

# 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, démerol)
- +/- 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"><li>• Aucun effet anti-inflammatoire.</li><li>• Aucun effet GI ou hématologique.</li><li>• Attention chez patients insuffisants hépatiques.</li></ul>

- 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 \*\*\*

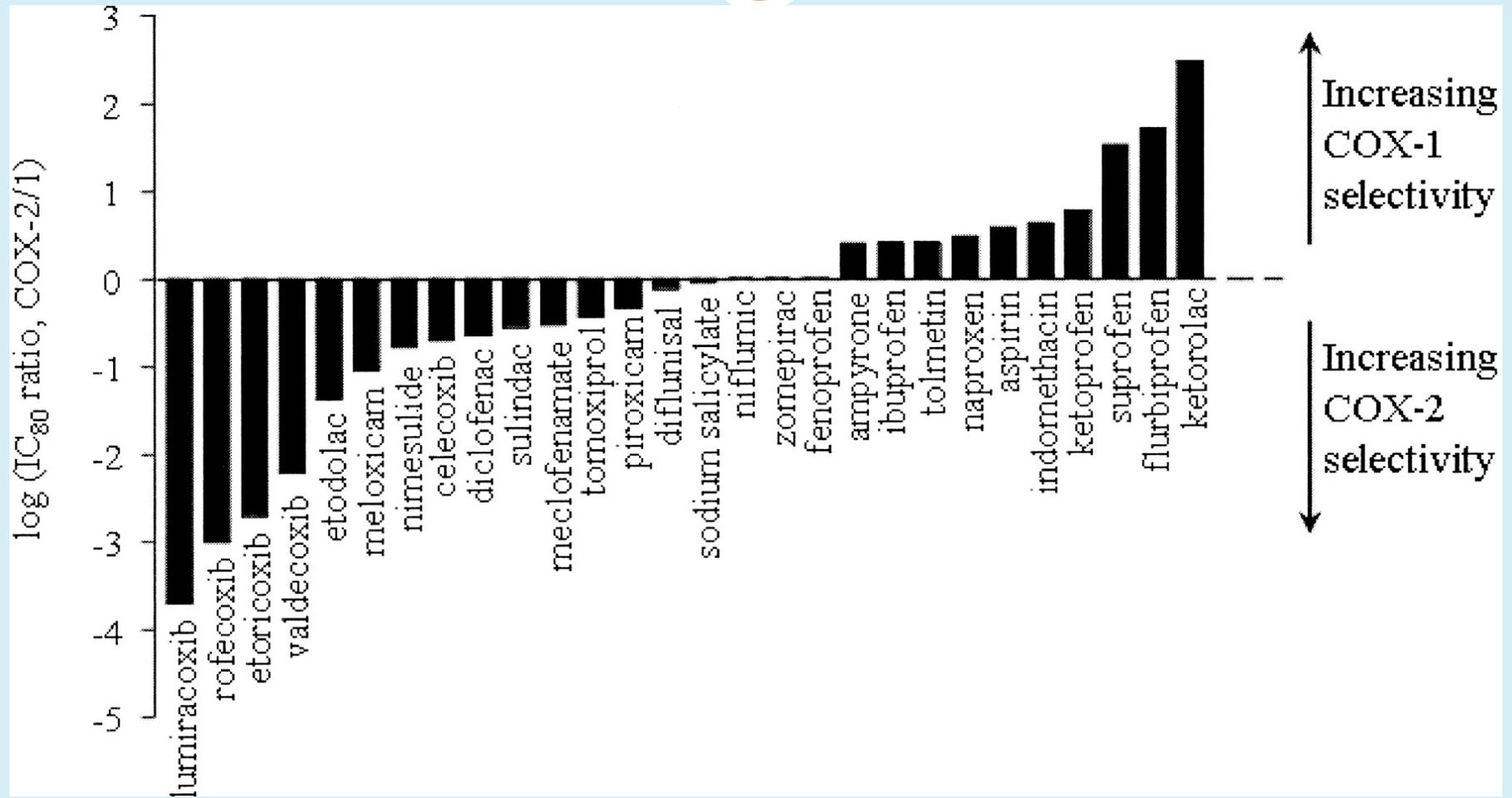
# AINS POST-OP



- 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"> <li>• <b>À utiliser avec précaution chez patients insuffisants rénaux, insuffisants cardiaques et MCAS</b></li> <li>• <b>Douleur et ulcère GI possible</b></li> <li>• AAS : effet plateau de l'analgésie avec doses &gt; 1 000 mg/jour.</li> <li>• Naprosyn = molécule intéressante car plusieurs formulations disponibles. Serait possiblement la plus sécuritaire a/n cardiaque.</li> <li>• Indométhacine : beaucoup d'effets indésirables (++ effets secondaires a/n SNC vs autres AINS)</li> <li>• Kétorolac :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Durée de traitement de 5 jours maximum</li> <li>○ Aussi puissant qu'un opioïde</li> </ul> </li> <li>• Celecoxib :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aucun effet sur l'agrégation plaquettaire.</li> <li>○ Moins d'effet GI à faible dose.</li> </ul> </li> </ul>
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

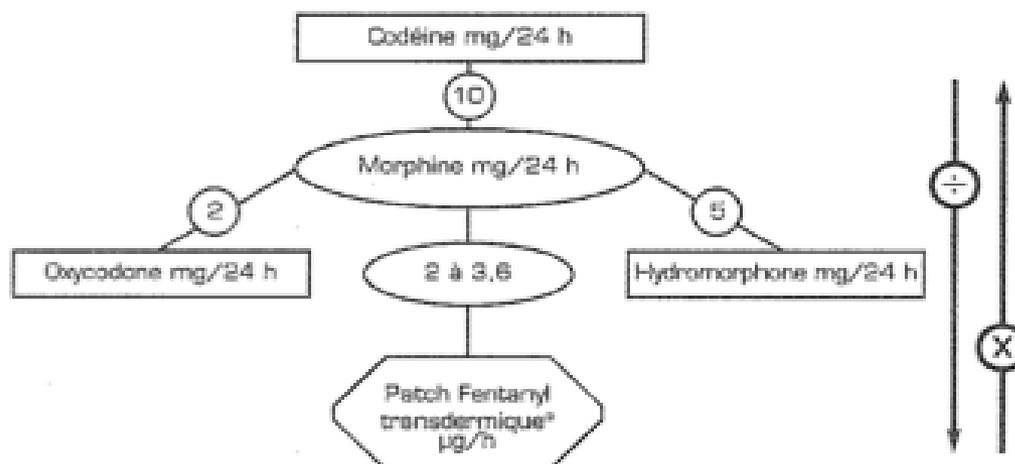


OPIACÉS	Nom commerciaux	VOIES D'ADMINISTRATION	DURÉE D'ACTION	Commentaires
MORPHINE		I.V.	2-3 hres	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les métabolites actifs peuvent s'accumuler chez les patients insuffisants rénaux.</li> </ul>
		I.M./S.C.	4-6 hres	
	<b>MS-IR/statex</b>	P.O	3-4 hres	
CODÉINE		I.M./S.C.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

# CONVERSION OPIOÏDES



## Algorithme de conversion des principaux opioïdes <sup>30</sup>



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 <sup>2</sup>	Outliers (n)
<b>Patient</b>						
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)	
<b>Anaesthesia</b>						
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)	
<b>Surgery</b>						
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



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

<b>Score</b>	<b>Probabilité de NVPO (%)</b>
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  $\geq 2$  devraient recevoir une combinaison d'agents antiémétiques
  - Les patients sélectionnés pour une chirurgie bariatrique ont normalement tous un score  $\geq 2$ 
    - ✦ 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 + dexamethasone<sup>47</sup> (A1)

5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist + dexamethasone<sup>47,120,189,192,327</sup>47,120,189,192 (A1)

5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist + droperidol<sup>47,140,188,257</sup> (A1)

5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist + dexamethasone + droperidol (A2)

Ondansetron + casopitant<sup>118 117</sup>117,118 or TDS<sup>187</sup> (A1)

