONS PARTICULIÈRES



● PRISE CHRONIQUE D'OPIOÏDES

- Le besoin en opioïde en post-op = imprévisible
 - ✦ Pts tolérants aux opioïdes...
 - ✦ Favoriser l'utilisation d'acétaminophène, d'AINS et de coanalgésiques, dont l'effet sera plus facile à prédire
- MAINTENIR la thérapie chronique d'opioïdes en post-op
 - ✦ Ex : Patient sous HMC 6 mg p.o BID pour arthrite rhumatoïde (n'a pu être sevré en pré-op)
 - En post-op
 - Reprendre dès que possible HMC dose idem
 - Ajout d'entre-dose de la même molécule (si possible) pour traiter la douleur aigue (ex dilaudid 1.5 à 2 mg s.c q3-4h si douleur)

OPIOÏDES ET CONDITIONS PARTICULIÈRES



- **PRISE CHRONIQUE D'OPIOÏDES**

- Patients sous Méthadone :

- ✦ Poursuivre Méthadone dose idem en post-op (possible de donner I.R. ou sublingual si patient intubé)
- ✦ Ajout d'opioïde courte action pour contrôler la douleur aigue
 - Utilisation de doses supérieures possiblement nécessaire car pts tolérants opioïdes

OPIOÏDES ET CONDITIONS PARTICULIÈÈRES



- **PRISE CHRONIQUE D'OPIOÏDES**

- Patients sous buprénorphine (Butrans ou Suboxone)

- ✦ Afinité récepteurs mu 1000x > autres narcotiques

- Peut réduire efficacité des autres opioïdes

- ✦ T1/2 20 à 70 heures

- ✦ Plafonnement de l'effet analgésique rapide

- Peu d'avantages à augmenter la dose pour contrôler la douleur en post-op

- ✦ Conduite suggérée :

- Cesser la buprénorphine 1 semaine avant la chirurgie si possible et remplacer par autre opioïdes PRN

- Contrôle la douleur post-op avec analgésie non-opioïde si possible, surtout pour patients sous Suboxone pré-op

OPIOÏDES ET CONDITIONS PARTICULIÈRES



- **ANTÉCÉDENT DE TOXICOMANIE**
 - **Éviter le démerol!** Cause de la dysphorie....
 - Utiliser dose minimale efficace
 - Passage per os rapide si possible
 - Prescrire quantité minimale d'opioïdes lors du congé de l'hôpital
 - *Le but n'est pas de priver les patients d'opioïdes lorsqu'ils souffrent de douleur, mais surtout d'identifier le groupe à risque accru afin d'assurer une évaluation plus exhaustive, une prescription plus prudente et surtout un suivi étroit.*

****** ATTENTION : Différencier dépendance physique aux opioïdes, pseudo-toxicomanie et toxicomanie *****

OPIOÏDES ET CONDITIONS PARTICULIÈRES



- **Dépendance physique aux opioïdes :**
 - État d'adaptation pouvant se manifester par un syndrome de sevrage.
 - Sx de sevrage peuvent ressembler à une forte grippe et débutent 12 à 36h après la baisse posologique (rhinorrhée, courbatures, faiblesse, diarrhée, tremblements, anorexie, insomnie...)
 - Peut survenir lors :
 - ✦ d'un **arrêt brusque du médicament**
 - ✦ d'une **réduction posologique rapide**,
 - ✦ lors de l'administration d'un antagoniste.
 - Elle peut apparaître après 7 à 10 jours d'utilisation de la substance
- *** Ne signifie pas qu'un patient est toxicomane *****

OPIOÏDES ET CONDITIONS PARTICULIÈRES



- **Toxicomanie:**
 - Maladie chronique primaire neurologique.
 - Influencée par certains facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux.
 - Plusieurs outils de dépistage existent.
 - Caractérisée par certains comportements associés à la perte de contrôle relative à :
 - ✦ l'utilisation compulsive des médicaments
 - ✦ l'utilisation continue malgré le préjudice causé
 - ✦ un état de besoin, de manque criant ou de désir intense d'utiliser une substance pour ses effets psychoactifs et **non dans un but d'analgésie.**

OPIOÏDES ET CONDITIONS PARTICULIÈRES



- **Pseudo-toxicomanie:**
 - Une personne souffrant de douleur intense non soulagée peut finir par concentrer toutes ses énergies à chercher un soulagement de sa douleur. Elle peut sembler préoccupée d'obtenir des opioïdes alors qu'elle essaie de trouver un soulagement à la douleur plutôt que de prendre des opioïdes en soi.
 - On peut la distinguer de la toxicomanie véritable comme suit:
 - ✦ **Lorsque la douleur est soulagée**, on observe :
 - La disparition des comportements antérieurs qui pouvaient évoquer une toxicomanie.
 - Une **augmentation du niveau de capacité fonctionnelle**

