Editorials

Rational control of PONV – the rule of three

Martin R. Tramèr MD DPHIL

MUCH has been said about postoperative nausea and vomiting (PONV) these recent years. Indeed, significant improvement towards a rational control of PONV has been achieved mainly due to two research activities. First, a large amount of the gigantic literature on efficacy and harm of antiemetic interventions has been systematically reviewed, critically appraised, and quantitatively synthesized. Today, we know for many antiemetic interventions whether they work or not; more importantly, we know how well they work and what their adverse effect profile is. This new information acquisition has profound impact on both the way anesthesiologists treat their patients, and the way the research agenda is defined; for most antiemetic interventions, for instance, further clinical studies have become obsolete. A second important step towards a rational control of PONV has been the identification and validation of some predictive factors for PONV. Today, we understand better who is likely to vomit or to be nauseous after surgery and who is not. Obviously, there will always be patients who vomit although they should not and others who don't despite the fact they should. However, the main benefit of risk scores is that prophylaxis may be targeted towards those who actually need it. This is likely to have economical implications and will also help to decrease the likelihood of adverse drug reactions.

Recently, an international expert panel tried to pull together this wisdom, to amalgamate it with expert opinion, and to frame evidence-based strategies for a rational approach for prevention and treatment of PONV.¹ In this issue of the Journal, Habib and Gan present yet another laudable attempt to summarize the evidence-base for a rational management of PONV.² Such reviews do not necessarily provide new science. However, they attempt to create new best evidence knowledge, based on the critical analysis and

review of historical data. Also, they facilitate dissemination of evidence-based strategies among a wide readership.

Unfortunately, even comprehensive reviews as the one presented by Habib and Gan² may contribute to some confusion. Attentive readers may discover discrepancies between the conclusions of different expert review articles, and these may throw doubt on the validity of these reports. In the case of the cited articles,^{1,2} inconsistencies may be due to three reasons. First, it has been known for a long time that expert reviews have important limitations; methods to identify information are not always stated, they rarely attempt to be exhaustive in their inclusion of studies that meet certain parameters, reviewer bias in selecting analyzed studies cannot be ruled out, and they seldom apply any systematic method for weighting and synthesizing the evidence. Second, there is, unfortunately, no common way experts are dealing with uncertainty; this leads consequently to different conclusions. However, busy physicians may be less interested in reading about issues that are still open to debate. For instance, the question as to whether prophylaxis or treatment of PONV is more cost-effective is unlikely to be answered objectively and universally; too many factors that depend on local politics and cultural habits need to be considered. Also, should guidelines include any information about interventions that are actually not worthwhile to be considered (for instance, oxygen, ephedrine, or metoclopramide)? Most clinicians wish to concentrate on interventions that are known to work well, and that are most likely to have an impact on patients' outcome. Finally, the widely criticized, unfortunate Food and Drug Administration black box warning has made it difficult to establish evidence-based recommendations for the control of PONV for countries in which droperidol has been withdrawn from the market. Suddenly, one

From the Division of Anaesthesiology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland.

Address correspondence to: Dr. Martin R. Tramèr, Division of Anaesthesiology, Geneva University Hospitals, CH - 1211 Geneva, Switzerland. Phone: 00 41 22 382 74 41; Fax: 00 41 22 382 75 11; E-mail: martin.tramer@hcuge.ch

of the key elements of a successful multimodal strategy for the control of PONV was missing, and, as a consequence, experts have again to rely on eminence and opinion to close that gap.

How can the large body of information on PONV be summarized today? The rule of three may serve as a pragmatic approach to improve dissemination and implementation.

First, try to identify patients at risk. Look out for non-smoking females with a history of PONV, who receive opioids, and who undergo urological, abdominal, or gynecological surgery.

Second, try to keep the baseline risk low. This may include choosing propofol for induction and maintenance, and avoidance of potentially emetogenic drugs (nitrous oxide, opioids, neostigmine). Efficacy of these techniques should not be overestimated. However, low emetogenic anesthesia techniques are part of a multimodal anti-PONV approach.

