Editorials

Strategies to reduce postoperative nausea and vomiting: does metoclopramide have a role?

W. Scott Beattie MD PhD FRCPC

THE present issue of the journal contains two articles concerning the treatment of postoperative nausea and vomiting (PONV). The results of these articles seem to conflict. Piper *et al.*¹ show that dolasetron 12.5 mg given prophylactically was more effective than metoclopramide or placebo in preventing PONV. In the second study, Pang *et al.*² demonstrate that metoclopramide (1 mg) administered with tramadol 20 mg for patient-controlled analgesia (PCA) is more effective than tramadol alone for induced PONV. The existing nausea and vomiting literature is confusing and controversial at best. How then, do we put these results in context for use in our practice?

PONV has been called the “*big little problem*”.³ It remains the most frequent adverse event after anesthesia. Confusion exists as to whether it is more appropriate to treat PONV prophylactically or wait and treat PONV symptomatically. Controversy also exists as to the most effective prophylaxis and/or treatment of PONV. The best evidence for prophylaxis is and/or treatment comes from Scuderi *et al.*⁴ In this study patients at low risk for PONV who received prophylaxis for PONV (4 mg ondansetron) had lower satisfaction scores. Patients treated prophylactically were more likely to be unable to perform daily activity than patients who had symptomatic treatment for PONV. Conversely, high risk patients receiving placebo had a 50% increase in vomiting after discharge, 25% more patients were unable to prepare meals, 33% more were unable to run errands, 50% more patients were unable to do household work, and there was a 200% increase in the number of patients who were unsatisfied, when interviewed after five days. These results indicate that prophylaxis is only appropriate for patients at high risk for PONV. This leaves us with three questions:

- 1) Who is at high risk?
- 2) What is the most effective prophylaxis?
- 3) What is the most effective treatment for established PONV?

In our practices how do we establish *a priori* who is at risk? The multi-centered trial of general anesthesia⁵ showed that sex, age, ASA classification, laparoscopic surgery, cholecystectomy, and patients who did not smoke, were independent predictors of PONV. Female sex, age over 40, and laparoscopic surgery remained significant in the multivariate model. Subsequently, Apfel *et al.*⁶ tested these factors along with a history of motion sickness or PONV. Four factors were found to be the best predictors, female sex, a history of PONV, non-smoking and the use of postoperative opiates. In this cohort of 2,722 patients the risk of PONV was; 10% with no risk factors (RFs), 21% with one RF, 39% with 2 RFs, 61% with 3 RFs, and 79% with 4 RFs.

What is the most effective prophylaxis for PONV? Various strategies have been investigated and presented in a series of systematic reviews (Table). It is clear that the mode of anesthesia is important to the incidence of PONV. The multi-centered trial of anesthesia showed that the addition of a narcotic to the anesthetic increased the incidence of PONV by 50%.⁵ More recently, propofol anesthesia given without nitrous oxide compared with an inhaled anesthetic with nitrous oxide reduces PONV by 20%. Nitrous oxide increases PONV and, finally, the reversal of neuromuscular blockade with neostigmine in a dose greater than 2.5 mg increased the incidence of PONV by 33%. Thus in patients at risk it is possible to tailor an anesthetic to minimize the risk of PONV. Further research is required to show the most effective anesthetic technique to reduce this risk.

From the Department of Anesthesia, University Health Network, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canada.

Address correspondence to: Dr. Scott Beattie, Department of Anesthesia, University Health Network, Toronto General Hospital, 200 Elizabeth Street, Eaton North 3-418, Toronto, Ontario M5G 2C4, Canada. Phone: 416-340-5164; Fax: 416-340-3698; E-mail: Scott.Beattie@uhn.on.ca

TABLE Strategies to prevent postoperative vomiting (late effects at 24 hr) (compilation of systematic reviews)

