

La gestion de la thérapie de relais avec antagoniste GPIIb/IIIa chez patients sous bithérapie antiplaquettaire devant subir une procédure

Fait par : Catherine Milette, pharmacienne

Avec la collaboration de: John Nguyen pharmacien et Dr Samer Mansour cardiologue

Date de rédaction : 1^{er} avril 2016

Date de révision : 29 novembre 2017

Présenté au Comité de pharmacologie du CHUM – novembre 2017



CENTRE CARDIOVASCULAIRE
DU CHUM



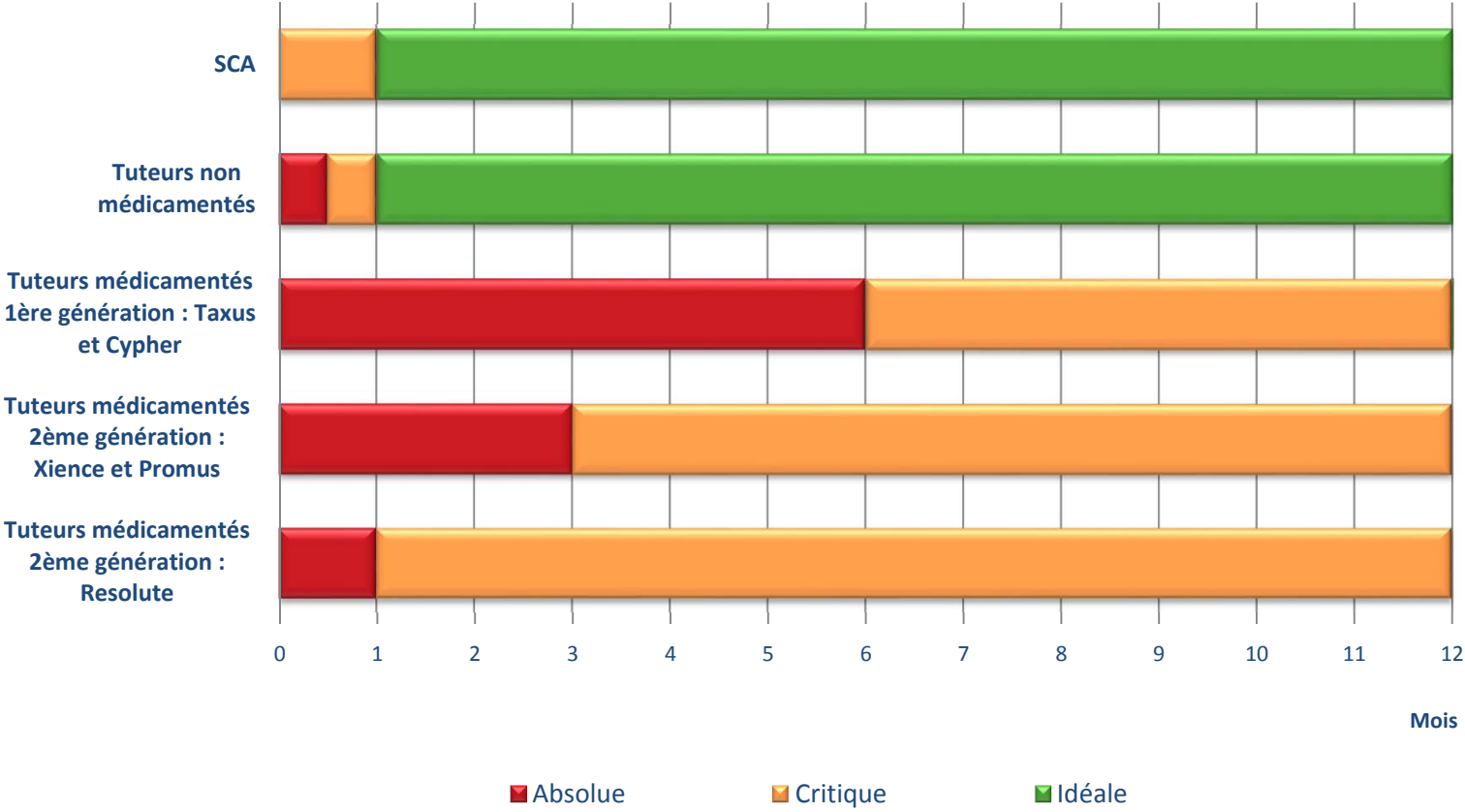
Centre hospitalier
de l'Université de Montréal