OPIOÏDES COURTE ACTION

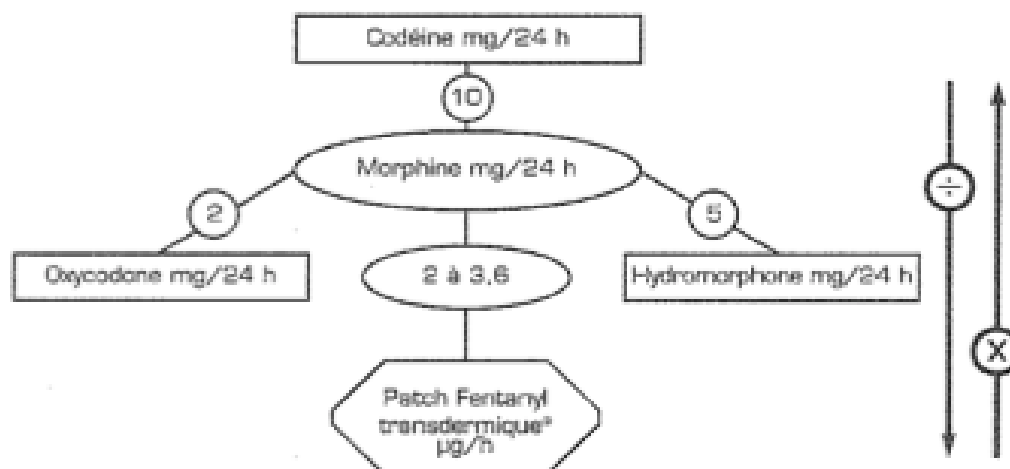


OPIACÉS	Nom commerciaux	VOIES D'ADMINISTRATION	DURÉE D'ACTION	Commentaires
MORPHINE		I.V.	2-3 hres	<ul style="list-style-type: none"> • Les métabolites actifs peuvent s'accumuler chez les patients insuffisants rénaux.
		I.M./S.C.	4-6 hres	
	MS-IR/statex	P.O	3-4 hres	
CODÉINE		I.M./S.C.	3-4 hres	<ul style="list-style-type: none"> • Plafonnement de l'effet analgésique avec doses d'environ 600 mg/jour • Est métabolisé au foie pour devenir de la morphine • Absorption imprévisible (non efficace chez tous les patients)
	Codéine, Empracet (codéine + tylenol)	P.O	3-4 hres	
HYDROMORPHONE		I.V.	2-3 hres	<ul style="list-style-type: none"> • Les métabolites actifs peuvent s'accumuler chez les patients insuffisants rénaux (mais plus sécuritaire que la morphine)
		I.M./S.C.	4-6 hres	
	Dilaudid	P.O	4-6 hres	
OXYCODONE	Oxy-IR / Supeudol	P.O	3-4 hres	<ul style="list-style-type: none"> • Non disponible par voie parentérale. • À favoriser en insuffisance rénale car métabolites inactifs.
FENTANYL		I.V.	30-60 min	<ul style="list-style-type: none"> • À favoriser en insuffisance rénale car métabolites inactifs. • Causerait moins de constipation
		I.M./S.C	1-2 hres	
MÉPÉRIDINE		I.V.	1-3 hres	<ul style="list-style-type: none"> • Éviter chez les patients âgés car traverse la BHE. • Cause de la dysphorie. • ↓ seuil de convulsion • Pouvoir analgésique inférieur aux autres molécules. • Les métabolites actifs peuvent s'accumuler chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques.
		I.M./S.C.	2-3 hres	
	Demerol	P.O	2-3 hres	

CONVERSION OPIOÏDES



Algorithme de conversion des principaux opioïdes ³⁰



Prescription S/C = 50 % de la dose orale

Entredoses : 10 % de la dose de 24 heures

Lors d'un changement de molécule, réduire de 1/3 la dose calculée parce que la tolérance croisée d'une molécule à l'autre peut être incomplète.

Gestion des nausées et vomissements



EN POST-OP

GESTION NAUSÉES/VOMISSEMENTS



- De façon générale: environ 50% des pts auraient des nausées et 30% des vomissements en post-op.
- Pour la **chirurgie bariatrique** : l'incidence de nausées et de vomissements post-op (NVPO) **↑ 70 à 80%**.
- Conséquences possibles des NVPO :
 - ↑ durée séjour
 - ↑ fréquence cardiaque et tension artérielle
 - ↑ douleur
 - Aspiration
 - Effets délétères a/n des anastomoses
 - Débalancements électrolytiques et déshydratation
 - Réadmission

Facteurs de risque associés aux NVPO identifiés dans une revue systématique par Apfel et coll

Table 3 PN/PONV: combined estimates for patient-, anaesthesia-, and surgery-related predictors. For each risk factor, the number of studies in which it was considered, the total number of patients, the ORs and respective 95% CIs, the degree of heterogeneity within the comparison, and the number of outliers are given

Risk factors	Studies (n)	Participants (n)	Combined estimate [OR (95% CI)]	P-value	Heterogeneity, I ²	Outliers (n)
Patient						
Female gender	20	90 916	2.57 (2.32–2.84)	<0.001	69	—
History of PONV or MS	16	44 216	2.09 (1.90–2.29)	<0.001	54	—
Non-smoking	19	90 116	1.82 (1.68–1.98)	<0.001	45	—
Age (per decade)	9	70 562	0.88 (0.84–0.92)	<0.001	64	4
ASA	3	22 371	1.21 (0.88–1.67)	0.24	86	0
BMI	4	20 428	1.00 (0.98–1.02)	0.8	0	3
History of migraine	2	1778	1.77 (1.36–2.31)	—	—	—
					(mean=46)	
Anaesthesia						
Volatile anaesthetics	7	58 557	1.82 (1.56–2.13)	<0.001	73	2
Duration (per hour)	12	64 168	1.46 (1.30–1.63)	<0.001	88	4
Opioids: postoperative	7	10294	1.39 (1.20–1.60)	<0.001	64	1
Nitrous oxide	4	40 071	1.45 (1.06–1.98)	0.02	89	0
Opioids: intraoperative	6	28 569	1.03 (0.94–1.13)	0.47	0	1
					(mean=58)	
Surgery						
Cholecystectomy	4	11 433	1.90 (1.36–2.68)	<0.001	49	—
Laparoscopic	8	29 614	1.37 (1.07–1.77)	0.01	62	—
Gynaecology	7	56 158	1.24 (1.02–1.52)	0.03	60	3
Ear, nose and throat	11	72 472	1.19 (1.00–1.42)	0.05	56	—
Orthopaedics	9	33 571	1.23 (0.99–1.52)	0.06	72	—
Neurology	3	29 367	2.98 (0.75–11.86)	0.12	93	0
Thyroid	3	8829	1.46 (0.90–2.37)	0.13	65	—
Ophthalmology	8	51 968	1.19 (0.95–1.50)	0.13	68	3
Plastics	3	18 837	2.45 (0.66–9.10)	0.18	80	0
Head and neck	3	33 458	1.50 (0.79–2.84)	0.21	83	0
Abdominal	9	59 326	1.08 (0.90–1.28)	0.42	64	2
Urology	2	28 297	2.71 (0.35–20.94)	—	—	—
Breast	2	5689	0.71 (0.46–1.10)	—	—	—
					(mean=70)	

OR, odds ratio; CI, confidence interval; MS, motion sickness; PN, postoperative nausea; PONV, postoperative nausea and/or vomiting; '—' denotes 'not applicable'.

SCORE APFEL



CHARACTERISTIQUES	POINTS
Sexe féminin	1
Histoire de mal des transports ou de NVPO	1
Statut non fumeur	1
Prise opioïde prévue en post-op	1

Score	Probabilité de NVPO (%)
0	10
1	21
2	39
3	61
4	78

GESTION NAUSÉES/VOMISSEMENTS



- **Autres facteurs de risque possibles de NVPO**
 - Obésité
 - Durée de la chirurgie
 - Anxiété
 - PAS de prise chronique de ROH
- **Le score d'Apfel a été validé dans plusieurs études.**
 - Les lignes directrices de l'AAS recommandent l'utilisation du score Apfel, qui aurait une sensibilité de 65 à 70%

PRÉVENTION NOVP



- Selon les lignes directrices de l'AAS, les patients avec un score d'APFEL ≥ 2 devraient recevoir une combinaison d'agents antiémétiques
 - Les patients sélectionnés pour une chirurgie bariatrique ont normalement tous un score ≥ 2
 - ✦ Ils doivent avoir cessé de fumer
 - ✦ Ils recevront des opioïdes en post-op
 - Ainsi, tous les patients devraient recevoir une prophylaxie à l'aide de 2 agents antiémétiques

COMBINAISONS RECOMMANDÉES PAR L'AAS



Table 4. Pharmacologic Combination Therapy for Adults and Children

Adults

Droperidol + dexamethasone⁴⁷ (A1)

5-HT₃ receptor antagonist + dexamethasone^{47,120,189,192,327}47,120,189,192 (A1)

5-HT₃ receptor antagonist + droperidol^{47,140,188,257} (A1)

5-HT₃ receptor antagonist + dexamethasone + droperidol (A2)

Ondansetron + casopitant^{118 117}117,118 or TDS¹⁸⁷ (A1)

Combinations in children

Ondansetron, 0.05 mg/kg, + dexamethasone, 0.015 mg/kg^{328,329} (A1)

Ondansetron, 0.1 mg/kg, + droperidol, 0.015 mg/kg³³⁰ (A1)

Tropisetron, 0.1 mg/kg, + dexamethasone, 0.5 mg/kg³³¹(A1)

See Table 5 for dose ranges for children.

