
Editorial

Are antiemetics cost-effective for children?

J. Lerman BASC MD FRCPC

In this issue of the journal, Splinter *et al.* address two questions on the subject of postoperative vomiting (POV) in children^{1,2}: (1) is oral ondansetron an effective antiemetic after tonsillectomy, and (2) does N₂O affect the incidence of POV after myringotomy? Studies of this nature appear almost monthly in the anaesthesia journals, furthering our understanding of the pathogenesis and pathophysiology of POV in children. At this time, it may be appropriate to pause and reflect on the factors that predispose to POV in children in order to focus our future efforts most efficiently.

Several factors are known to affect the incidence of POV.³ These include age, type of surgery, postoperative care, sex, concomitant medications, coexisting diseases, past history (i.e., motion sickness) and anaesthetic management. Do these factors define a population of children "at risk" for POV? The incidence of POV in infancy is one quarter that in children 1–3 years of age which in turn is approximately one-half that in older children and adolescents.^{3,4} This is similar to the data from Splinter *et al.*² The explanation for the lower incidence of POV in infancy remains unclear.³ However, what is clear is that the target age of children who develop POV is between 2 and 12 yr. POV also depends on the type of surgery; the incidence is greater after strabismus, tonsillectomy and adenoidectomy or orchidopexy surgery than it is after extremity or orthopaedic surgery.³ Close scrutiny of the strabismus literature, however, yields a surprisingly broad range for the incidence of POV in untreated subjects, between 40 and 88%.³ Why does the incidence of POV vary so greatly among studies? Here, too, the explanation is unclear, but subtle differences in surgical technique, the particular extraocular muscle being manipulated (i.e., inferior oblique) and the postoperative care significantly affect the incidence of POV. At the same time it is important to recognize that with this broad range in the incidence of POV, what may

be heralded as a great therapeutic effect by an antiemetic in one study may be simply a placebo result in another! In short, the incidence of POV varies widely with and without prophylactic therapy and the incidence of POV in your institution must be evaluated before you consider prophylactic antiemetic therapy for all children.

Among the other factors known to affect POV in children is perioperative fluid management. In the 80s we fasted children for extended periods preoperatively and insisted they drink postoperatively. Now in the 90s, we fast children for only brief periods preoperatively and withhold oral fluids postoperatively.^{4,5} Why have we changed the oral fluid strategy? In part, we realized that clear fluids may be ingested within two or three hours of anaesthesia without increasing the risk of pneumonitis should aspiration occur.^{6–8} Furthermore, we realized that if patients ingested clear fluids soon after anaesthesia and surgery, they were more prone to vomit.^{4,5,9} Not only did children vomit less after surgery if they drank electively, but they were discharged from hospital sooner and their overall vomiting rate was less than those who were required to drink.⁵ This too has been our experience in tonsillectomy patients. The net effect has been better quality care and satisfied children and parents.

Many other factors are thought to affect the incidence of POV but most lack definitive supporting data.³ There appears to be no sex predilection for POV in children younger than 11 yr. Obesity, a history of motion sickness and preoperative anxiety remain unsubstantiated in this regard. Similarly, emptying of gastric contents has no consistent effect on the incidence of POV. Further studies are required to clarify these unresolved issues.

In the present study, Splinter *et al.* were unable to decrease the incidence of POV after myringotomy when nitrous oxide was avoided. The role of nitrous oxide in the pathogenesis of POV remains controversial.⁶ However, in one unpublished study, the avoidance of nitrous oxide was found to reduce the incidence of POV after myringotomy.¹⁰ Based on the current study, nitrous oxide does not significantly affect the incidence of POV after myringotomy in children.

With the introduction of propofol into clinical practice,

From the Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

anaesthetists have a new tool to decrease the incidence of POV. Several studies have documented its effectiveness in decreasing the incidence of POV, but only when it is used for induction and maintenance of anaesthesia.¹¹⁻¹³ But with the cost of anaesthesia and health care increasing steadily, should we ration its use to those children who are at greatest risk for POV? Also, if propofol has not become the standard, should we begin to use it for the primary purpose of decreasing the incidence of POV? The answers to these questions must come from all of us, the responsible physicians, and not from administrators and government officials.

The ideal antiemetic is completely effective in preventing POV, free from side effects and inexpensive. Current choices for an antiemetic for POV include droperidol, metoclopramide, hyoscine, ondansetron and dimenhydrinate (gravol®). These antiemetics are comparable in their antiemetic effect,¹⁴⁻²⁰ although few studies have compared them directly.¹⁷ They all reduce the incidence of POV after strabismus and tonsillectomy and adenoidectomy surgery (by 50% or more), although their side effects and costs are not comparable. Droperidol ($0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) produces sedation that lasts several hours, precluding discharge from hospital for three or four hours. In contrast, metoclopramide, ondansetron and dimenhydrinate do not sedate. The cost of ondansetron ($0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) is approximately 40 times that of dimenhydrinate ($0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), for a similar antiemetic effect. In this era of cost containment, the most effective, longest acting, side effect-free and least expensive antiemetic is the antiemetic of choice.