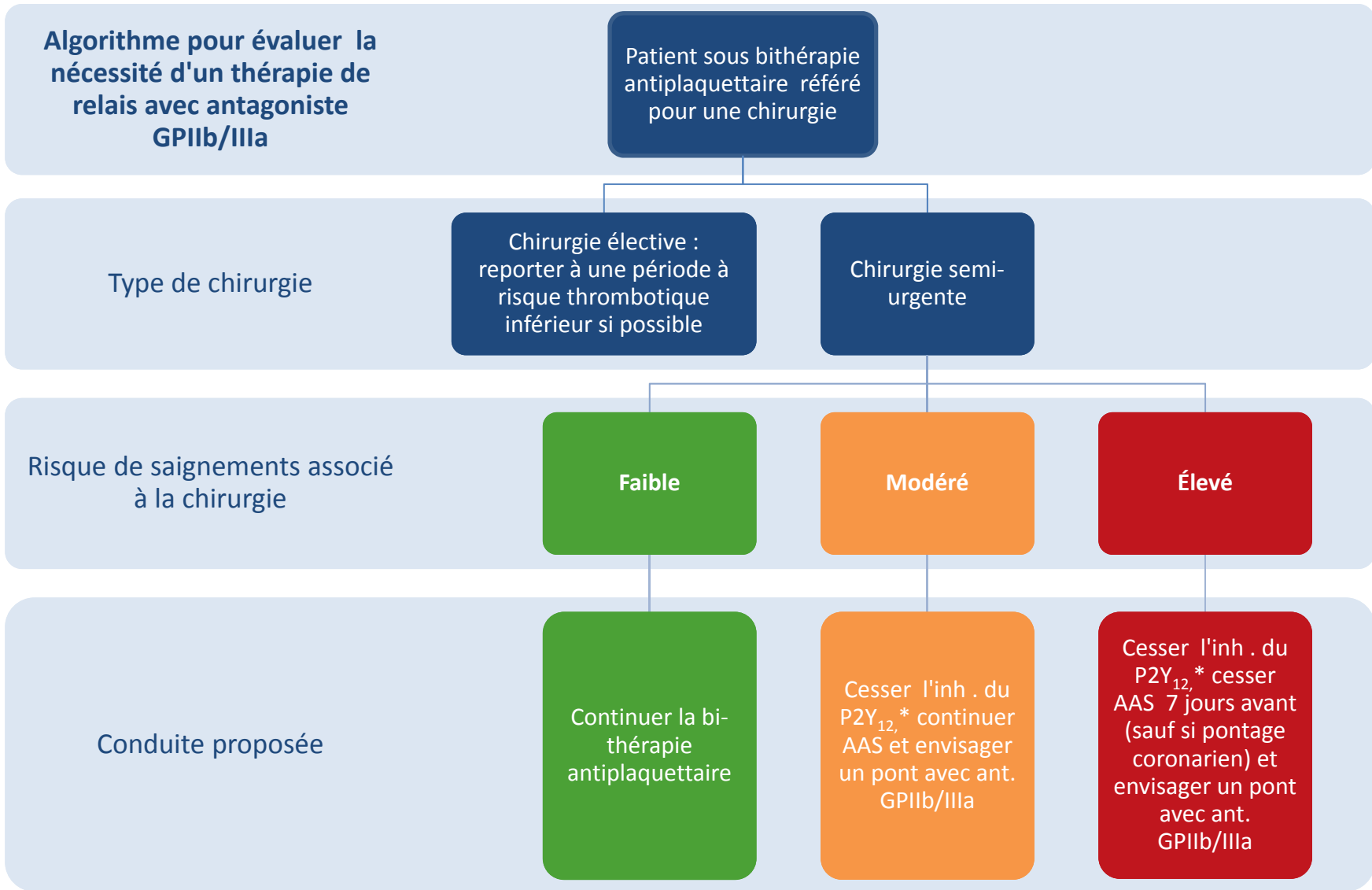
Cette fiche a été réalisée au meilleur des connaissances pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) et de l'expérience clinique des collaborateurs au moment de la rédaction. Les auteurs s'engagent à mettre à jour les informations selon la date de révision, mais ne peuvent garantir l'exhaustivité. Les informations présentées ne remplacent pas le jugement clinique d'un professionnel de la santé. Pour tout commentaire ou question, n'hésitez pas à contacter les administrateurs de la plateforme chumphmd@gmail.com.

Évaluation du risque de saignement associé à différentes chirurgies*

Faible risque de saignement	Risque modéré de saignements	Risque élevé de saignements
<ul style="list-style-type: none"> • Endoscopie • Chirurgie de la chambre antérieure de l'oeil • Dentaire • Dermatologique • Coloscopie avec polypectomie <1cm 	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie viscérale • Chirurgie orthopédique • Otolaryngologie • Chirurgie urologique • Chirurgie reconstructive • Coloscopie avec polypectomie >1cm 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurochirurgie (intracrânienne ou moelle épinière) • Chirurgie de la chambre postérieure de l'oeil • Résection transurétrale de la prostate • Chirurgie cardiaque
<p>Adapté de " A. D. Oprea et W. M. Popescu. Perioperative management of antiplatelet therapy. British Journal of Anaesthesia (2013) 111 (S1): i3–i17. »</p> <p>* Tableau à titre indicatif. Le risque de saignement doit être évalué par le médecin en charge de la procédure.</p>		