AVANTAGES PRÉVENTION NVPO



- **Benevides et coll. (2013) n = 90**
 - Chx = gastrectomie
 - Trois groupes :
 - ✦ Odansetron 8 mg (O)
 - ✦ Odansetron 8 mg + dexaméthasone 8 mg (OD)
 - ✦ Odansetron 8 mg + dexaméthasone 8 mg + halopéridol 2 mg (ODH)
 - Résultats :
 - ✦ Groupe ODH vs groupe O
 - ↓ incidence nausées (86,7% vs. 53,3%, $p=0,016$) et vomissements (53,3% vs. 20%, $p=0,015$) vs groupe O
 - ↓ incidence utilisation antiémétiques de secours (AÉS) $p=0,029$
 - ↓ douleur ($p=0,046$)
 - ↓ utilisation d'analgésiques opioïdes ($p=0,007$)
 - ✦ Groupe OD vs groupe O
 - ↓ incidence no/vo, mais $p>0,05$

PROJET DE RECHERCHE IUCPQ



Évaluation d'une combinaison de dexaméthasone et d'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements suite à une gastrectomie pariétale

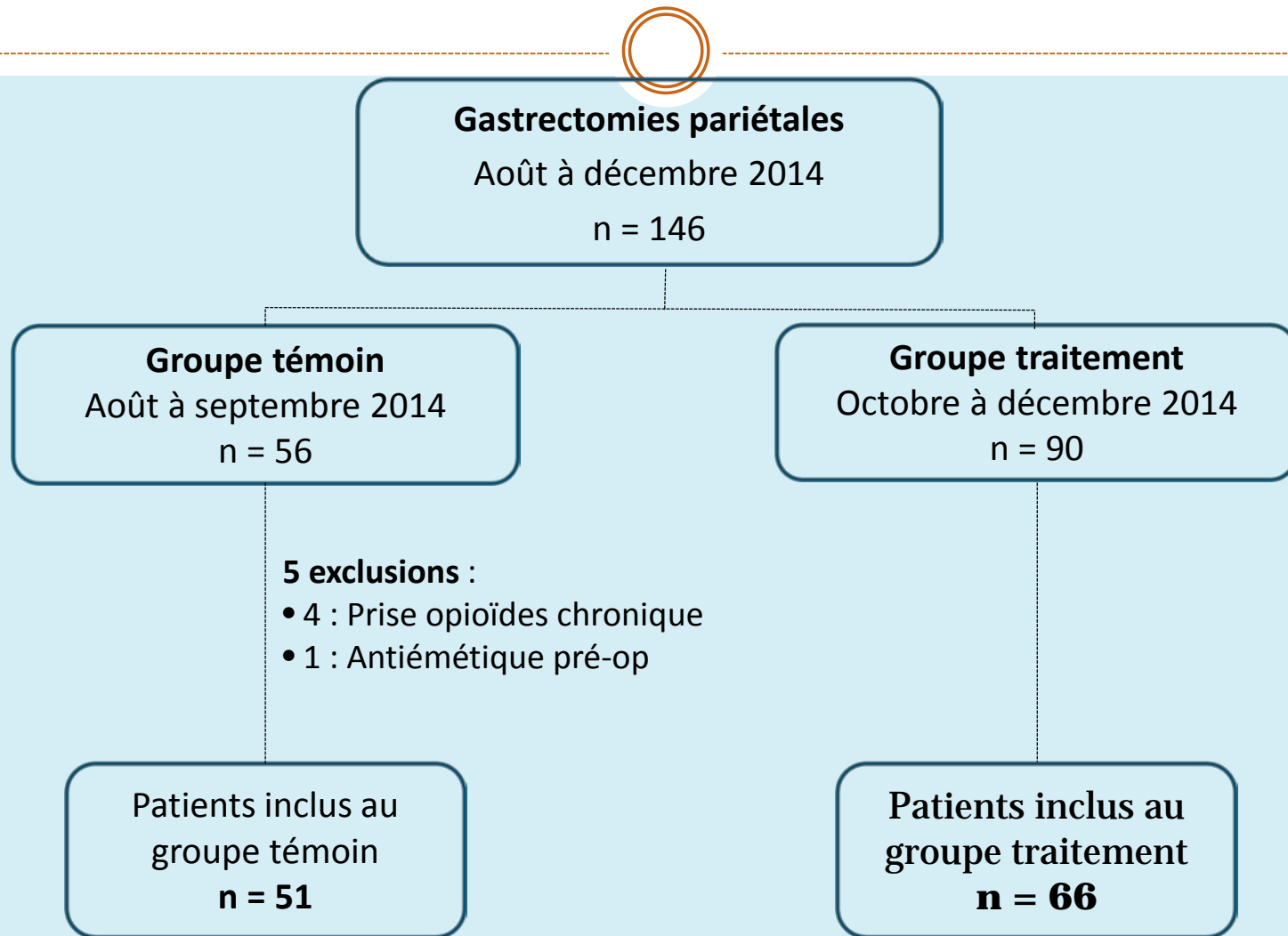
- Anne Beaudry, candidate au Pharm.D., Isabelle Giroux, B.Pharm., M.Sc., Joëlle Flamand-Villeneuve, B.Pharm., M.Sc., Jean S. Bussièrès, MD, Stéfane Lebel, MD, Simon Marceau, MD, Laurent Biertho, MD, Julie Méthot, B.Pharm., Ph.D.
- Département de pharmacie, Département de chirurgie bariatrique, Département d'anesthésiologie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Faculté de pharmacie, Université Laval

COMBINAISON de dexaméthasone et d'ondansétron dans la prévention des no/vo suite à une gastrectomie pariétale



- **CONTEXTE :**
 - Avant la présente étude, la prévention des NVPO à l'IUCPQ consistait principalement en une **monothérapie d'ondansétron 4 mg**.
- **OBJECTIFS :**
 - Primaire : Évaluer l'efficacité d'une combinaison de dexaméthasone et d'ondansétron sur la prévention des NVPO suite à une gastrectomie pariétale.
 - Secondaires : Évaluer la tolérance à la combinaison, la consommation d'opioïdes dans la période postopératoire et la durée de séjour.