	NNT (95% CI)	Ref #
<i>Anesthetic factors</i>		
<i>TIVA vs inhaled and nitrous oxide</i>	5.0 (2.2–α)	7
<i>Narcotics</i>	2.5 (2.1–2.9)	8
<i>Nitrous oxide</i>	3.6 (2.6–5.2)	9
<i>Neostigmine dose ≤ 2.5 mg</i>	3	10
<i>Prophylactic Rx</i>		
<i>Droperidol (0.5–0.75 mg)</i>	3.4 (2.4–5.7)	11
Droperidol (1–1.25 mg)	8.2 (5.2–9.7)	11
Droperidol (1.5–2.5 mg)	7.1 (4.2–23)	11
Ondansetron 1 mg	15 (8.0–210)	12
Ondansetron 4 mg	6.4 (5.3–7.9)	12
<i>Ondansetron 8 mg</i>	5.0 (4.0–6.7)	12
Metoclopramide 10 mg	8.2 (4.4–19.1)	13
Scopolamine (patch)	5.6 (4.0–9.1)	14
<i>Dexamethasone 8 mg</i>	4.3 (2.5–12)	15
<i>Combination Rx</i>		
Dexamethasone 8 mg and ondansetron 4 mg <i>vs</i> placebo	Approx 2	15
Ondansetron 4 mg and droperidol 1.25 mg <i>vs</i> placebo	Approx 2	17–20
<i>Postop PCA Rx</i>		
PCA and ondansetron	5.1 (2.8–23)	16
<i>PCA and droperidol</i>	3.1 (2.3–4.8)	16
PCA and metoclopramide	7.8 (3.4–α)	16

TIVA = total *iv* anesthesia; CI = confidence interval; PCA = patient-controlled analgesia; NNT cannot be calculated from an odds ratio; Italic characters indicate NNT < 5 or at least a 20% decrease in the incidence of vomiting.

NNT (number needed to treat) can be calculated as follows:

1. $1/\text{rd}$ (rd is the risk difference)
2. $1/(\text{cer} - \text{rd})$ where cer is the control event rate and rd is the risk difference
3. $1/(\text{rrr} \times \text{cer})$ rrr is the relative risk difference

A large number of trials have evaluated prophylactic therapy of at least five drugs in various dosages. Each of these regimens is statistically effective. However, only three regimens reduce the incidence of PONV by more than 20%. Particularly relevant to this discussion is the systematic review on metoclopramide.¹³ Over 3,000 patients received different regimens of metoclopramide. The most effective dosage regimen was 10 mg *iv*. Yet, metoclopramide was not effective against nausea. The number needed-to-treat (NNT; the number of patients who would have to be treated to prevent one patient from experiencing PONV) to prevent late vomiting was ten (95% confidence interval 6–41). We agree with the authors of this article when they state “continued use of metoclopramide in these doses is inappropriate both for use as an active comparator in studies or in clinical practice”. Combinations of drugs given prophylactically, such as 5HT receptor antagonists with droperidol or dexamethasone, seem to be more effective than single agent therapy. Systematic reviews suggest that droperidol and ondansetron given

prophylactically with PCA are more effective than metoclopramide. Thus, further research should be aimed at improving the effects that have already been demonstrated.

There is scant evidence for effective treatment of established PONV. Only ondansetron in a dose of 1 mg, has shown efficacy for the treatment of PONV. Clearly, this is an area where more information is required.

With these facts in mind we can evaluate the trials in this issue of the journal. The article by Piper *et al.* is an attempt to evaluate both the effects of differing anesthetics on PONV and prophylaxis with different drugs. This study used a complex three by three design but lacks the power to demonstrate differences in some key comparisons. The study was carried out in a relatively high risk population: risk indices would predict a baseline rate of 50% and the actual rate was 56%. These authors evaluated dolasetron 12.5 mg, metoclopramide 20 mg (Table shows that metoclopramide 10 mg is ineffective), and placebo.