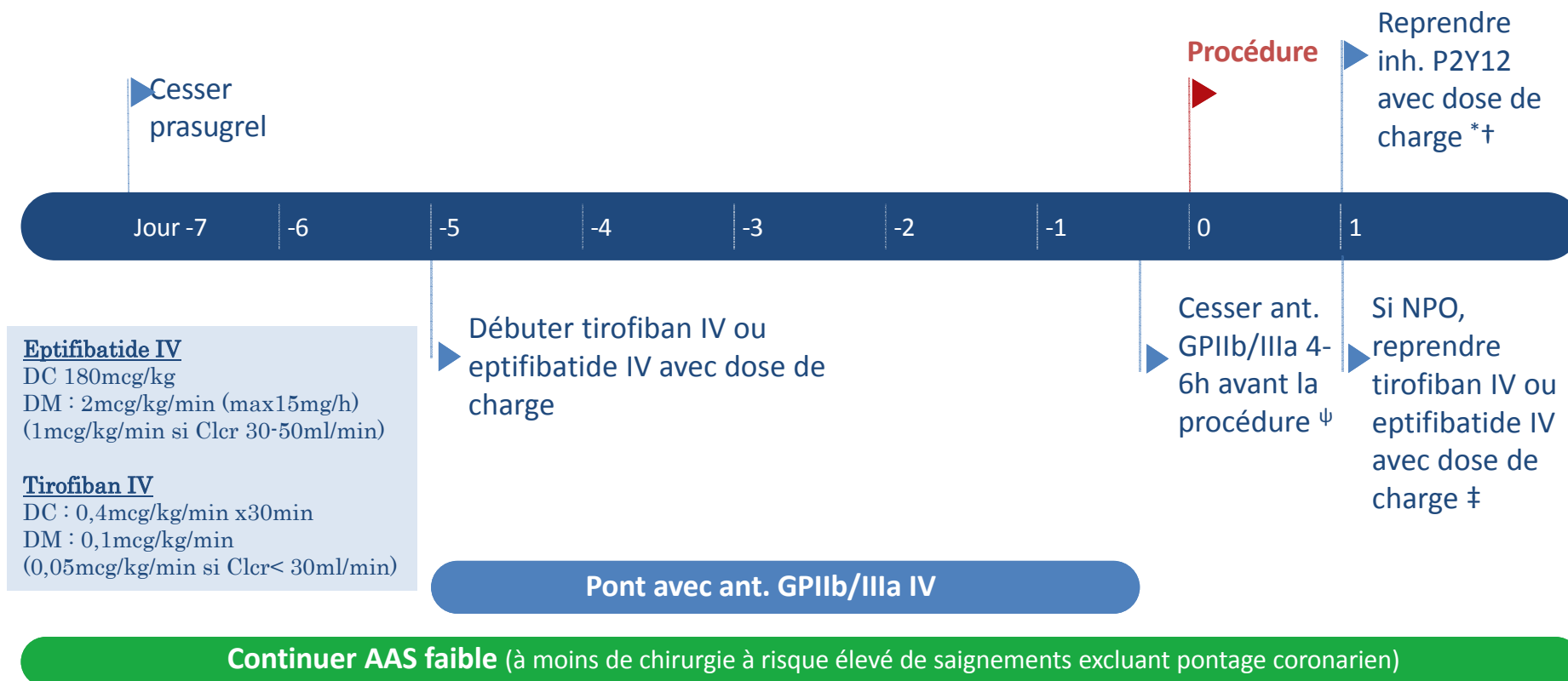
Durée minimale de la bi-thérapie antiplaquettaire





* temps d'arrêt recommandé pré-opératoire pour procédure non-neuraxal anesthésique : 5 jours pour clopidogrel et ticagrelor et 7 jours pour prasugrel

Protocole suggéré pour patients sous bithérapie antiplaquettaire avec prasugrel lorsqu'un thérapie de relais avec ant. GPIIb/IIIa IV à courte action est indiqué en péri-opératoire



*Doses de charge : clopidogrel 600mg (IPA 2h), clopidogrel 300mg (IPA 4-6h), prasugrel 60mg (IPA 1h) ou ticagrélol 180mg (IPA 1h)