MÉTHODOLOGIE



RÉSULTATS



Informations périopératoires

	Groupe témoin n = 51	Groupe traitement n = 66	<i>p</i>
Prophylaxie antiémétique			
Aucune	28 (55 %)	-	-
Dose dexaméthasone (mg)	-	9,0 ± 2,3	-
Dose ondansétron (mg)	3,6 ± 0,9	4,0 ± 0,2	-
Opiïdes per-op (mg)*	14,5 ± 11,3	11,8 ± 7,7	0,16
Durée anesthésie (min)	104 ± 20	125 ± 47	0,002
Temps en salle de réveil (min)	110 ± 52	107 ± 41	0,76
Ventilation post-op (min)	24 ± 16	23 ± 18	0,72
Complications	5 (10 %)	5 (8 %)	0,75

Données présentées sous forme n (%) ou moyenne ± écart-type

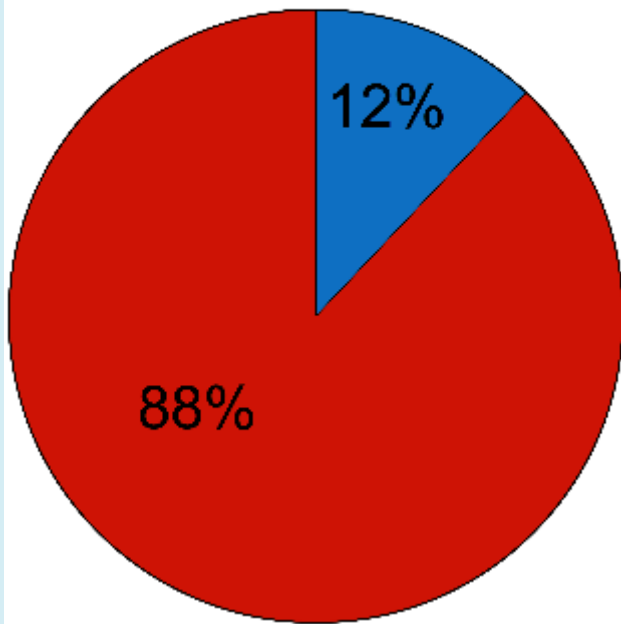
*Exprimée dose équivalente d'hydromorphone par voie parentérale