Dolasetron was more effective than either metoclopramide or placebo for the composite end-point of PONV. Secondly metoclopramide was more effective than placebo for late vomiting. The trial does not have the power to show a difference for late vomiting between dolasetron and metoclopramide. The second strategy evaluated in this trial was the effect of different types of anesthesia on PONV. Isoflurane anesthesia was associated with a higher incidence of PONV than either desflurane and propofol/remifentanyl anesthesia. Again the study did not possess the power to demonstrate a difference between desflurane and propofol anesthesia. The combination of intravenous anesthesia and prophylactic dolasetron showed a five-fold reduction of PONV at 24 hr compared to isoflurane anesthesia and placebo for prophylaxis of PONV. What do we learn from these results? Metoclopramide 20 mg given prophylactically for PONV is not as effective as a 5HT receptor antagonist. Intravenous anesthesia is less emetogenic than inhalational anesthesia. The really tantalizing result of this study is the suggestion that the combined strategies of 5HT receptor antagonist and *iv* anesthesia are more effective than either strategy alone. We are left to ponder whether the deletion of nitrous oxide or combination prophylactic therapy with either dexamethasone or droperidol would improve the results.

The second study by Pang *et al.* is an attempt to reduce the incidence of PONV associated with PCA. The study is conducted in a low risk population and some would argue that this is a population in whom PONV should be treated symptomatically. The patients were randomized to tramadol PCA with or without metoclopramide in a dose of 1 mg with each dose of analgesic. Tramadol is a centrally acting analgesic. At least part of the action is non-opiate in nature and the analgesic properties of tramadol do not appear to be as potent as morphine. Tramadol has weak μ receptor affinity and it is thought to exert its action by increasing the central release of 5HT and simultaneously blocking the re-uptake of 5HT. Tramadol may cause more nausea and vomiting than morphine. In this trial metoclopramide exhibited both anti-nauseant and anti-vomiting activity. These results are in contrast to metoclopramide used in conjunction with narcotic PCA. Should we adopt this regime for this patient population? At a mean dosage of 10.9 mg in 24 hr, 40% of the patients were sedated. The frequency of sedation was eight times greater than previously reported with this dose of metoclopramide. This suggests there is an interaction between metoclopramide and tramadol resulting in increased sedation. A second possibility is that the unrestricted use of metoclo-

pramide (1 mg with each PCA dose) allows for some patients to receive very large doses of metoclopramide. PCA tramadol has been evaluated with droperidol and there were similar efficacy parameters but no sedation.²¹ Another treatment option in this patient population is PCA morphine with adjuvant non-steroidal anti-inflammatory drugs and the symptomatic treatment of PONV. This approach yielded fewer side effects, better visual analogue scale pain scores, and similar satisfaction scores.^{22,23}

Previous evidence and systematic reviews show that metoclopramide is not an effective anti-emetic. The evidence presented in these trials does not change this view. Using the best evidence allows us to provide effective anesthesia with minimal side effects. At present a non-triggering anesthetic consists of a propofol infusion, given without nitrous oxide, and a short acting neuromuscular blocking drug which requires, at most, minimal reversal. Prophylaxis, in high risk patients only, with a combination therapy is superior to a single agent. We still do not know the best way to treat established PONV. This should form the basis of future research into the prevention and treatment of PONV.

Réduction des nausées et vomissements postopératoires : le métoclopramide y joue-t-il un rôle ?

Le présent numéro du journal contient deux articles sur le traitement des nausées et des vomissements postopératoires (NVPO). Pourtant, les résultats de ces articles semblent se contredire. Piper *et coll.*¹ montrent que l'administration préventive de 12,5 mg de dolasetron a été plus efficace que celle du métoclopramide ou d'un placebo contre les NVPO. Dans la seconde étude, Pang *et coll.*² démontrent que le métoclopramide (1 mg) administré avec 20 mg de tramadol en analgésie autocontrôlée (AAC) est plus efficace que le tramadol seul pour les NVPO induits. Les données actuelles sur les nausées et les vomissements sont confondantes et, au mieux, controversées. Alors, comment utiliser pratiquement ces résultats ?