### Combinations in children

Ondansetron, 0.05 mg/kg, + dexamethasone, 0.015 mg/kg<sup>328,329</sup> (A1)

Ondansetron, 0.1 mg/kg, + droperidol, 0.015 mg/kg<sup>330</sup> (A1)

Tropisetron, 0.1 mg/kg, + dexamethasone, 0.5 mg/kg<sup>331</sup>(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

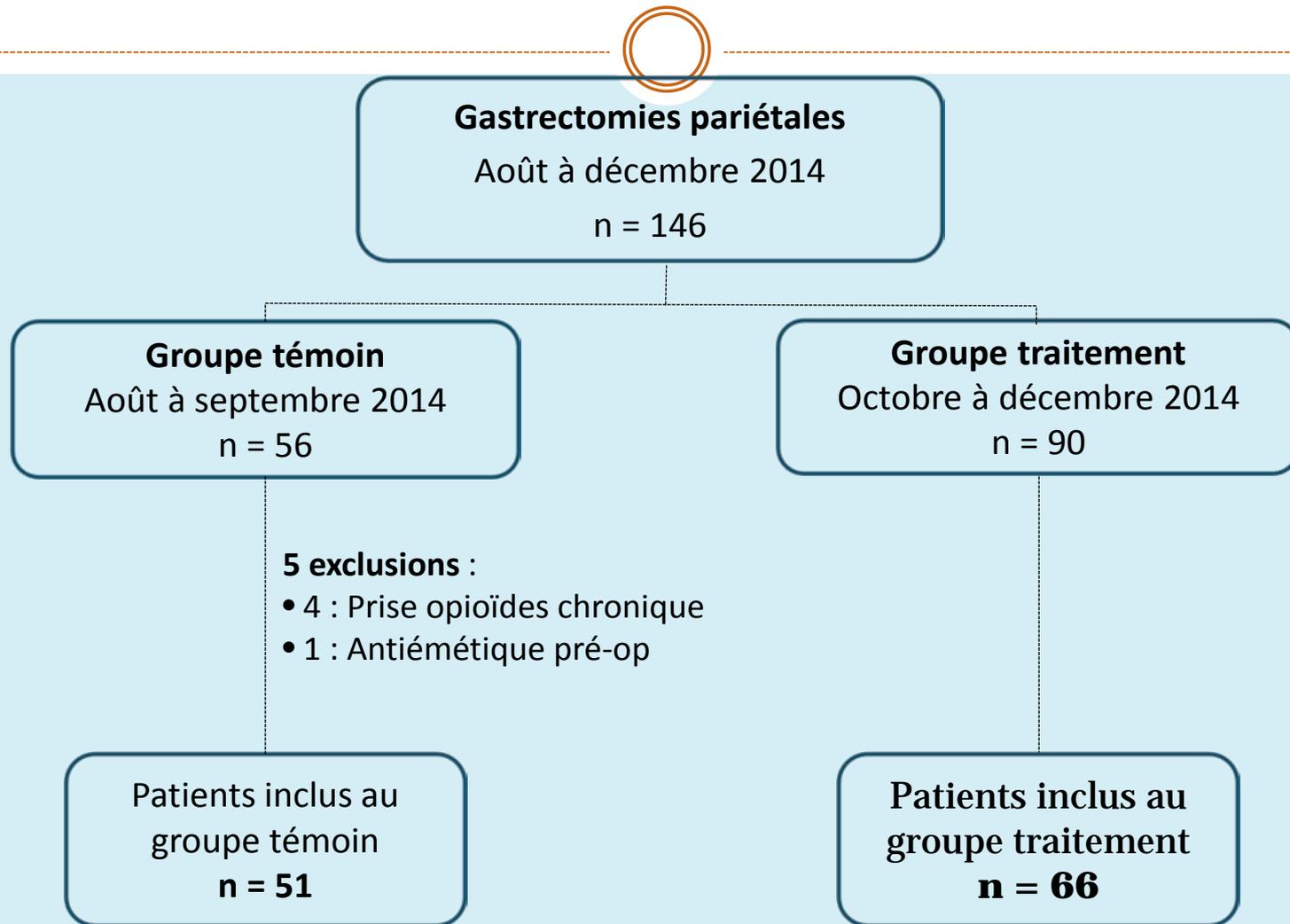
- Anne Beaudry, candidate au Pharm.D., Isabelle Giroux, B.Pharm., M.Sc., Joëlle Flamand-Villeneuve, B.Pharm., M.Sc., Jean S. Bussièrès, MD, Stéfane Lebel, MD, Simon Marceau, MD, Laurent Biertho, MD, Julie Méthot, B.Pharm., Ph.D.
- Département de pharmacie, Département de chirurgie bariatrique, Département 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>
<b>Prophylaxie antiémétique</b>			
Aucune	28 (55 %)	-	-
Dose dexaméthasone (mg)	-	9,0 ± 2,3	-
Dose ondansétron (mg)	3,6 ± 0,9	4,0 ± 0,2	-
<b>Opiïdes per-op (mg)*</b>	14,5 ± 11,3	11,8 ± 7,7	0,16
<b>Durée anesthésie (min)</b>	104 ± 20	125 ± 47	<b>0,002</b>
<b>Temps en salle de réveil (min)</b>	110 ± 52	107 ± 41	0,76
<b>Ventilation post-op (min)</b>	24 ± 16	23 ± 18	0,72
<b>Complications</b>	5 (10 %)	5 (8 %)	0,75