Finally, we should mention the role of study design in the evaluation of these newer antiemetics. In both studies, Splinter *et al.* calculated a sample size needed to achieve an anticipated clinically significant effect.^{1,2} In the former study, they found a statistically significant effect with ondansetron whereas in the latter, they found no improvement in the absence of nitrous oxide. Interpretation of studies with negative findings is often difficult, but when a sample size calculation is presented, the reader can judge whether the negative finding is of clinical importance. In the case of the second study, Splinter *et al.* enrolled 320 children to address an anticipated reduction in the incidence of POV from 16% with nitrous oxide to 7% without it. Avoidance of nitrous oxide had no clinically or statistically significant effect on POV in children undergoing myringotomy.

Postoperative vomiting may be the most distressing problem that a family must deal with when a child undergoes surgery. Can we provide quality care without the lingering memories of an unpleasant recovery from vomiting? By first carefully designing studies to examine each facet of the care we deliver, we most certainly can

define the population of children at risk for POV and the optimal care needed to decrease that risk. If after we optimize the care, the incidence of POV can be reduced further, then the most cost-effective intervention should be determined. We have only begun to understand the problem; the solutions may not yet be in sight.

Les antiémétiques chez les enfants: efficacité versus coût

Dans ce numéro du Journal, Splinter *et al.* posent deux questions concernant les vomissements postopératoires (VPO) de l'enfant^{1,2}: premièrement l'ondansetron oral est-il un antiémétique efficace après l'amygdalectomie et deuxièmement, le protoxyde d'azote modifie-t-il l'incidence des VPO après la myringotomie? Les études de cette nature qui paraissent presque à tous les mois dans nos revues d'anesthésie nous permettent d'approfondir nos connaissances de la pathogénèse et de la physiopathologie des VPO chez les enfants. Il semble donc pertinent maintenant de faire une pause et de jeter un regard sur les facteurs qui prédisposent les enfants aux VPO afin de pouvoir les combattre plus efficacement à l'avenir.

Nous connaissons plusieurs des facteurs qui ont une influence sur l'incidence des VPO.³ Ce sont l'âge, le type de chirurgie, les soins postopératoires, le sexe, les médications concomitantes, les maladies coexistantes, les antécédents (par ex., la mal des transports) et la conduite de l'anesthésie. En tenant compte de ces facteurs, pouvons-nous définir une population « à risque » pour les VPO? L'incidence des VPO pendant la première enfance représente un quart de celle des enfants de 1 à 3 ans, qui, elle-même, n'est environ que la moitié de celle des enfants plus âgés et des adolescents.^{3,4} Ces données sont identiques à celles de Splinter *et al.*² La raison de l'incidence plus faible des VPO pendant l'enfance demeure obscure.³ On peut toutefois affirmer que la population cible des enfants à risque de VPO se situe entre 2 et 12 ans.

Les VPO dépendent aussi du type de chirurgie; l'incidence est plus élevée après la correction du strabisme, l'amygdalectomie-adénoïdectomie et l'orchidopexie, qu'elle ne l'est après une chirurgie orthopédique et celle qui intéresse une extrémité.³ Si on regarde de plus près la littérature pertinente à la chirurgie du strabisme,

on trouve un écart très élevé de 40% à 88% pour l'incidence des VPO.³ Pourquoi l'incidence des VPO est-elle si variable d'une étude à l'autre? Ici aussi la cause profonde demeure énigmatique, mais on sait que des différences subtiles de technique chirurgicale, les manipulations de muscles extraoculaires particuliers (par ex., l'oblique inférieur) et les soins postopératoires influencent grandement l'incidence des VPO. Il est important de reconnaître qu'avec un tel écart de résultats, l'effet thérapeutique sensationnel d'un antiémétique proclamé par une étude peut être tout simplement considéré comme un effet placebo dans une autre étude! Bref, l'incidence des VPO varie énormément avec et sans médication prophylactique et l'incidence des VPO dans votre institution doit être évaluée avant de considérer un traitement antiémétique prophylactique pour tous les enfants.