Les NVPO ont été appelés le “*gros petit problème*”.³ Ils demeurent l’effet indésirable post-anesthésique le plus fréquent. On ne sait toujours pas s’il est plus approprié de faire un traitement préventif des NVPO ou d’attendre qu’ils se manifestent pour les traiter. La controverse existe aussi quant au meilleur médicament préventif et/ou thérapeutique contre les NVPO. La meilleure preuve de prévention et/ou de traitement vient de l’étude de Scuderi *et coll.*⁴ Les patients à faible risque de subir des NVPO, qui ont reçu 4 mg d’ondansétron à titre préventif, ont été moins satisfaits du traitement. Les patients traités de façon préventive ont éprouvé plus de difficulté à s’acquitter de leurs tâches quotidiennes que les patients qui ont reçu un traitement symptomatique des NVPO. Réciproquement, les patients à haut risque qui ont reçu un placebo ont présenté 50 % de plus de vomissements après le retour à la maison, 25 % plus de patients ne pouvaient préparer leurs repas, 33 % de plus ne pouvaient faire leurs courses, 50 % de plus ne pouvaient faire de travaux ménagers et 200 % de plus se sont dits insatisfaits lors de l’entrevue réalisée cinq jours après l’opération. Ces résultats indiquent que la prophylaxie n’est appropriée que pour les patients à haut risque de subir des NVPO. Dans ce contexte, trois questions demeurent :

- 1) Qui est à haut risque ?
- 2) Quelle est la prophylaxie la plus efficace ?
- 3) Quel est le traitement le plus efficace contre les NVPO établis ?

En pratique, comment déterminons-nous *a priori* qui est à risque ? L’essai multicentrique sur l’anesthésie générale⁵ a montré que l’âge, le sexe, la classification selon l’ASA, l’intervention laparoscopique, la cholécystectomie et le fait de ne pas fumer sont des prédictors indépendants de NVPO. Le sexe féminin, un âge au-dessus de 40 ans et une intervention chirurgicale laparoscopique demeurent des facteurs significatifs dans le modèle multivarié. Par la suite, Apfel *et coll.*⁶ ont testé ces facteurs de même que les antécédents de mal des transports ou de NVPO. Quatre facteurs ont été reconnus comme de bons prédictors : le sexe féminin, des antécédents de NVPO, le fait de ne pas fumer et l’usage postopératoire d’opiacé. Dans cette cohorte de 2 722 patients, le risque de NVPO était de : 10 % sans facteurs de risque (FR), 21 % avec un FR, 39 % avec 2 FR, 61 % avec 3 FR et 79 % avec 4 FR.

Quelle est la mesure prophylactique la plus efficace contre les NVPO ? Diverses stratégies ont été examinées et présentées en une série de revues systématiques (Tableau). Le mode d’anesthésie est certainement important dans l’incidence des NVPO. L’essai multicentrique sur l’anesthésie a montré que l’ajout d’un narcotique à l’anesthésique augmente l’incidence

de NVPO de 50 %.⁵ Plus récemment, l’anesthésie avec du propofol administré sans protoxyde d’azote, mais avec un anesthésique d’inhalation, en comparaison avec un anesthésique d’inhalation combiné à du protoxyde d’azote, a réduit les NVPO de 20 %. Le protoxyde d’azote augmente les NVPO et, finalement, le renversement du blocage neuromusculaire avec de la néostigmine selon une dose plus grande que 2,5 mg augmente l’incidence de NVPO de 33 %. Il est donc possible, chez les patients à risque, de préparer un anesthésique sur mesure afin de minimiser le risque de NVPO. Toutefois, il reste à identifier la technique anesthésique la plus efficace pour réduire ce risque.

Beaucoup d’études ont évalué la prophylaxie d’au moins cinq médicaments selon différents dosages. Chacun de ces dosages est statistiquement efficace. Cependant, trois dosages seulement réduisent l’incidence de NVPO de plus de 20 %. La revue systématique sur le métoclopramide semble la plus pertinente dans ce contexte.¹³ Au delà de 3 000 patients ont reçu différents dosages de métoclopramide. La dose la plus efficace était de 10 mg *iv*. Mais le métoclopramide n’a pas réduit les nausées. Le nombre nécessaire à traiter (NNT, le nombre de patients qui devraient être traités pour prévenir les NVPO chez un patient), déterminé dans le but de prévenir des vomissements tardifs, a été de dix (intervalle de confiance de 95 %, 6–41). Nous croyons, comme les auteurs de cet article, que “l’utilisation continue de métoclopramide selon ces doses est inappropriée autant comme élément actif dans des études comparatives qu’en pratique clinique.” Les combinaisons de médicaments administrés de façon prophylactique, comme les antagonistes des récepteurs 5HT avec du dropéridol ou de la dexaméthasone, semblent plus efficaces qu’un médicament unique. Les revues systématiques suggèrent que le dropéridol et l’ondansétron données préventivement en AAC sont plus efficaces que la métoclopramide. D’autres recherches devraient donc viser à améliorer les effets démontrés.