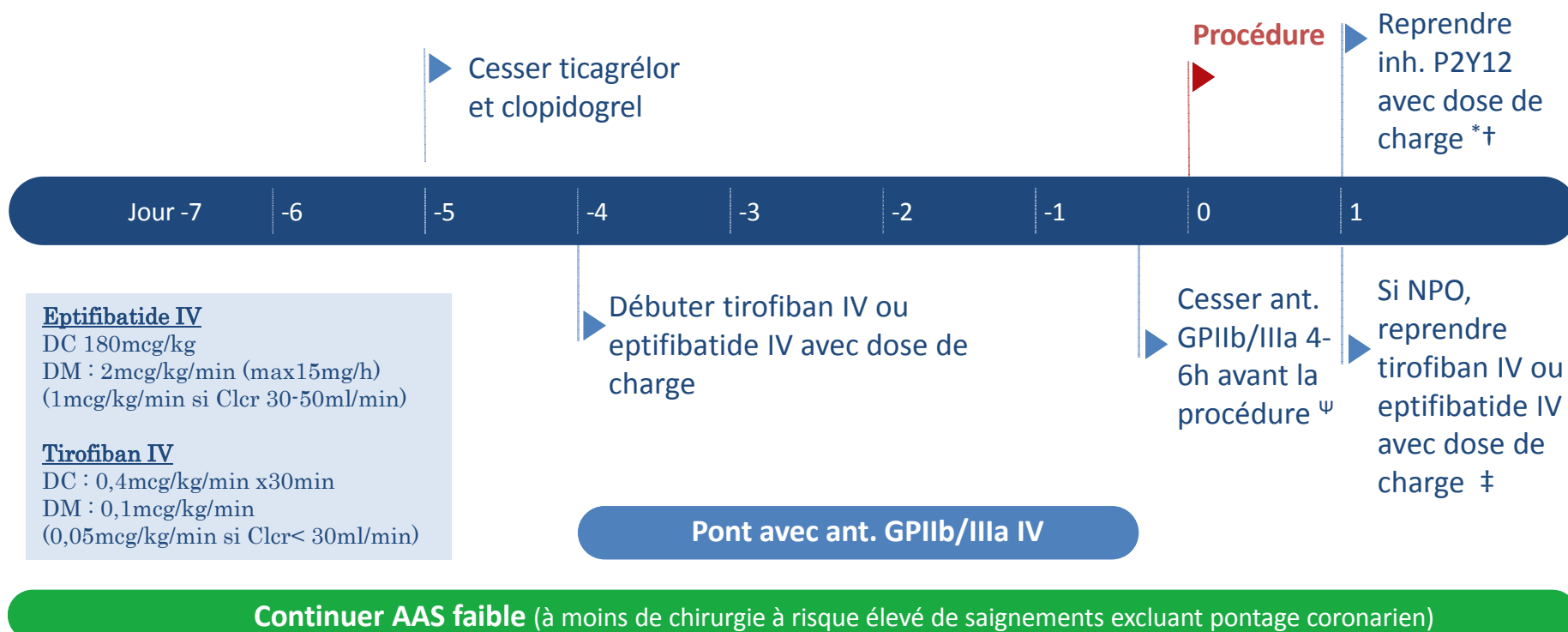
†Les nouveaux antiplaquetitaires sont associés à davantage de saignements et manquent de données en post-op. Ils pourraient être repris 24-48-72h post-op selon le risque de saignement du patient. Nous proposons cependant de les substituer pour clopidogrel en post-op. et retourner au nouvel antiplaquettaire lorsque sécuritaire selon le risque de saignement du patient (voir annexe « changements antiplaquettaire » du carton antiplaquetitaires).

‡ Lorsque PO permis, réintroduire inh P2Y12 avec dose de charge et cesser ant. GPIIb/IIIa lorsque IPA atteint (varie selon l'agent).