RÉSULTATS

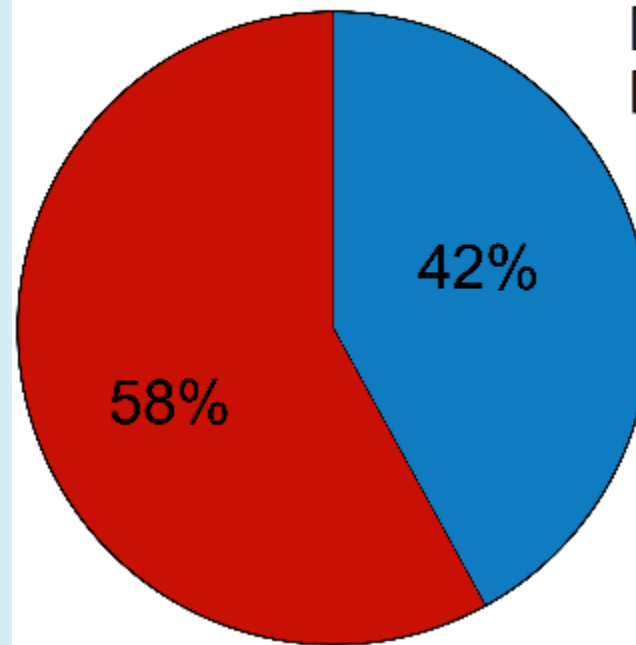


Réponse complète

Groupe témoin



Groupe traitement



■ Réponse complète
■ Présence de NVPO

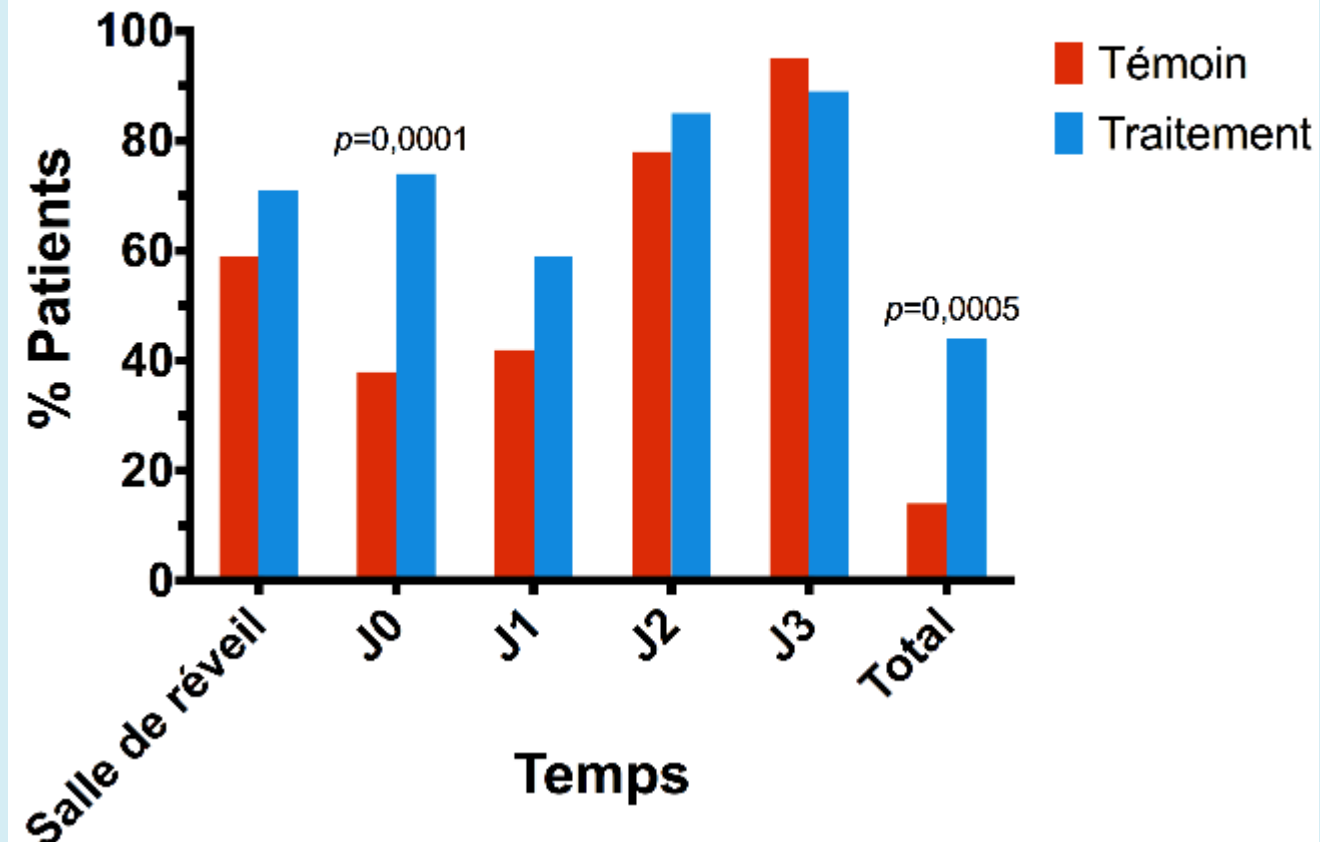
$p=0,0004$

Réponse complète : Absence de NVPO durant toute la période d'observation

RÉSULTATS



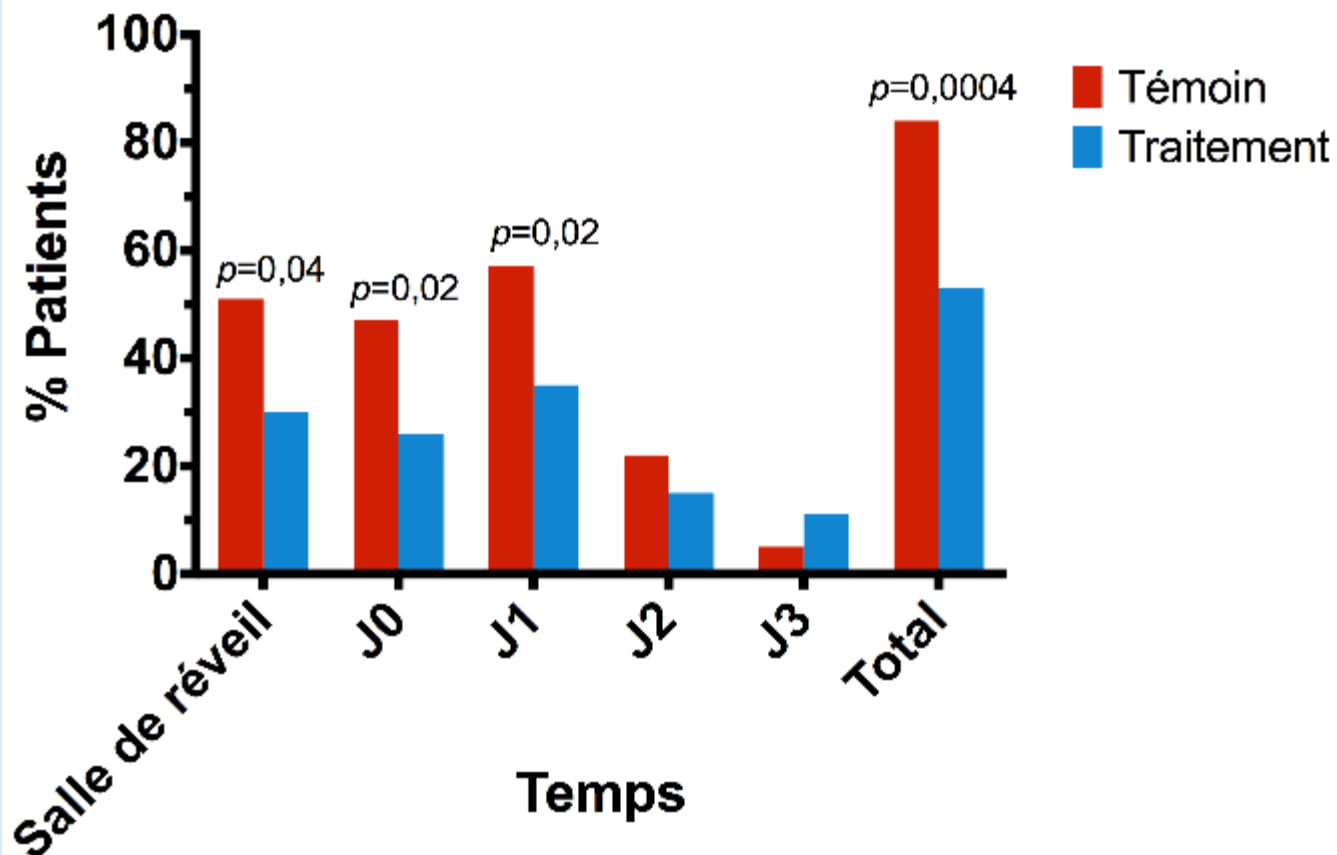
Absence de nausée



RÉSULTATS



Utilisation d'antiémétiques de secours

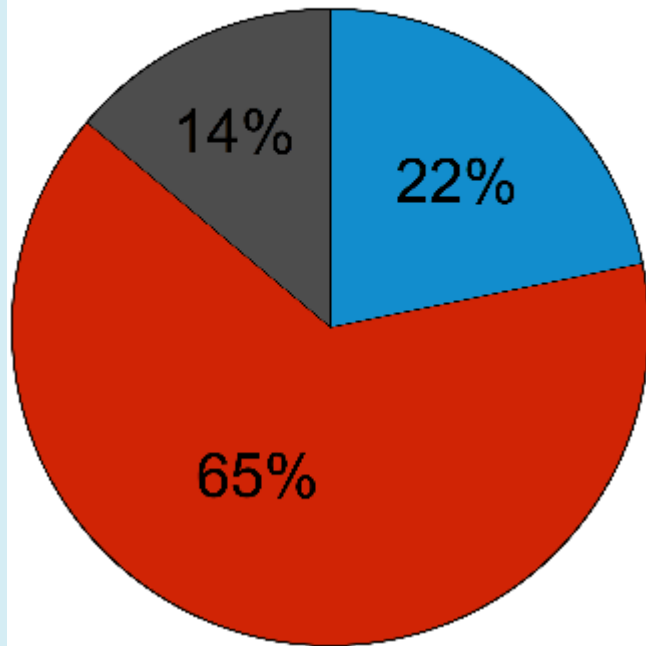


RÉSULTATS

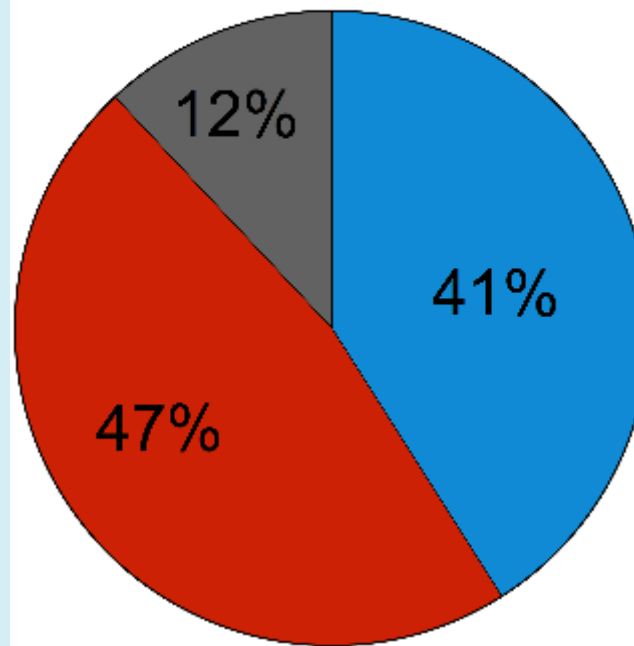


Durée de séjour hospitalier postopératoire

Groupe témoin



Groupe traitement

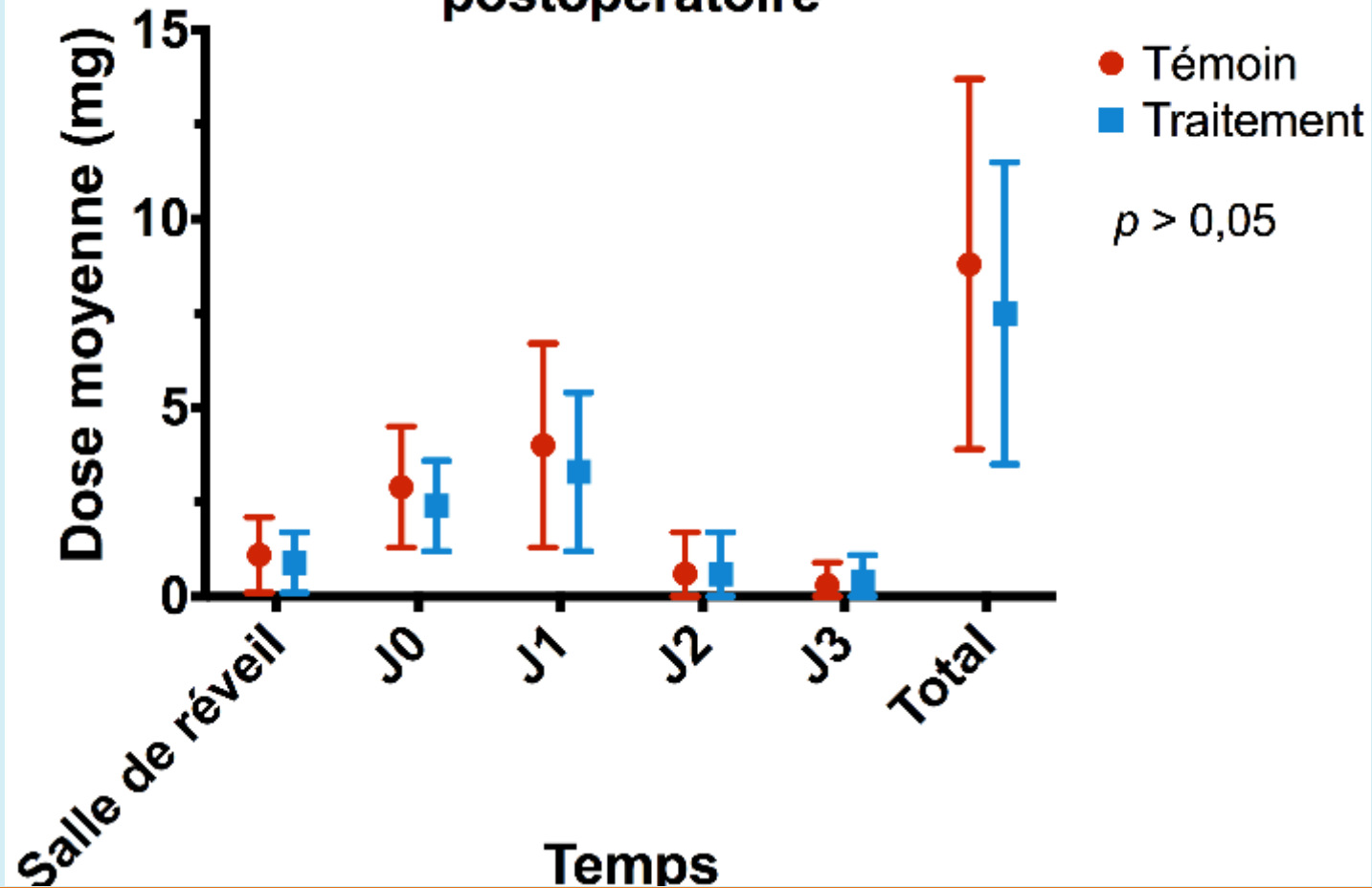


≤ 3 jours	$p=0,03$
4 jours	$p=0,06$
≥ 5 jours	$p=0,79$

RÉSULTATS



Consommation d'opioïdes postopératoire



CONCLUSION



- Une combinaison de dexaméthasone et d'ondansétron semble efficace pour prévenir les NVPO suite à une gastrectomie pariétale.
- Cette combinaison n'engendre pas davantage d'effets indésirables ou de complications postopératoires.

Effets secondaires

	Groupe témoin n = 51	Groupe traitement n = 66	<i>p</i>
Céphalée	8 (16 %)	11 (17 %)	1,00
Somnolence	5 (10 %)	1 (2 %)	0,08
Prurit	1 (2 %)	4 (6 %)	0,39
Étourdissement	5 (10 %)	2 (3 %)	0,24
Insomnie	0 (0 %)	2 (3 %)	0,50
Agitation	9 (18 %)	9 (14 %)	0,61

Données présentées sous forme n (%)

- L'utilisation de cette prophylaxie contribue à diminuer la durée de séjour.

TRAITEMENT DES NO/VO



- Si apparition no/vo malgré prophylaxie :
 - Favoriser l'utilisation d'une molécule d'une classe différente de celle utilisée en pré-op
 - ✦ Surtout si nausée/vomissement < 6 heures post sortie salle d'op
 - ✦ Différentes classes disponibles :
 - Antidopaminergiques
 - Antihistaminiques
 - Dexaméthasone
 - Anti 5HT3
 - S'assurer de bien cibler la cause des no/vo

Mécanismes des nausées

anesthésiques

urs sérotoninergiques 5-HT₄ :

métoclopramide