La gestion des liquides représente un autre facteur reconnu pour affecter les VPO chez les enfants. Dans les années 80, nous avons gardé avant l'intervention les enfants à jeun pour de longues périodes et insisté pour qu'ils boivent après. Maintenant, en 1990, nous ne gardons à jeun les enfants que pour de brèves périodes avant la chirurgie et les privons de liquides *per os* après l'intervention.^{4,5} Pourquoi avons-nous changé notre manière d'agir avec les liquides? En partie parce que nous avons réalisé que des liquides clairs pouvaient être ingérés deux ou trois heures avant l'anesthésie sans accroître pour cela le risque de pneumonie d'aspiration.⁶⁻⁸ Nous avons aussi réalisé que si les patients ingéraient des liquides clairs tôt après l'anesthésie et la chirurgie, ils étaient plus susceptibles de vomir.^{4,5,9} Non seulement les enfants vomissaient moins après la chirurgie s'ils étaient gardés à jeun, mais ils quittaient l'hôpital plus tôt et le pourcentage total de vomissements était moindre chez les sujets à jeun que chez ceux qui avaient but. Ceci a aussi été notre expérience avec les amygdalectomisés. Il en est résulté une meilleure qualité de soins ainsi que des parents et des enfants plus satisfaits.

Plusieurs autres facteurs pourraient aussi affecter l'incidence des VPO mais la plupart de ces facteurs ne sont pas corroborés par des données solides.³ Pour les enfants de moins de 11 ans, le sexe ne semble pas jouer de rôle. L'obésité, une histoire de mal des transports et l'anxiété préopératoire ne sont pas mis en cause. De la même façon, la vidange gastrique n'a pas d'effets cohérents sur l'incidence des VPO. Des études ultérieures viendront éventuellement élucider ces questions en suspens.

Dans le travail actuel, Splinter *et al.* n'ont pu abaisser l'incidence des VPO après la myringotomie en enlevant le protoxyde d'azote. Le rôle du N₂O dans la pathogénèse des VPO est fait l'objet d'une controverse.⁶ Cependant, une étude non publiée a montré que l'absence du N₂O diminuait l'incidence des VPO après la myringotomie.¹⁰

Si on s'appuie sur l'étude actuelle, le protoxyde d'azote n'affecte pas de façon significative l'incidence des VPO après la myringotomie.

Avec l'introduction du propofol en clinique, les anesthésistes possèdent un nouvel outil permettant de diminuer l'incidence des VPO. Plusieurs études ont démontré son efficacité en ce sens mais seulement s'il est utilisé pour l'induction et le maintien de l'anesthésie.¹¹⁻¹³ Si l'administration du propofol ne constitue pas la norme, devrions-nous continuer à l'utiliser dans le but de réduire les VPO? Les réponses à ces questions doivent venir de nous, les médecins responsables de l'anesthésie, et non des administrateurs et des agents du gouvernement.

L'antiémétique idéal pour les VPO serait efficace à 100%, dépourvu d'effets secondaires et ne coûterait pas cher. Comme choix d'antiémétiques, nous avons présentement le dropéridol, la métoclopramide, l'hyoscine, l'ondansetron et le dimenhydrinate (Gravol®). Ces produits sont comparables pour leur effet antiémétique¹⁴⁻²⁰ bien que peu d'études ne les aient comparé directement entre eux.¹⁷ Ils diminuent tous l'incidence des VPO après la correction de strabisme, et l'amygdalectomie-adénoïdectomie (par 50% ou plus) bien que leurs effets secondaires et leurs coûts soient très différents. Le dropéridol (0,075 mg · kg⁻¹) produit une sédation de plusieurs heures et retarde ainsi le congé de l'hôpital de trois ou quatre heures. Par contre, la métoclopramide, l'ondansetron et le dimenhydrinate ne provoquent pas de sédation. L'ondansetron (0,1 mg · kg⁻¹) coûte 40 fois plus cher que le dimenhydrinate (0,5 mg · kg⁻¹) pour un effet antiémétique identique. Pendant la période de restrictions budgétaires que nous traversons, l'antiémétique de choix est celui qui agit le plus efficacement, le plus longtemps, qui provoque le moins d'effets secondaires et coûte le moins cher.

Finalement, nous devons mentionner le rôle de ceux qui conçoivent les protocoles d'évaluation des nouveaux antiémétiques. Dans les deux études, Splinter *et al.* ont calculé la dimension de l'échantillonnage nécessaire à l'atteinte d'un effet clinique anticipé.^{1,2} Dans leur première étude, ils ont trouvé un effet significatif avec l'ondansetron alors que dans la deuxième, ils n'ont pas constaté d'amélioration en l'absence de protoxyde d'azote. L'interprétation d'observations négatives est souvent difficile, mais quand le calcul de l'échantillonnage est présenté, le lecteur peut décider si l'observation négative a une importance clinique. En ce qui concerne la deuxième étude, Splinter *et al.* ont recruté 320 enfants pour conclure à une réduction des VPO de 16% avec le protoxyde d'azote à 7% sans celui-ci. L'absence de protoxyde d'azote n'avait pas de répercussion statistiquement significative sur les VPO des les enfants qui avaient subi une myringotomie.