Ψ Devraient être cessé 8-12h pré-op si Clcr < 50ml/min pour eptifibatide et Clcr < 30ml/min pour tirofiban

IPA = inhibition de l'agrégation plaquettaire

Protocole suggéré pour patients sous bithérapie antiplaquettaire avec ticagrelor ou clopidogrel lorsqu'une thérapie de relais avec ant. GPIIb/IIIa IV à courte action est indiquée en péri-opératoire



Eptifibatide IV

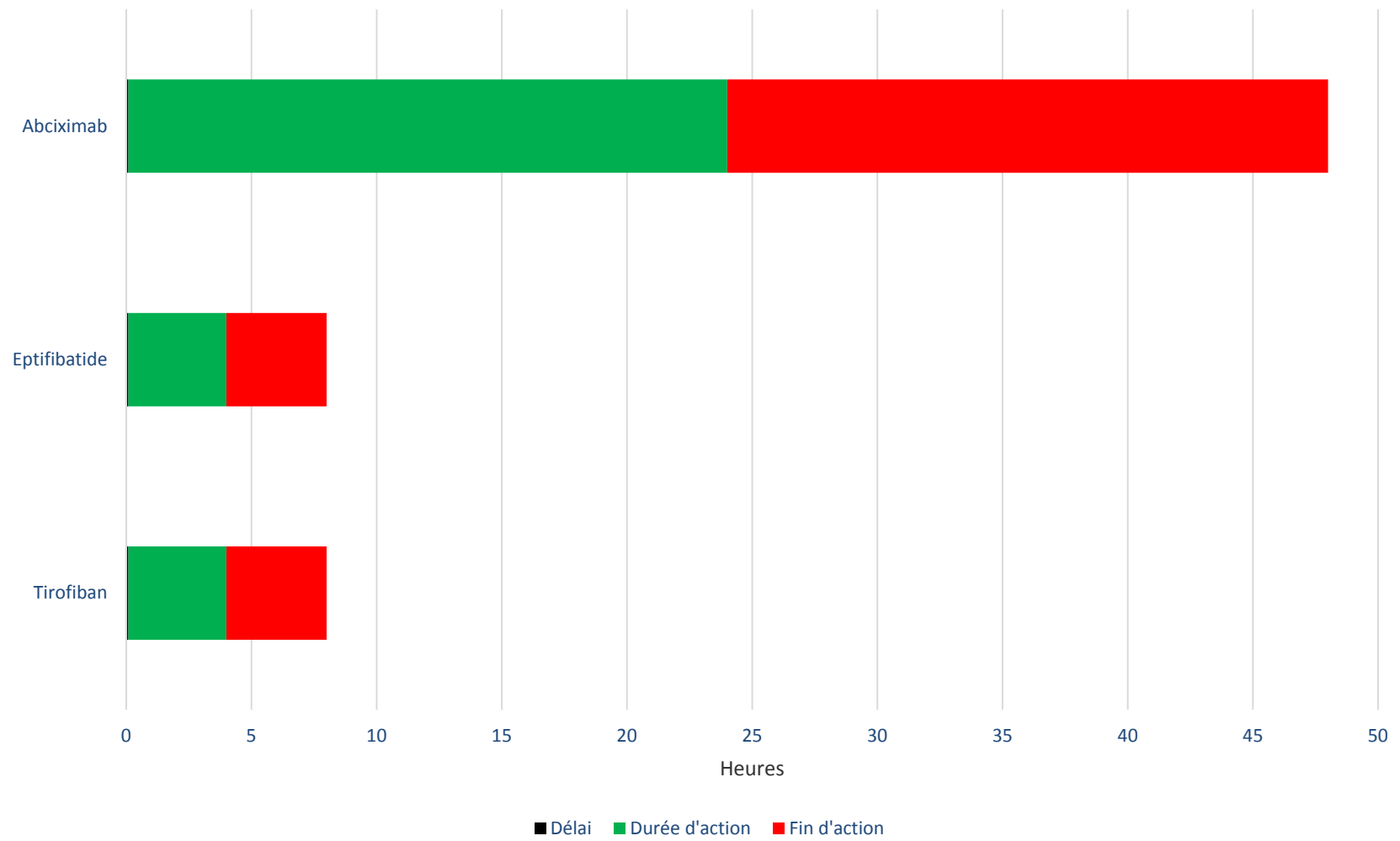
DC 180mcg/kg
DM : 2mcg/kg/min (max 15mg/h)
(1mcg/kg/min si Clcr 30-50ml/min)