⊗ Antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ :

ondansétron, métoclopramide

TRAITEMENT DES NO/VO



- **Causes possible no/vo post-op**
 - Douleur
 - Hypotension
 - Hypoxie
 - Médication (opioïdes, AINS, etc)
 - Iléus

TRAITEMENT DES NO/VO



Classe	Molécules	Doses	Effets indésirables	Particularités
Antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT3	Odansétron (Zofran ^{md})	Prophylaxie : 4 à 8 mg i.v. Post-op : 4 à 8 mg p.o. ou i.v. q6-8h prn	Fatigue, céphalée, constipation, ↑ QT	- Odansétron = Gold standard en prévention et tx des no/vo post-op - Odansétron 4 mg i.v. = 8 mg p.o
	Granisétron (Kytril ^{md})	Prophylaxie: 1 mg i.v. Post-op : 1 à 2 mg p.o. ou i.v. q12-24h		

Classe	Molécules	Doses	Effets indésirables	Particularités
Antihistaminique	Dimenhhydrinate (Gravol ^{md})	Prophylaxie : pas utilisé Post-op : 50 à 100 mg p.o., i.r. ou i.v. q6-8h prn	Somnolence, étourdissement, céphalée, nervosité	Peu de données sur l'utilisation en post-op

TRAITEMENT DES NO/VO



Classe	Molécules	Doses	Effets indésirables	Particularités
Antidopaminergiques	Métoclopramide (Maxeran ^{md})	Prophylaxie : pas utilisé Post-op : 10 à 50 mg p.o. ou i.v. q6h prn	REP, somnolence	- Dose inférieure à 25 mg ne serait pas efficace - Effet prokinétique
	Halopéridole (Haldol ^{md})	Prophylaxie : 1 à 2 mg Post-op : 0.5 mg à 2 p.o. ou s.c. q6-12h prn	↑ QT, REP (rares à faible dose)	Efficace à faible dose
	Prochlorpérazine (Stemetil ^{md})	Prophylaxie : pas utilisé Post-op : 5 à 10 mg p.o., i.r. ou i.v. q6h prn	Somnolence, agitation, REP	La mieux tolérée des phénothiazines
	Prométhazine (Phenergan ^{md})	Prophylaxie : pas utilisé Post-op : 12.5 à 25 mg p.o., i.v. ou i.m. q4-6h prn	REP, somnolence, ↑QT, constipation, irritation/nécrose de la peau	- Inhibe aussi les récepteurs H1 - Beaucoup d'effets indésirables - Injection i.m. profonde à favoriser