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

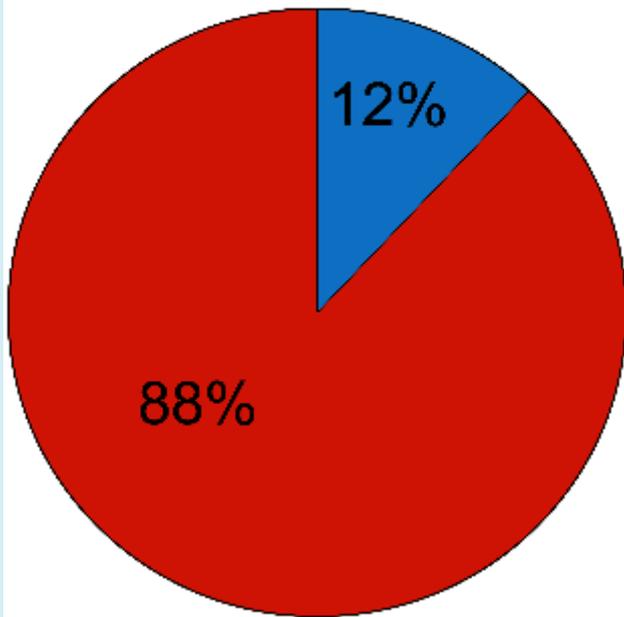
\*Exprimée dose équivalente d'hydromorphone par voie parentérale