Il y a peu de preuve de traitement efficace des NVPO établis. Seul l’ondansétron, en dose de 1 mg, s’est montré efficace. Il faut donc recueillir d’autres informations dans ce domaine.

En regard de ces données, nous pouvons évaluer les essais rapportés dans le présent numéro du journal. L’article de Piper *et coll.* se veut une évaluation des effets d’anesthésiques différents sur les NVPO et du traitement prophylactique avec différents médicaments. Cette étude utilise un devis complexe trois par trois, mais manque de puissance statistique pour identifier des différences entre certains points clés de la comparaison. Elle a été menée chez une population rel-

TABLEAU Stratégies de prévention des vomissements postopératoires (effets tardifs à 24 h) (compilation de revues systématiques)

	<i>T (IC 95 %)</i>	<i>Réf.</i>
<i>Facteurs anesthésiques</i>		
<i>AEIV vs inhalation et protoxyde d'azote</i>	5,0 (2,2- α)	7
<i>Narcotiques</i>	2,5 (2,1-2,9)	8
<i>Protoxyde d'azote</i>	3,6 (2,6-5,2)	9
<i>Néostigmine, dose $\leq$ 2,5 mg</i>	3	10
<i>Prophylaxie</i>		
<i>Dropéridol (0,5-0,75 mg)</i>	3,4 (2,4-5,7)	11
<i>Dropéridol (1-1,25 mg)</i>	8,2 (5,2-9,7)	11
<i>Dropéridol (1,5-2,5 mg)</i>	7,1 (4,2-23)	11
<i>Ondansétron, 1 mg</i>	15 (8,0-210)	12
<i>Ondansétron, 4 mg</i>	6,4 (5,3-7,9)	12
<i>Ondansétron, 8 mg</i>	5,0 (4,0-6,7)	12
<i>Métoclopramide, 10 mg</i>	8,2 (4,4-19,1)	13
<i>Scopolamine (timbre)</i>	5,6 (4,0-9,1)	14
<i>Dexaméthasone, 8 mg</i>	4,3 (2,5-12)	15
<i>Combinaison médicamenteuse</i>		
<i>Dexaméthasone (8 mg) et ondansétron (4 mg) vs placebo</i>	Approx 2	15
<i>Ondansétron (4 mg) et dropéridol (1,25 mg) vs placebo</i>	Approx 2	17-20
<i>AAC postopératoire</i>		
<i>AAC et ondansétron</i>	5,1 (2,8-23)	16
<i>AAC et dropéridol</i>	3,1 (2,3-4,8)	16
<i>AAC et métoclopramide</i>	7,8 (3,4- α)	16

AEIV = anesthésie exclusivement *iv* ; IC = intervalle de confiance ; AAC = analgésie auto-contrôlée ; le NNT ne peut être calculé à partir du risque relatif ; les caractères en italique indiquent un NNT < 5 ou au moins 20 % de réduction de l'incidence de vomissements.

Le NNT (nombre nécessaire à traiter) peut être calculé ainsi :