TRAITEMENT DES NO/VO



Classe	Molécules	Doses	Effets indésirables	Particularités
Corticostéroïde	Dexaméthasone (Decadron ^{md})	Prophylaxie: 4 à 8 mg avant l'induction Post-op : 2 à 4 mg p.o., i.v., i.m. ou s.c. q6-12h prn	Stimulation SNC (agitation, insomnie), ↑appétit, ↑glycémies	- La dose de 8 mg en prophylaxie serait liée à une ↓de la prise d'opioïdes - Peu de données sur l'utilisation en post-op

Classe	Molécules	Doses	Effets indésirables	Particularités
Antagoniste de la neurokinine 1	Aprépitant (Emend ^{md})	Prophylaxie : 40 à 80 mg p.o. pré-op	Fatigue, étourdissement, constipation, faiblesse	- Seulement indiqué en oncologie au Canada - Peu de données disponibles en prévention no/vo post-op

TRAITEMENT DES NO/VO



- **Zofran :**
 - Prophylaxie 8 mg serait > 4 mg pour prévention no/vo ad 48 heures post-op
- **Decadron :**
 - Dose de 0.1 mg/kg ou de 8 mg associée à :
 - ✦ ↓douleur post-op
 - ✦ ↑temps avant la prise de la première dose d'analgésique
 - ✦ ↓prise d'analgésique
 - Permet de « couvrir » les patients sous stéroïdes pour éviter l'insuffisance surrénalienne
- **Combinaison antiémétique les plus fréquentes**
 - Zofran + haldol ou Zofran + decadron

Gestion de la thromboprophylaxie



EN POST-OP

THROMBOPROPHYLAXIE



- Selon l'ASMBS 2013 :
 - La prophylaxie contre la TVP est recommandée pour tous les patients (GRADE B)
 - ✦ Bas de compression séquentielle (GRADE C)
 - ✦ HNF ou HFPM à débiter dans les 24 heures post chirurgie (GRADE B)
 - La prophylaxie chimique est recommandée au départ de l'hôpital pour les patients à haut risque (ex : histoire de TVP) (GRADE C)
 - La mobilisation précoce est encouragée (GRADE C)

RECOMMENDATIONS CHEST 2012



□ Évaluation du risque thromboembolique

Table 7—Caprini Risk Assessment Model

1 Point	2 Points	3 Points	5 Points
Age 41-60 y	Age 61-74 y	Age ≥ 75 y	Stroke (< 1 mo)
Minor surgery	Arthroscopic surgery	History of VTE	Elective arthroplasty
BMI > 25 kg/m ²	Major open surgery (> 45 min)	Family history of VTE	Hip, pelvis, or leg fracture
Swollen legs	Laparoscopic surgery (> 45 min)	Factor V Leiden	Acute spinal cord injury (< 1 mo)
Varicose veins	Malignancy	Prothrombin 20210A	
Pregnancy or postpartum	Confined to bed (> 72 h)	Lupus anticoagulant	
History of unexplained or recurrent spontaneous abortion	Immobilizing plaster cast	Anticardiolipin antibodies	
Oral contraceptives or hormone replacement	Central venous access	Elevated serum homocysteine	
Sepsis (< 1 mo)		Heparin-induced thrombocytopenia	
Serious lung disease, including pneumonia (< 1 mo)		Other congenital or acquired thrombophilia	
Abnormal pulmonary function			
Acute myocardial infarction			
Congestive heart failure (< 1 mo)			
History of inflammatory bowel disease			
Medical patient at bed rest			

RECOMMANDATIONS CHEST 2012



- ✦ Prophylaxie **non recommandée** pour les patients ayant un très faible risque de TEV (<0,5%, Caprini = 0) (Grade 1B et 2C)
- Prophylaxie mécanique **recommandée** pour les patients ayant un faible risque de TEV (~1,5%, Caprini = 1-2) (Grade 2C)
- Prophylaxie pharmacologique (Grade 2B) ou mécanique (Grade 2C) **recommandée** pour les patients ayant un risque modérée de TEV (~3,0%, Caprini = 3-4)
- Prophylaxie pharmacologique **recommandée** pour les patients ayant un risque élevé de TEV (~6,0%, Caprini ≥ 5) (Grade 2C)
- Prophylaxie mécanique **recommandée** pour les patients ayant un risque modéré ou élevé de TEV, MAIS présentant un risque accru de saignement (Grade 2C)

RECOMMANDATIONS CHEST 2012



- Incidence de TEV post-chirurgie bariatrique

- TEV symptomatique : 2,0%
- EP fatale: 0,3%

= **risque faible à modéré?**

→ Sous-estimation du risque réelle

- ✦ Patients de 11 études recevant majoritairement une thromboprophylaxie

- Opinion des auteurs

- Patients subissant une chirurgie bariatrique ont en pratique au moins un **risque modérée de TEV** (Caprini = 4)

ÉVIDENCES CLINIQUES



- Lien entre activité anti-Xa et risque d'événement thrombotique ou de saignement **non démontré**.
- **Niveau d'activité anti-Xa diminué** chez les patients obèses morbides (IMC > 40) si utilisation dose HFPM standard, surtout lorsque IMC >50.
 - Le niveau d'activité anti-Xa serait proportionnelle au poids total des patients
- Si utilisation doses usuelles d'HFPM chez obèses (IMC > 35) :
 - ↓ efficacité pour prévenir TEV vs population non-obèse

ÉVIDENCES CLINIQUES



- **Avantage doses élevées d'HFPM ou HNF chez pts avec IMC < 40?**
 - Données conflictuelles pour la population médicale, mais à favoriser dans population post chx bariatrique (+ de facteurs de risque)
- **Le risque de saignement ne serait pas augmenté avec les doses + élevées en général**
 - Énoxaparine 40 mg BID ou 60 mg BID
 - ✦ Moins de données dispo avec enoxaparine 0.5 mg/kg ID
 - Daltéparine 7 500 UI ID
 - Tinzaparine 75 UI/kg ID (ad 14 000 UI ID)
 - *** Nadroparine 5 700 UI vs 9 700 UI (n = 60) ↑ saignement dose élevée ***

ÉVIDENCES CLINIQUES



- **Daltéparine :**

- Dose de 7 500 UI ID serait sécuritaire selon une étude réalisée à l'IUCPQ. n=135 (Simoneau et al., 2008, Obes Surg) ad 20 jours après départ hôpital
- Anti-Xa thérapeutique (0.2 à 0.5 UI/L) atteint chez 60% des patients (IMC moyen 53.7)
- 30% de patients avaient un anti-Xa sous-thérapeutique, et ceux-ci avaient un poids moyen de 160 kg (IMC 55.7)
- Aucune TEV rapportée, et 3 saignements rapportés, mais pas en lien avec anti-Xa augmenté.