# RÉSULTATS

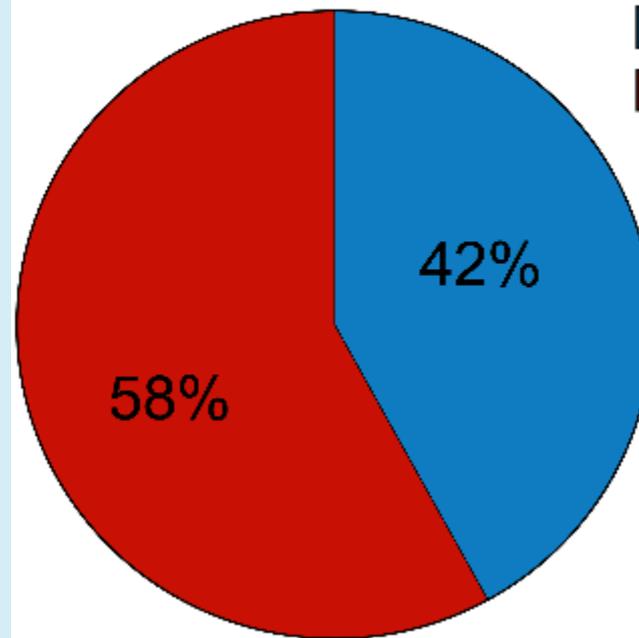


## Réponse complète

### Groupe témoin



### Groupe traitement



■ Réponse complète  
■ Présence de NVPO

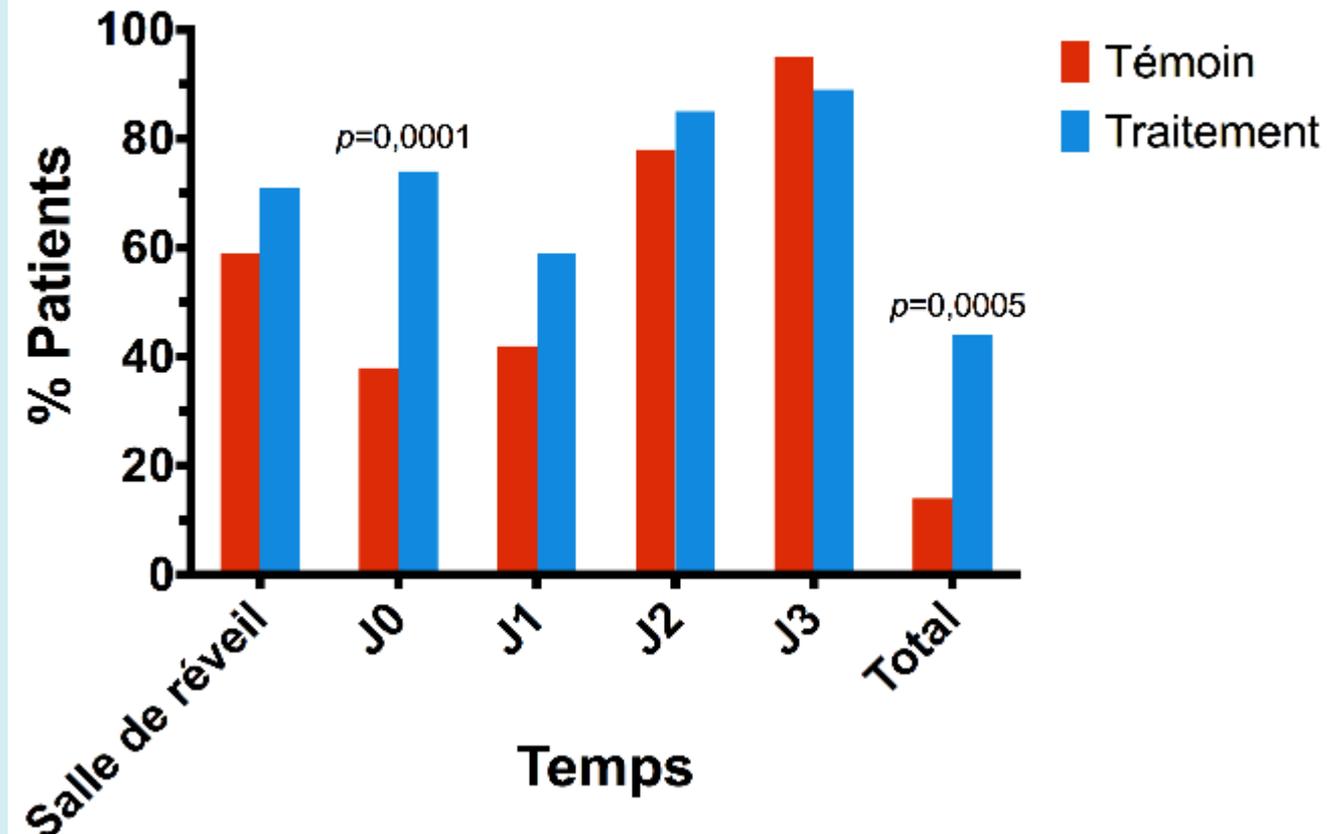
$p=0,0004$

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

# RÉSULTATS



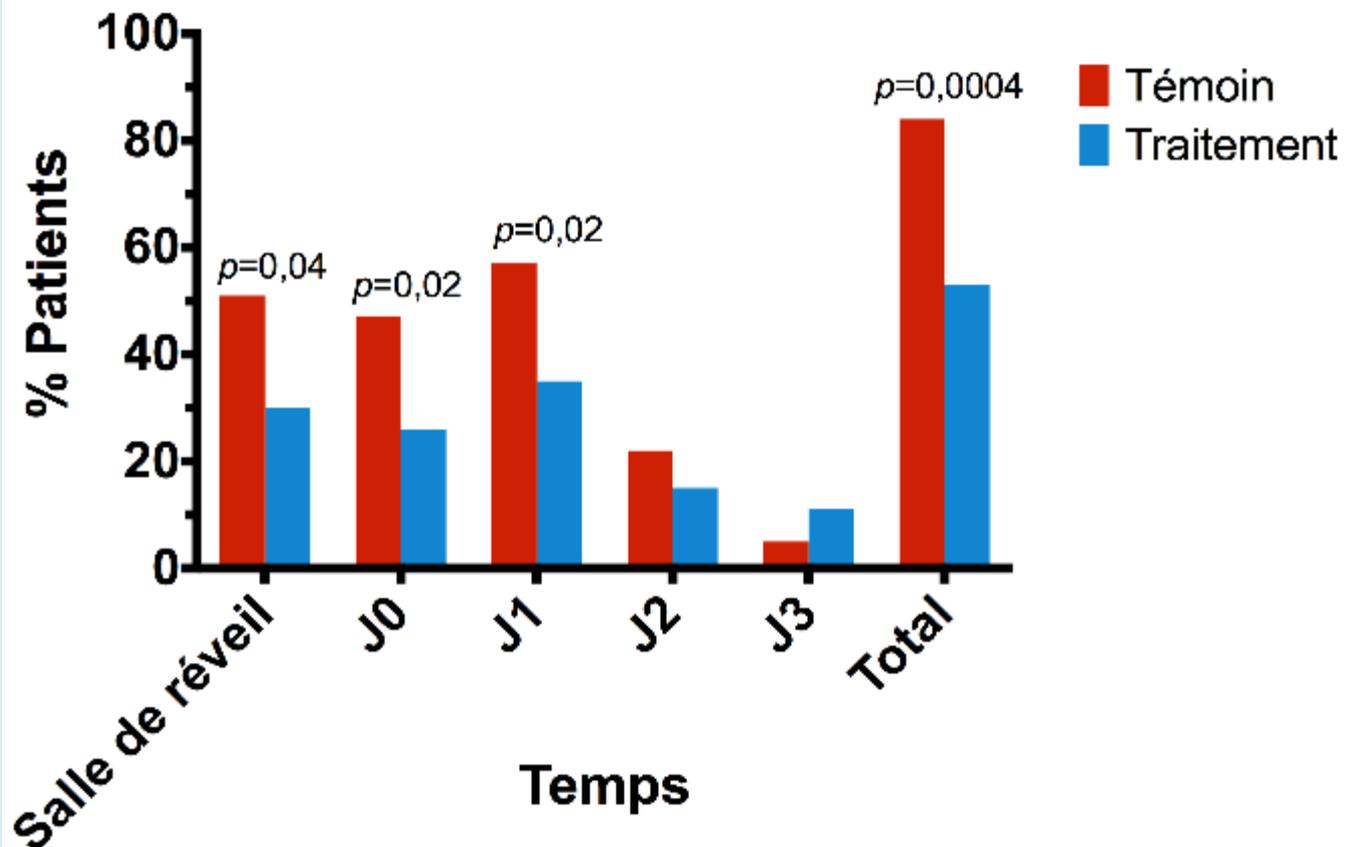
## Absence de nausée



# RÉSULTATS



## Utilisation d'antiémétiques de secours

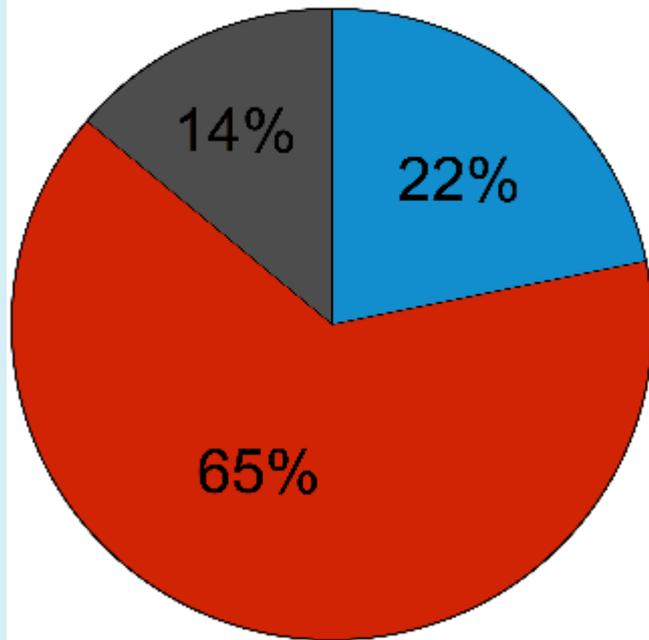


# RÉSULTATS

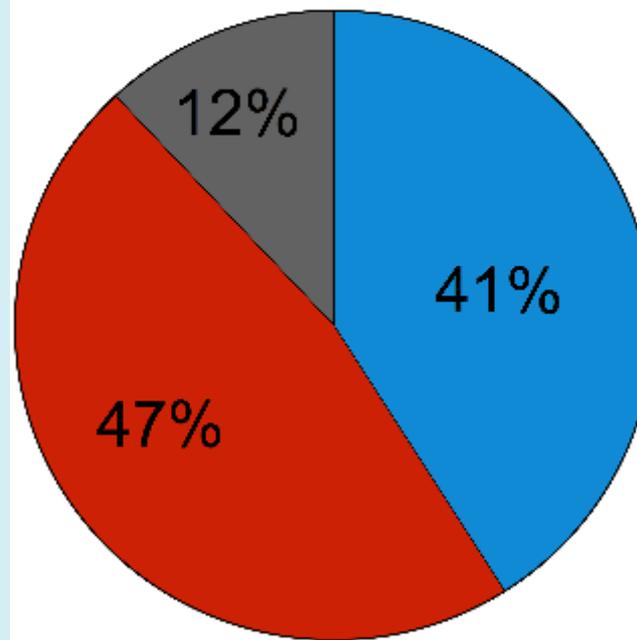