1. $1/\text{dr}$ (dr est la différence de risque)
2. $1/(\text{tec} - \text{dr} \times \text{tec})$ où tec est le taux d'événement contrôlé et dr la différence de risque
3. $1/(\text{drr} \times \text{tec})$ où drr est la différence de risque relatif

ativement à haut risque : les indices de risque prédisaient un taux de base de 50 % et le taux véritable était de 56 %. Ces auteurs ont évalué les effets de 12,5 mg de dolasetron, de 20 mg de métoclopramide (le tableau indique que 10 mg de métoclopramide ont été inefficaces) et d'un placebo. Le dolasetron a été trouvé plus efficace que le métoclopramide ou que le placebo pour le paramètre composé des NVPO. Ensuite, le métoclopramide a été plus efficace que le placebo contre les vomissements tardifs. L'essai n'est pas assez puissant pour montrer une différence entre le dolasetron et le métoclopramide contre ces vomissements. La deuxième stratégie évaluée a été l'effet de différents types d'anesthésie sur les NVPO. L'anesthésie avec l'isoflurane, comparé au desflurane et à un mélange de propofol et de rémifentanyl, a été associée à une incidence plus élevée de NVPO. Une fois encore, l'étude ne possède pas la puissance nécessaire pour démontrer une différence entre l'anesthésie avec desflurane ou propofol. La combinaison d'anesthésie intraveineuse et de dolasetron préventif a montré une réduction cinq fois

plus importante des NVPO à 24 h en comparaison avec l'anesthésie à l'isoflurane et au placebo comme prophylaxie des NVPO. Qu'est-ce que ces résultats nous apprennent ? Ils nous disent que 20 mg de métoclopramide administrés comme prévention des NVPO ne sont pas aussi efficaces qu'un antagoniste du récepteur 5HT. L'anesthésie intraveineuse est moins émétogène que l'anesthésie par inhalation. Le résultat vraiment attirant de cette étude vient du constat que les stratégies combinées d'antagoniste du récepteur 5HT et d'anesthésie *iv* soient plus efficaces que l'une ou l'autre employée seule. Nous en venons à nous demander si l'exclusion du protoxyde d'azote ou la combinaison de traitement prophylactique avec, soit la dexaméthasone, soit le dropéridol, donnerait de meilleurs résultats.

La deuxième étude, de Pang *et coll.* voulait réduire l'incidence de NVPO associés à l'AAC. Elle a été faite chez une population à faible risque. On pourrait même dire que les NVPO dans cette population pourraient être traités de façon symptomatique. Les patients ont reçu au hasard du tramadol en AAC avec

ou sans métoclopramide selon une dose de 1 mg avec chaque dose d'analgésique. Le tramadol agit sur le système nerveux central. Au moins une partie de l'action n'est pas de nature opiacée et son effet analgésique ne semble pas aussi puissant que celui de la morphine. Il a une faible affinité avec les récepteurs μ et on croit qu'il exerce son action en augmentant la libération centrale de 5 HT et en bloquant simultanément le recaptage du 5 HT. Le tramadol peut causer davantage de nausées et de vomissements que la morphine. On a trouvé, dans cet essai, que le métoclopramide a une activité anti-nausées et anti-vomissements. Ces résultats sont à l'opposé de ceux du métoclopramide utilisé en combinaison avec l'AAC narcotique. Devrions-nous adopter ce schéma posologique avec cette population de patients ? Avec un dosage moyen de 10,9 mg en 24 h, on note une activité sédatrice chez 40 % des patients. La fréquence de sédation a été huit fois plus importante que celle d'une même dose de métoclopramide mentionnée précédemment. On peut donc penser qu'il existe une interaction entre le métoclopramide et le tramadol augmentant la sédation. Une seconde hypothèse serait que l'utilisation libre de métoclopramide (1 mg avec chaque dose d'AAC) permet à certains patients de recevoir de très fortes doses du médicament. Le tramadol en AAC a été évalué en présence de droperidol. Il en a résulté des paramètres d'efficacité semblables, mais sans sédation.²¹ Un autre traitement envisagé pour cette population de patients est la morphine en AAC accompagnée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens adjuvants et du traitement symptomatique des NVPO. Cette approche ne produit que peu d'effets secondaires, donne de meilleurs scores de douleur à l'échelle visuelle analogique et des taux de satisfaction similaires.^{22,23}

Les preuves antérieures et les revues systématiques montrent que le métoclopramide n'est pas un antiémétique efficace. La preuve présentée dans les études examinées ne modifie pas cette opinion. L'utilisation de la meilleure preuve permet de fournir une anesthésie efficace et le moins d'effets secondaires possibles. Actuellement, les anesthésiques non déclencheurs consistent en une perfusion de propofol, administrée sans protoxyde d'azote, et un myorelaxant à action brève qui exige, au pire, un renversement minimal. La prophylaxie, chez les patients à haut risque seulement, avec une combinaison de traitements est supérieure à un médicament employé seul. Nous ne savons toujours pas comment traiter les NVPO établis. Ce devrait être la base de recherches futures sur la prévention et le traitement des NVPO.