Les vomissements postopératoires représentent la plus

pénible des complications auxquelles doit faire face la famille de l'enfant opéré. Pouvons-nous prétendre procurer des soins de qualité en infligeant une désolante récupération entachée de vomissements? En concevant d'abord des études qui permettent examiner chacun des aspects des soins que nous prodiguons, nous pourrions parvenir à définir avec précision la population des enfants à risque de VPO et le traitement optimal nécessaire pour le diminuer. Si par la suite, nous nous croyons capables de réduire encore plus l'incidence des VPO, l'intervention la plus efficace et qui tient compte des coûts, devra être déterminée. Nous ne faisons que commencer à comprendre le problème; les solutions semblent donc encore éloignées.

References

- 1 *Splinter WM, Baxter MRN, Gould M et al.* Oral ondansetron decreases vomiting after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 1995; 42: 277-80.
- 2 *Splinter WM, Roberts DJ, Rhine EH, MacNeill HB, Komocar L.* Nitrous oxide does not increase vomiting in children after myringotomy. *Can J Anaesth* 1995; 42: 274-6.
- 3 *Lerman J.* Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69: 24S-32S.
- 4 *Woods AM, Berry FA, Carter BJ.* Strabismus surgery and post-operative vomiting: clinical observations and review of the current literature; a medical opinion. *Paediatric Anaesthesia* 1992; 2: 223-9.
- 5 *Schreiner MS, Nicolson SC, Martin T, Whitney L.* Should children drink before discharge from day surgery? *Anesthesiology* 1992; 76: 528-33.
- 6 *Crawford M, Lerman J, Christensen S, Farrow-Gillespie A.* Effects of duration of fasting on gastric fluid pH and volume in healthy children. *Anesth Analg* 1990; 71: 400-3.
- 7 *Splinter WM, Schaefer JD.* Unlimited clear fluid ingestion two hours before surgery does not affect volume or pH of stomach contents. *Anaesth Intensive Care* 1990; 18: 522-6.
- 8 *Schreiner MS, Triebwasser A, Keon TP.* Ingestion of liquids compared with preoperative fasting in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1990; 72: 593-7.
- 9 *Van den Berg AA, Lambourne A, Yazji NS, Laghari NA.* Vomiting after ophthalmic surgery. Effects of intraoperative antiemetics and postoperative oral fluid restriction. *Anaesthesia* 1987; 42: 270-6.
- 10 *Rabey PG, Smith G.* Anaesthetic factors contributing to postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69: 40S-45S.
- 11 *Reimer EJ, Montgomery CJ, Bevan JC, Merrick PM, Blacstock D, Popovic V.* Propofol anaesthesia reduces early postoperative emesis after paediatric strabismus surgery. *Can J Anaesth* 1993; 40: 927-33.
- 12 *Weir PM, Munro HM, Reynolds PI, Lewis IH, Wilton NC.* Propofol infusion and the incidence of emesis in paediatric outpatient strabismus surgery. *Anesth Analg* 1993; 76: 760-4.
- 13 *Hannallah RS, Britton JT, Schafer PG, Patel RI, Norden JM.* Propofol anaesthesia in paediatric ambulatory patients: a comparison with thiopentone and halothane. *Can J Anaesth* 1994; 41: 12-8.
- 14 *Abramowitz MD, Oh TH, Epstein BS, Ruttimann UE, Friendly DS.* The antiemetic effect of droperidol following outpatient strabismus surgery in children. *Anesthesiology* 1983; 59: 579-83.
- 15 *Broadman LM, Ceruzzi W, Patane PS, Hannallah RS, Ruttimann U, Friendly D.* Metoclopramide reduces the incidence of vomiting following strabismus surgery in children. *Anesthesiology* 1990; 72: 245-8.
- 16 *Horimoto Y, Tornie H, Hanzawa K, Nishida Y.* Scopolamine patch reduces postoperative emesis in paediatric patients following strabismus surgery. *Can J Anaesth* 1991; 38: 441-4.
- 17 *Lin DM, Furst SR, Rodart A.* A double-blinded comparison of metoclopramide and droperidol for prevention of emesis following strabismus surgery. *Anesthesiology* 1992; 76: 357-61.
- 18 *Litman RS, Wu CL, Catanzaro FA.* Ondansetron decreases emesis after tonsillectomy in children. *Anesth Analg* 1994; 78: 478-81.
- 19 *Carr AS, Splinter WM, Bevan J, et al.* Ondansetron reduces postoperative vomiting in pediatric strabismus surgery. *Anesthesiology* 1994; 81: A22.
- 20 *Vener DF, Carr AS, Sikich N, et al.* Does dimenhydrinate control vomiting in children after outpatient strabismus surgery? *Anesthesiology* 1994; 81: A21.