Tirofiban IV

DC : 0,4mcg/kg/min x30min
DM : 0,1mcg/kg/min
(0,05mcg/kg/min si Clcr < 30ml/min)

*Doses de charge : clopidogrel 600mg (IPA 2h), clopidogrel 300mg (IPA 4-6h), prasugrel 60mg (IPA 1h) ou ticagrelor 180mg (IPA 1h)
† Les nouveaux antiplaquettes sont associés à davantage de saignements et manquent de données en post-op. Ils pourraient être repris 24h post-op selon le risque de saignement du patient. Nous proposons cependant de les substituer par clopidogrel en post-op. et retourner au nouvel antiplaquettaire lorsque sécuritaire selon le risque de saignement du patient (voir annexe « changements antiplaquettaire » du carton antiplaquettes).
‡ Lorsque PO permis, réintroduire inh P2Y12 avec dose de charge et cesser ant. GPIIb/IIIa lorsque IPA atteint (varie selon l'agent).
‡ Devraient être cessé 8-12h pré-op si Clcr < 50ml/min pour eptifibatide et Clcr < 30ml/min pour tirofiban
IPA = inhibition de l'agrégation plaquettaire

GpIIb/IIIa vs début et durée d'action

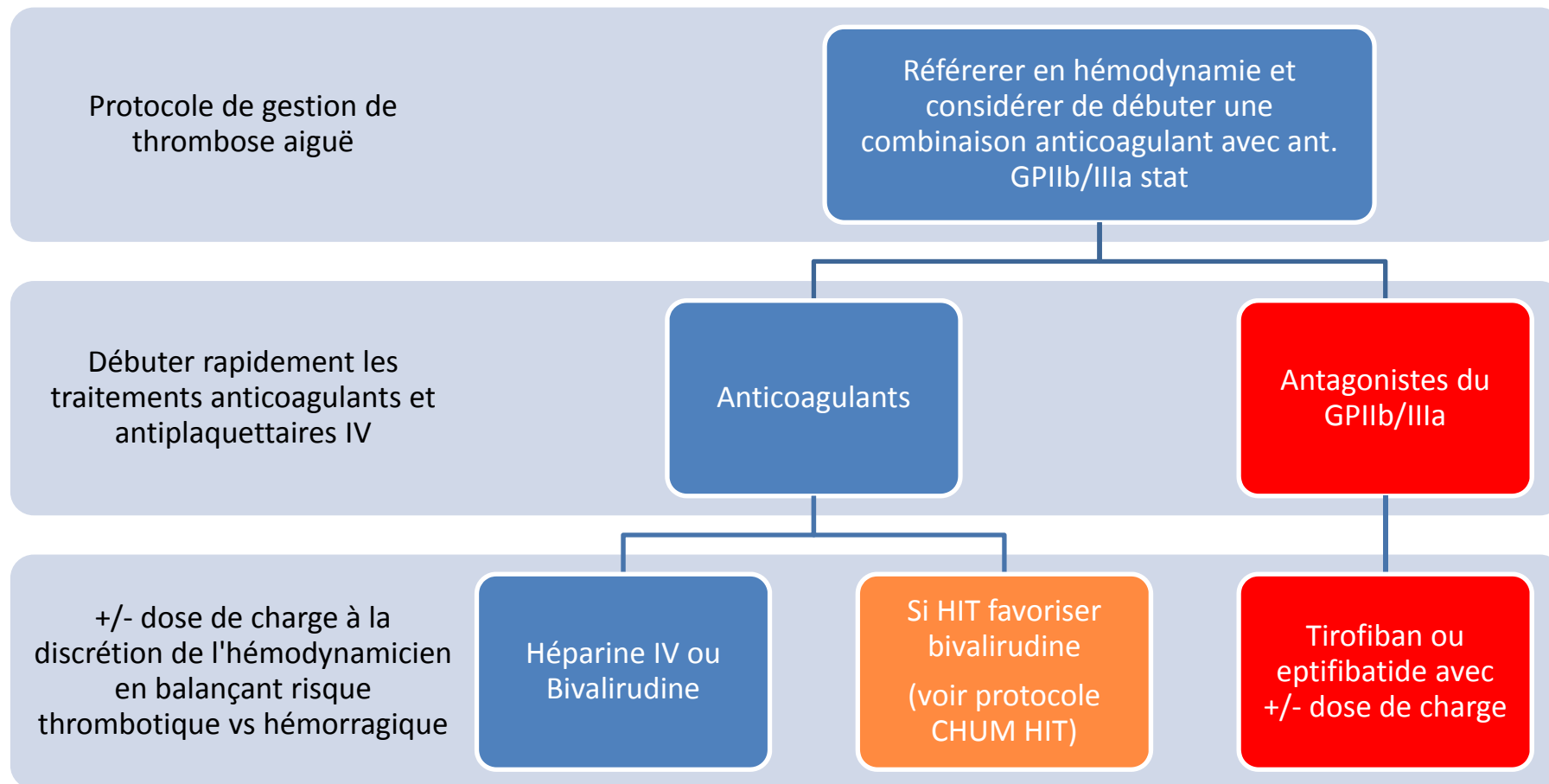


PROPRIÉTÉS PK/PD DES ANTAGONISTES GPIIB/IIIa À COURTE ACTION

Agents	Eptifibatide (Integriline ^{MD})	Tirofiban (Aggrastat ^{MD})
Début d'action	Immédiat (80% IPA en 15 min)	Immédiat (72-96% IPA en 5 min)
Type de liaison aux plaquettes	Réversible	Réversible
T1/2	2,5h	2h
Durée d'action	4-8h (~50% fct plaq normale 4h après arrêt infusion)	4-8h (> 80% fct plaq normale 4h après arrêt infusion)

GESTION DES ANTAGONISTES DU GPIIb/IIIa À COURTE ACTION UTILISÉS COMME THÉRAPIE DE RELAIS POUR BITHÉRAPIE ANTIPLAQUETTAIRE