Third, when you decide to give antiemetic drugs, give them rationally: concentrate on drugs that are effective, and combine them. Among these are 5-HT₃ receptor antagonists (the cheapest setron is the best setron; their anti-nausea effect is not exciting), dopamine D₂ receptor antagonists (droperidol; the favourite of the international expert panel),¹ and steroids (dexamethasone; definitely a widely underestimated drug in anesthesia). Despite proven efficacy, these molecules do not work well enough when given alone. However, when combined ("balanced antiemesis"), efficacy improves.³ Anesthesiologists who have to do without droperidol may still combine a setron with dexamethasone. Alternative combinations to compensate for the lack of droperidol have been suggested; for none, efficacy has been formally tested. For patients who vomit despite a favourable prediction score, low-dose setrons are available (again, the cheapest is the best, and their efficacy in stopping nausea is rather disappointing). Although we do not know how well balanced antiemesis works for the treatment of established PONV, we may assume that, as for prophylaxis, the combination of molecules is more effective than each molecule alone. For patients who vomit despite prophylaxis, valid trials will have to show what the best rescue treatment is.

The rest is dissemination and implementation.

Le contrôle rationnel des NVPO – la règle de trois

On a beaucoup parlé des nausées et des vomissements postopératoires (NVPO) ces dernières années. En effet, des progrès significatifs en vue d'un contrôle rationnel des NVPO ont été accomplis, grâce surtout à deux activités de recherche. D'abord, une grande partie de la gigantesque documentation sur l'efficacité et les effets nuisibles des thérapies antiémétiques a été systématiquement revue, soumise à une évaluation éclairée et quantitativement synthétisée. Aujourd'hui, nous savons que de nombreux antiémétiques agissent et d'autres pas ; de plus, nous savons comment ils agissent et quel est leur profil d'effets indésirables. Ces nouvelles informations ont un énorme impact sur la façon dont les anesthésiologistes traitent leurs patients et aussi sur la manière de définir un programme de recherche ; pour la plupart des traitements antiémétiques, par exemple, des études cliniques complémentaires sont devenues obsolètes. Une deuxième étape importante pouvant conduire à un contrôle rationnel des NVPO est la détection et la validation de certains facteurs prédictifs de NVPO. Actuellement, nous reconnaissons mieux le patient susceptible, ou non, d'avoir des nausées ou des vomissements après une opération. C'est toutefois évident qu'il y aura toujours des patients qui ne réagiront pas comme prévu. Cependant, le principal avantage de l'évaluation des risques est que les mesures préventives sont appliquées à ceux qui en ont besoin. Ce qui aura des implications économiques et aidera aussi à diminuer la probabilité de réactions négatives aux médicaments.

Récemment, un panel d'experts international a voulu rassembler ces connaissances, les unifier par l'opinion d'experts et encadrer des stratégies fondées sur des données probantes en vue d'une approche rationnelle de la prévention et du traitement des NVPO.¹ Dans le présent numéro du Journal, Habib et Gan présentent encore une autre tentative louable de résumer les données cliniques et scientifiques d'un traitement rationnel des NVPO.² De telles revues ne présentent pas nécessairement de nouvelles connaissances. Néanmoins, elles tentent de créer une nouvelle compréhension des meilleures preuves, fondée sur l'analyse critique et la revue des données historiques. Aussi, elles facilitent la diffusion des stratégies qui en découlent parmi un plus vaste lectorat.