- **Tinzaparine**

- Dose de 75 UI/kg (4 500 ad 14 000 UI ID) à l'Hôpital St-Joseph, (n= 366, IMC moyen 45.9) du jour 0 ad 7 jours après départ hôpital.
- 1 événement thrombotique (thrombose veine mésentérique supérieure)
- 2.3% de saignement majeurs
- Auteurs concluent à sécurité du traitement et à l'absence d'accumulation

RECOMMANDATIONS



- 1) **Anti-Xa n'est pas recommandé d'emblée pour les patients obèses. Peut être considéré chez les patients suivants :**
 - **> ou = 180 kg ou IMC > ou = 50**
 - **Risque élevé de saignement ou d'événement emboliques**
 - **Fonction rénale altérée**
- 2) **Chez obèses morbides (IMC > 40), favoriser l'utilisation de doses d'héparine ↑ vs doses usuelles**
 - **Énoxaparine**
 - ✦ **30 mg BID < 40 MG BID**
 - ✦ **Considérer 60 MG BID chez patients avec IMC > 50?**
 - **Autres HFPM : ↑ doses de 25 à 30%**
 - ✦ **Expérience locale avec Daltéparine 7 500 UI ID**
 - ✦ **Considérer Daltéparine 10 000 UI ID avec IMC > 50?**
 - **HNF : 5 000 à 7 500 UI TID**

RECOMMENDATIONS



Table 2 Dosing recommendations for prophylactic doses of parenteral anticoagulants in morbidly obese patients (BMI \geq 40 kg/m²) with normal renal function (CrCl > 30 ml/min.) [5, 10, 29, 30, 33]

Medication	Recommended dosing regimen
Enoxaparin [29, 30, 33]	Enoxaparin 40 mg subcutaneously twice daily
Unfractionated heparin [33]	7500 units subcutaneously three times daily
Fondaparinux	Consider using enoxaparin if not contraindicated. If unable to substitute, use standard fondaparinux 2.5 mg subcutaneously daily
Other LMWHs (dalteparin, tinzaparin, nadroparin) [5, 10]	Consider using enoxaparin instead. If unable to substitute, consider increasing total daily dose by 25–30 %

Vandiver JW et al., Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity; literature review and dosing recommendations, 2015.

RECOMMANDATIONS



- 3) **Chez patients obèses (IMC 35 à 40), moins de données appuient utilisation HFPM à dose augmentée**
 - À favoriser dans clientèle chirurgicale car plus de facteurs de risque de thrombose
 - Établir un ratio risque/bénéfices chez patients à plus haut risque de saignement.
 - ✦ La dose standard pourrait être envisagée dans certains cas
- 4) **Favoriser utilisation énoxaparine vs autres molécules?**
 - + de données, mais....
 - Expérience clinique locale favorable avec daltéparine 7 500 UI ID
 - Administration ID plus facile en externe vs BID

NOTRE PRATIQUE IUCPQ



- **Douleur :**
 - Tylenol 1 G i.r. ou p.o. q6h régulier
 - Indométhacine 100 mg i.r. q12h dès post-op 1 (si créatinine < 80 mmol/L et si absence contre-indication)
 - ✦ Changement pour naprosyn 500 mg i.r. q12h?
 - Hydromorphone 1 à 1.5 mg s.c q3-4h si douleur, avec passage p.o. rapide
- **Prévention no/vo :**
 - Prophylaxie :
 - ✦ Actuellement : pratique très variable...
 - Si no/vo post-op :
 - ✦ Gravol 50 à 100 mg i.v., i.r. ou p.o. q6-8h si besoin, zofran 4 mg i.v. ou p.o. q8h si besoin prescrits d'emblée
 - ✦ Ajout si nécessaire d'halopéridol 0.5 mg p.o. ou s.c. q12h régulier si no/vo réfractaires.
- **Thromboprophylaxie :**
 - Fragmin 3 500 UI s.c. Q12h post-op 1, puis 7 500 UI s.c q24h dès post-op 2 ad 20 jours après congé hôpital.

BIBLIOGRAPHIE



- Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 1999 Sep;91(3):693-700. PubMed PMID: 10485781
- Benevides ML, Oliveira Sde S, Aguilar-Nascimento JE. Combination of haloperidol, dexamethasone, and ondansetron reduces nausea and pain intensity and morphine consumption after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Brazilian journal of anesthesiology*. 2013 Sep-Oct;63(5):404-9.
- Benevides ML, Oliveira SS, de Aguilar-Nascimento JE. The combination of haloperidol, dexamethasone, and ondansetron for prevention of postoperative nausea and vomiting in laparoscopic sleeve gastrectomy: a randomized double-blind trial. *Obesity surgery*. 2013 Sep;23(9):1389-96.
- Bitot V, Beausier M, AINS et risque de fistule digestive postopératoire, *La presse médicale*, 2014;43(6):633-636.
- Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE et al., Enoxaparine thromboprophylaxis in gastric bypass patients; extended duration, dose stratification, an antifactor Xa activity, *Surg Obes Relat Dis*, 2008;4(5):625-631.

BIBLIOGRAPHIE



- Gan TJ, Diemunsch P, Habid AS, et al. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting, *Anesth Analg*, 2014;118:85–113
- Jokinen J, Smith AF, Roewer N, et al. Management of postoperative nausea and vomiting: how to deal with refractory PONV, *Anesth Clin*, 2012;30:481-493.
- Jones Richard, Should anaesthetists routinely give dexamethasone as perioperative antiemetic? *Br J of Hosp Med*, 2014;75(2)118.
- Mariano ER, Management of acute perioperative pain, *Uptodate*, avril 2015.
- Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, et al., Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity; available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings, *Ann pharmacother*, 2009;43:1064-1083.
- Perioperative Bariatric Guidelines ASMBS, *obes J*, 2009;volume 17 S 1.

BIBLIOGRAPHIE



- Simoneau MD, Vachon A, Picard F. Effect of prophylactic dalteparin on anti-factor Xa levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2010;20(4):487-91.
- Moussa AA, Oregan PJ. Prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic bariatric surgery--granisetron alone vs granisetron combined with dexamethasone/droperidol. *Middle East journal of anaesthesiology*. 2007 Jun;19(2):357-67.
- Roumie CL, Choma NN, Kaltenbach L, et al., Non-aspirin NSAID, COX-2 inhibitors and risk for cardiovascular events-stroke, acute MI, and death from coronary heart disease, *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2009;18:1053-1063.
- Rushfeldt CF, Sveinbjornsson B, Soreide K, et al., Risk of anastomotic leakage with use of NSAID after gastrointestinal surgery, *Int J colorectal Dis*, 2011;26:1501-1509.
- Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE, A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg*, 2002;12:19-24.
- Schulmeyer MC, De la Maza J, Ovalle C, et al. Analgesic effects of a single preoperative dose of pregabalin after laparoscopic sleeve gastrectomy, *Obes Surg*, 2010;20:1678-1681.

BIBLIOGRAPHIE



- Sinha AC, Singh PM, Williams NW, Ochroch EA, Goudra BG. Aprepitant's prophylactic efficacy in decreasing postoperative nausea and vomiting in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2014 Feb;24(2):225-31.
- Tradounsky G, Les antiémétiques ad nauseam, *Le Médecin du Québec*, 2013;48(6):65-72.
- Vandiver JW, Ritz LI, Lalama JT et al., Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations, *J Thromb Thrombolysis*, 2015.
- Viel E, Rpart J, Elejam JJ, Pharmacologie des anti-inflammatoires non stéroïdiens et indications pour l'analgésie postopératoire, Elsevier, 2000.
- Waldron N, Jones C, Gan T et al., Impact of perioperative dexamethasone on post-operative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis, *Br J Anesth.*, 2013;1(2):191-200.
- Wang TF, Milligan PE, Wong CA, Deal EN, Thaelke MS, Gage BF. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost* 2014;111(1):88-93.