References

- 1 Piper SN, Suttner SW, Röhm KD, et al. Dolasetron, but not metoclopramide prevents nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anesth* 2002; 49: 1021–28.
- 2 Pang WW, Wu HS, Lin CH, Chang DP, Huang MH. Metoclopramide decreases emesis but increases sedation in tramadol patient-controlled analgesia. *Can J Anesth* 2002; 49: 1029–33.
- 3 Fisher DM. The “big little problem” of postoperative nausea and vomiting: do we know the answer yet? *Anesthesiology* 1997; 87: 1271–3.
- 4 Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR 3rd. Antiemetic prophylaxis does not improve outcomes after outpatient surgery when compared to symptomatic treatment. *Anesthesiology* 1999; 90: 360–71.
- 5 Forrest JB, Beattie WS, Goldsmith CH. Risk Factors for nausea and vomiting after general anesthesia. *Can J Anaesth* 1990; 37(4 Pt 2): S90
- 6 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; 91: 693–700.
- 7 Tramer M, Moore A, McQuay H. Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anaesthesia vs omitting nitrous oxide vs total iv anaesthesia with propofol. *Br J Anaesth* 1997; 78 256–9.
- 8 Forrest JB, Cahalan MK, Rehder K, et al. Multicenter study of general anesthesia II. Results. *Anesthesiology* 1990; 72: 262–8.
- 9 Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawalder RW. Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Anesthesiology* 1996; 85: 1055–62.
- 10 Tramer MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth* 1999; 82: 379–86.
- 11 Henzi I, Sonderegger J, Tramer MR. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anesth* 2000; 47: 537–51.
- 12 Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 1997; 87: 1277–89.
- 13 Henzi I, Walder B, Tramer MR. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative review of randomized placebo controlled trials. *Br J Anaesth* 1999; 83: 761–71.

- 14 *Kranke P, Morin AM, Roewer N, Wulf H, Eberhart LH.* The efficacy and safety of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2002; 95: 133–43.
- 15 *Henzi I, Walder B, Tramer MR.* Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 186–94.
- 16 *Tramer MR, Walder B.* Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 1999; 88: 1354–61.
- 17 *McKenzie R, Uy NT, Riley TJ, Hamilton DL.* Droperidol/ondansetron combination controls nausea and vomiting after tubal banding. *Anesth Analg* 1996; 83: 1218–22.
- 18 *Riley TJ, McKenzie R, Tantisira BR, Hamilton DL.* Droperidol-ondansetron combination versus droperidol alone for postoperative control of emesis after total abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth* 1998; 10: 6–12.
- 19 *Warrick PD, Belo SE.* Treating “rebound” emesis following outpatients gynecologic laparoscopy: the efficacy of a two-dose regimen of droperidol and ondansetron. *J Clin Anesth* 1999; 11: 119–25.
- 20 *Wu O, Belo SE, Koutsoukos G.* Additive anti-emetic efficacy of prophylactic ondansetron with droperidol in out-patient gynecological laparoscopy. *Can J Anesth* 2000; 47: 529–36.
- 21 *Ng KF, Tsui SL, Yang JC, Ho ET.* Comparison of tramadol and tramadol/droperidol mixture for patient controlled analgesia. *Can J Anaesth* 1997; 44: 810–5.
- 22 *Etches RC, Warriner BC, Badner N, et al.* Continuous intravenous administration of ketorolac reduces pain and morphine consumption after total hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1995; 81: 1175–80.
- 23 *Segstro R, Morley-Forster P, Lu G.* Indomethacin as a postoperative analgesic for total hip arthroplasty. *Can J Anaesth* 1991; 38: 578–81.