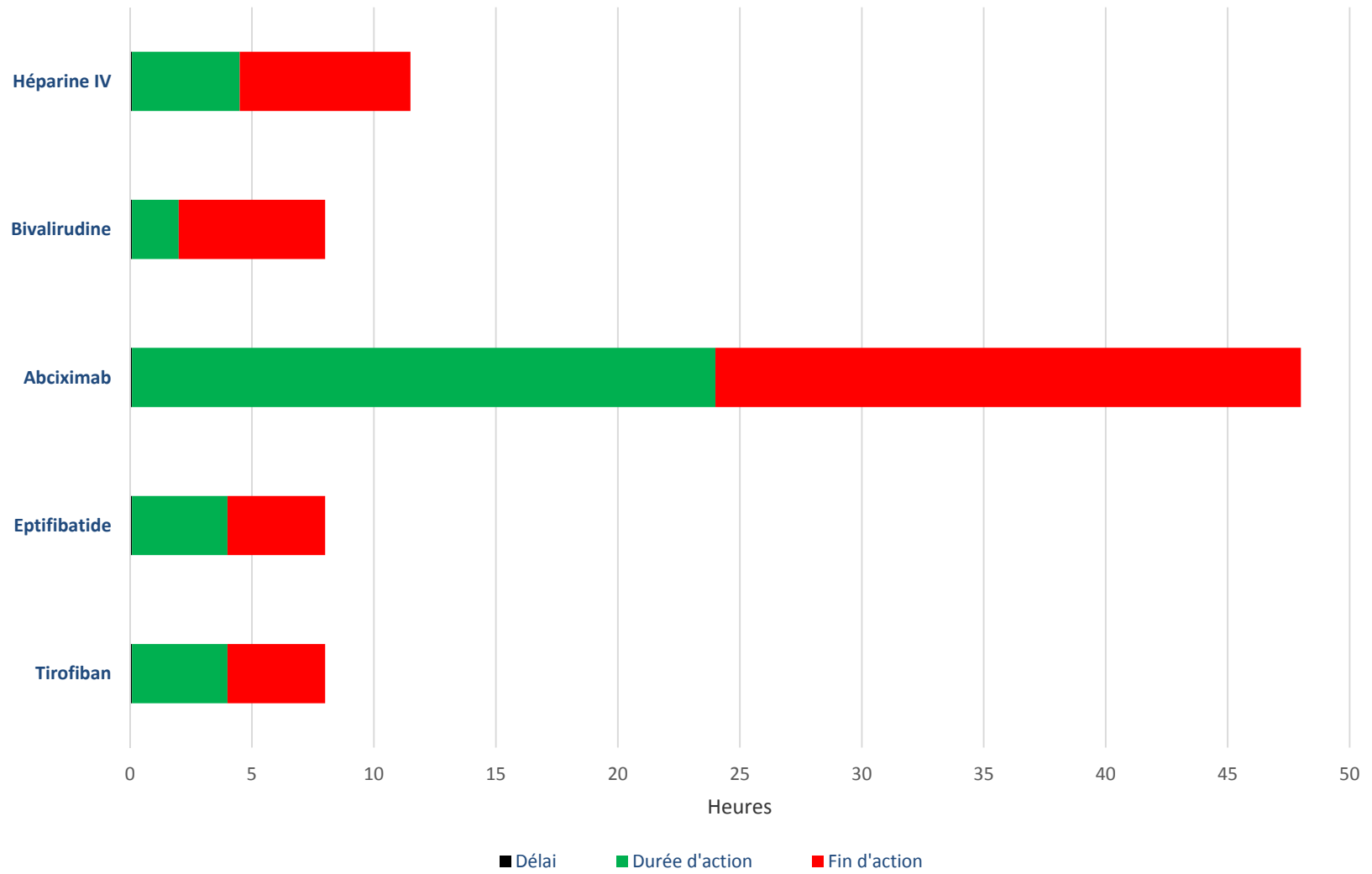
Agents	Eptifibatide (Integriline ^{MD})	Tirofiban (Aggrastat ^{MD})
Présentation	Sol. inj. 0,75mg/ml 28,79\$/100ml Sol. in. 2mg/ml 13,97\$/10ml	Sol. Inj. 0,05mg/ml 348,29\$/250ml
Posologie pour pont antiplaquettaire	<ul style="list-style-type: none"> • DC 180mcg/kg • DM : 2mcg/kg/min (max 15mg/h) 	<ul style="list-style-type: none"> • DC : 0,4mcg/kg/min x 30min • DM : 0,1mcg/kg/min
Ajustement (IR, IH)	Oui si Clcr 30-50ml/min <ul style="list-style-type: none"> • DM : 1mcg/kg/min (max 7,5mg/h) • Contre-indiqué si Clcr < 30ml/min 	Oui si Clcr < 30ml/min <ul style="list-style-type: none"> • DM : 0,05mcg/kg/min
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à une substance contenue dans la formulation. • Atcd de thrombopénie sous l'agent. 	
Précautions	Risque élevé de saignements : <ul style="list-style-type: none"> • Saignement actif: saignement significatif GI ou GU < 6 sems; AVC < 2 ans; AVC avec déficit neuro. important; trauma. ou chirurgie majeure < 6 sems; néoplasme intracranien; coagulopathie; HTA sévère non contrôlée (TA > 180/110); vasculite; aneuvrisme; malformation artérioveineuse; ACO < 7 jrs à moins que TP ≤ 1.2 ; plaq < 100). 	
Effets secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Saignement • Hypersensibilité incluant anaphylaxie (abciximab >> eptifibatide et tirofiban) • Thrombopénie réversible à l'arrêt (abciximab 5,6% >> eptifibatide 1,5% et tirofiban 1,2%) <ul style="list-style-type: none"> ○ apparaît généralement <24h, parfois dès 2-4h 	
ES spécifiques	Hypotension, Dlr au dos.	Bradycardie, douleur pelvienne
Suivi de la thérapie	Avant la perfusion : <ul style="list-style-type: none"> • vérifier si anomalie de l'hémostase (Hb, plaq., Ht, PT et aPTT) • créatinine (ajustement IR pour tirofiban et eptifibatide) Pendant la perfusion <ul style="list-style-type: none"> • Hb, plaq et Ht 2-4h après début de la perfusion puis q24h (plus souvent si diminution) • Signes d'hypersensibilité • Signes de saignements 	
Interactions	Effet additif saignements	
Gestion thrombopénie	<ul style="list-style-type: none"> • Plaq < 100 x10⁹/L ET ↓25% de la valeur pré-perfusion → répéter décompte plaquettaire pour exclure pseudothrombopénie. Si confirmée, cesser ant. GPIIb/IIIa. • Plaq < 60 x10⁹/L → cesser ant. GPIIb/IIIa et autres anti-thrombotiques • Plaq < 10-20 x10⁹ /L → transfusion de plaquettes 	
Renversement	<ul style="list-style-type: none"> • Hémodialyse possible (par contre durée d'action ~4h similaire au délai pour installer voie de dialyse) • Transfusion de plaq. inefficace durant le pic d'action car réversible (se lie aux plaq. transfusées) 	