## Durée de séjour hospitalier postopératoire

**Groupe témoin**



**Groupe traitement**

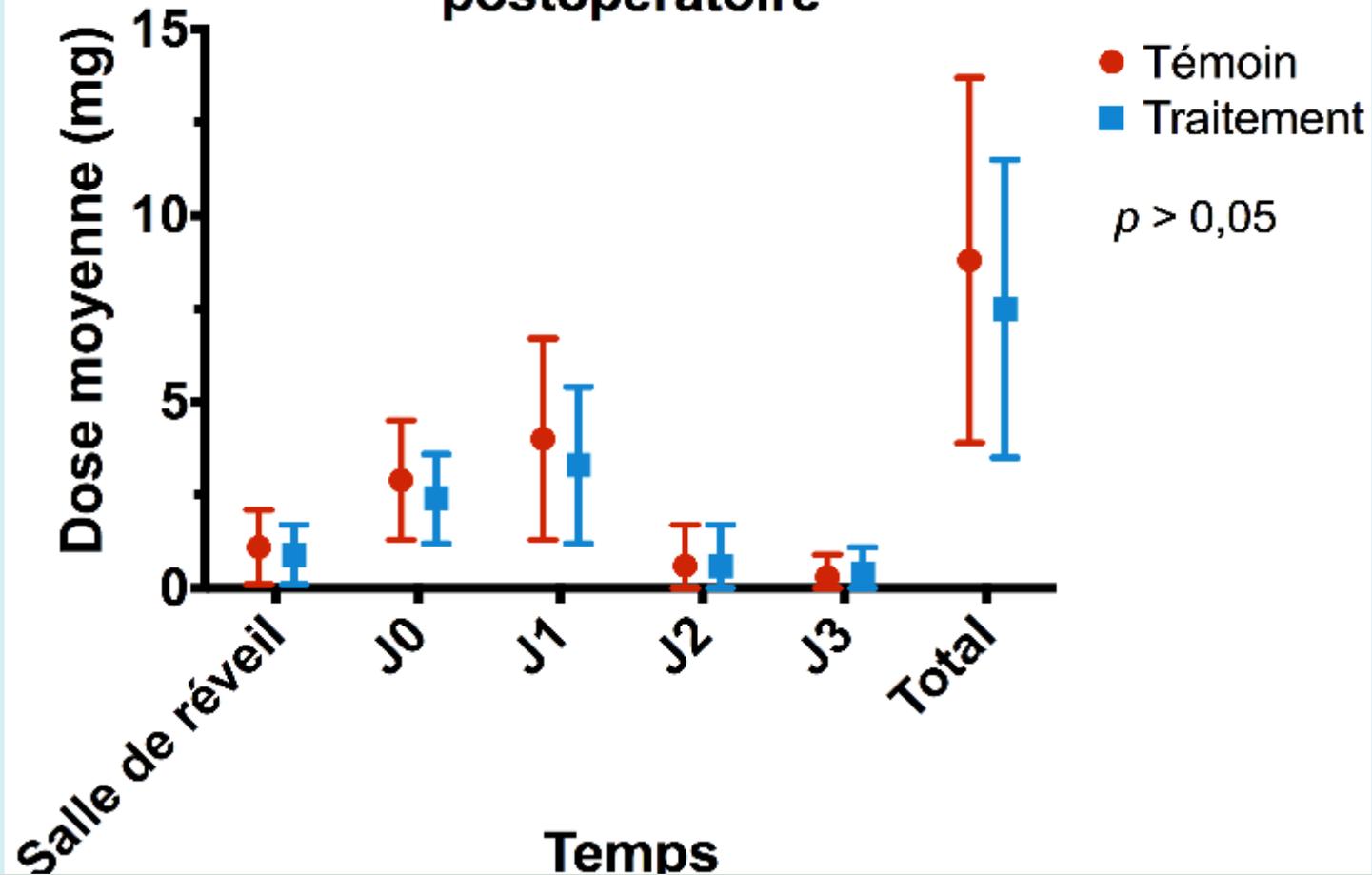


≤ 3 jours	$p=0,03$
4 jours	$p=0,06$
≥ 5 jours	$p=0,79$

# 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>
<b>Céphalée</b>	8 (16 %)	11 (17 %)	1,00
<b>Somnolence</b>	5 (10 %)	1 (2 %)	0,08
<b>Prurit</b>	1 (2 %)	4 (6 %)	0,39
<b>Étourdissement</b>	5 (10 %)	2 (3 %)	0,24
<b>Insomnie</b>	0 (0 %)	2 (3 %)	0,50
<b>Agitation</b>	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-HT<sub>4</sub> :

métoclopramide

⊗ Antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub> :

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 <sup>md</sup> )	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 <sup>md</sup> )	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 <sup>md</sup> )	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 <sup>md</sup> )	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 <sup>md</sup> )	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 <sup>md</sup> )	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 <sup>md</sup> )	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 - <b>Beaucoup d'effets indésirables</b> - Injection i.m. profonde à favoriser

# TRAITEMENT DES NO/VO



Classe	Molécules	Doses	Effets indésirables	Particularités
Corticostéroïde	Dexaméthasone (Decadron <sup>md</sup> )	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 <sup>md</sup> )	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 $\geq$ 75 y	Stroke (< 1 mo)
Minor surgery	Arthroscopic surgery	History of VTE	Elective arthroplasty
BMI > 25 kg/m <sup>2</sup>	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/m<sup>2</sup>) 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.