Malheureusement, même les revues complètes comme celle que présente Habib et Gan² peuvent comporter une certaine confusion. Les lecteurs attentifs pourraient y découvrir des contradictions entre les conclusions de différentes revues d'experts, ce qui pourrait semer le doute sur la validité des articles en question. Dans le cas des articles cités,^{1,2} les contradictions peuvent s'expliquer de trois façons. D'abord, on sait depuis longtemps que les revues d'experts présentent d'importantes limites ; les méthodes utilisées pour choisir l'information ne sont pas toujours indiquées ; elles ne visent que rarement à être exhaustives dans l'inclusion des études qui répondent à certains paramètres ; dans la sélection des études analysées, le biais des réviseurs ne peut être exclu et ces derniers appliquent rarement une méthode systématique pour pondérer et synthétiser la preuve. Deuxièmement, les experts n'ont pas de position commune pour réagir à l'incertitude ; ce qui conduit donc à des conclusions différentes. Cela dit, les médecins aux horaires chargés peuvent être moins intéressés à lire sur des questions encore controversables. Par exemple, la question de savoir si c'est la prévention ou le traitement des NVPO qui est plus économique ne peut être résolue objectivement et unanimement ; trop de facteurs liés aux politiques locales et aux habitudes culturelles doivent être considérés. Aussi, les recommandations devraient-elles inclure des renseignements sur les thérapies qu'il n'est plus utile de considérer en réalité, comme l'oxygène, l'éphédrine ou le métoclopramide. La majorité des cliniciens souhaitent se concentrer sur les traitements reconnus pour bien fonctionner et qui pourraient avoir un impact sur l'évolution des patients. Finalement, la regrettable et incompréhensible mise en garde de la "Food and Drug Administration", très critiquée, a rendu difficile l'établissement de recommandations fondées sur des preuves pour contrôler les NVPO dans les pays où le dropéridol a été retiré du marché. Soudainement, un des éléments clés d'une stratégie multimodale réussie de contrôle des NVPO est absent et, en conséquence, les experts doivent encore compter sur la réputation et le jugement pour combler le vide.

Comment résumer aujourd'hui l'ensemble impressionnant des informations sur les NVPO ? La règle de trois peut servir comme démarche pragmatique d'amélioration de la diffusion et de l'application.

Premièrement, essayer d'identifier les patients à risque. Porter attention aux femmes non fumeuses ayant des antécédents de NVPO qui reçoivent des opioïdes et subissent des interventions chirurgicales urologiques, abdominales ou gynécologiques.

Deuxièmement, tenter de garder le risque de base faible. Ce qui peut vouloir dire choisir le propofol pour l'induction et le maintien de l'anesthésie et éviter les médicaments potentiellement émétogènes comme le protoxyde d'azote, les opioïdes, la néostigmine. L'efficacité de ces techniques ne doit pas être surestimée. Cependant, les techniques d'anesthésie peu émétogènes font partie d'une approche anti-NVPO multimodale.

Troisièmement, si vous administrez des antiémétiques, faites-le rationnellement : concentrez-vous sur des médicaments efficaces et combinez-les. Parmi ces médicaments, il y a les antagonistes des 5-HT₃ (le sétron le moins cher est le meilleur sétron ; son effet antinauséeux n'est pas exceptionnel), les antagonistes de la dopamine D₂ (dropéridol ; le favori du panel d'experts international)¹ et les stéroïdes (dexaméthasone ; un médicament largement sous-estimé en anesthésie à n'en pas douter). Malgré l'efficacité prouvée, ces molécules n'agissent pas suffisamment quand on les administre seules. Par contre, combinées («antiémétisme équilibré»), leur efficacité s'améliore.³ Les anesthésiologistes qui ne peuvent se servir du dropéridol peuvent toujours combiner un sétron avec la dexaméthasone. Des combinaisons équivalentes ont été proposées pour compenser l'absence de dropéridol ; l'efficacité n'a été formellement testée pour aucune d'entre elles. Pour les patients qui vomissent malgré une prédiction favorable, de faibles doses de sétron sont disponibles (ici encore, le moins cher est le meilleur et son efficacité antinauséuse est plutôt décevante). Même si nous ne savons pas comment fonctionne l'antiémétisme équilibré comme traitement des NVPO, nous pouvons supposer que, comme pour la prophylaxie, la combinaison de molécules est plus efficace que chaque molécule seule. Pour les patients qui vomissent malgré le traitement préventif, on devra tenter de découvrir le meilleur traitement de secours par des essais valables.

Le reste concerne la diffusion et l'application.

References

- 1 Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97: 62-71.
- 2 Habib AS, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anesth* 2004; 51: 326-42.
- 3 Habib AS, El-Moalem HE, Gan TJ. The efficacy of the 5-HT₃ receptor antagonists combined with droperidol for PONV prophylaxis is similar to their combination with dexamethasone. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anesth* 2004; 51: 311-19.