MÉDICAMENTS POUR THROMBOSE AIGUE DE TUTEUR CORONARIEN AVANT L'ARRIVÉE EN SALLE D'HÉMODYNAMIE

	Agents	Posologie	Délai/ durée	Présentation
ANTICOAGULANTS	Héparine IV	DC : 60-70 U/kg (max 5000 UI) DM : 12-15 U/kg /h à ajuster selon aPTT q6h	Délai : immédiat Durée : 4,5-7h Pic : 1-2h T1/2 : 0,5-1,5h	Sol. Inj. 100 UI/ml D5% 8\$/250ml
	Bivalirudine	DC : 0,75 mg/kg IV. • 2e DC 0.3mg/kg prn DM : 1,75mg/kg/h • Si Clcr < 30ml/min : 1mg/kg/h	Délai : immédiat Pic 15min Durée 2-6h (après perfusion) T1/2 25min	Sol. Inj. 250mg/fiole 464,54\$/fiole
ANTAGONISTES GPIIb/IIIa	Eptifibatide	DC : 180mcg/kg IV en 1-2 min (max 22,6mg) • Répéter 1x après 10min. DM : 2mcg/kg/min IV (max 15mg/h). • Si Clcr<50, 1mcg/kg/min (max 7,5mg/h)	Délai : immediate Durée : 4-8h	Sol. inj. 0,75mg/ml 28,79\$/100ml Sol. in. 2mg/ml 13,97\$/10ml
	Tirofiban	DC : 25mcg/kg IV DM : 0.15mcg/kg/min. 1. Si Clcr < 30ml/min : 0.05mcg/kg/min	Délai : immédiat Durée : 4-8h	Sol. Inj. 0,05mg/ml 348,29\$/250ml
	Abciximab	DC : 0.25mg/kg IV 10-60min avant ICP DM : 0.125mg/kg/min IV (max 10mcg/min)	Délai : immédiat Durée : 24-48h	Fiole sol. Inj. 2mg/ml 601,01\$ /5ml

Début et durée d'action des agents utilisés pour thrombose aiguë de tuteur



Références

- James D et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy Antithrombotic. Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 2012
- A. D. Oprea et W. M. Popescu. Perioperative management of antiplatelet therapy. Br J of Anaesth (2013) 111 (S1): i3–i17.
- Fleisher L.A.. et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol. ;64
- Savonitto S. et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of bridging antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. Br J Anaesth 2010; 104: 285–91.
- Makris, M, et al. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. Br J of haemat. 160.1 (2013): 35-46.
- Capodanno, D., & Angiolillo, D. J. (2013). Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery. Circulation, 128(25), 2785-2798.
- Annals of cardiac anaesthesia. Review article. Perioperative management of patient with intracoronary stent presenting for noncardiac surgery. 2016; 19: 122-131.
- Guidelines for the Management of Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Stents Undergoing Non-Cardiac Surgery. The cardiac society of Australia and New Zealand. 2010; 19: 2-10.
- Dimitrova G., Tlman D.B. et Bergese S.D. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia 2012 ; 4 (3) : 153-167.
- Morrison T.B. et al. Bridging With Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors for Periprocedural Management of Antiplatelet Therapy in Patients With Drug Eluting Stents. Catheterization and Cardiovascular Interventions 79:575–582 (2012).
- Marcos E.G. et al. Bridging therapy for early surgery in patients on dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. Neth Heart J (2011) 19:412–417.
- Schyder-Joris C. et al. Gestion péri-interventionnelle des nouveaux agents antiplaquettaires. Rev Med Suisse 2013 ; 9 : 326-330.
- Chassot P.G. et al. Perioperative Antiplatelet Therapy. Am Fam Physician. 2010;82(12):1484-1489.
- Ferraris V.A.. et al. 2012 Update to The Society of Thoracic Surgeons Guideline on Use of Antiplatelet Drugs in Patients Having Cardiac and Noncardiac Operations. Ann Thorac Surg 2012;94:1761–81.
- Korte W. et al. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. Thromb Haemost 2011; 105: 743–749. doi:10.1160/TH10-04-0217
- Armstrong E.J. et al. Clinical Presentation, Management, and Outcomes of Angiographically Documented Early, Late, and Very Late Stent Thrombosis. J Am Coll Cardiol Intv 2012; 5 : 131-140.
- Ong D.S. et Jang I-K. Review Causes, assessment, and treatment of stent thrombosis - intravascular imaging insights. Nat. Rev. Cardiol 2015 ; 12 :325–336.
- O’Gara P.T. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2013;61:78 –140.
- Champagne M.-C. et Leclair C. Thrombocytopénie liée à l’utilisation des inhibiteurs des GPIIb/IIIa : que faire? Pharmactuel Vol. 35 No 5 2012.
- Monographies micromedex consultées : abciximab, bivaluridin, eptifibatid, heparin et tirofiban (Consultées le 2016/03/10)
- Reopro product monograph. Janssen Biotech, Inc. Date of Revision July 10, 2014.
- Integrelin monographie de produit. Merck Canada Inc. Date de préparation le 16 février 2011.
- Liste des médicaments du CHUM Janvier 2016.
- Calado P.-S., Desaulniers P.-L., Dion F., Genest A.-G. Guide d’administration de médicaments aux unités de soins aigus du CHUM. Département de pharmacie du CHUM, juin 2013, révisé 29 mai 2015.

Changement d'un agent à un autre

Médicament actuel

- **Clopidogrel** et **prasugrel** ont le même mécanisme d'action irréversible sur le récepteur P2Y12.
- **Ticagrélol** a un mécanisme d'action réversible sur le sous-récepteur P2Y12.
- La durée d'action du **ticagrélol** est inférieure au délai d'action du **clopidogrel** et du **prasugrel**.

Nouveau médicament

- Il n'y a pas d'information formelle sur le changement entre agents.
- Nous proposons de faire le changement au meilleur de l'information PK, PD et pharmacologique.

Précisions

- DC** : dose de charge
- DM** : dose de maintien
- † Attention : éviter multiples DC dans les premières 24 heures
- ‡ Administrer une DC si :
 - risque de saignement faible
 - risque de thrombose de stent augmenté
 - patient n'a pas reçu de DC d'un autre antiplaquettaire dans les dernières 24 heures

