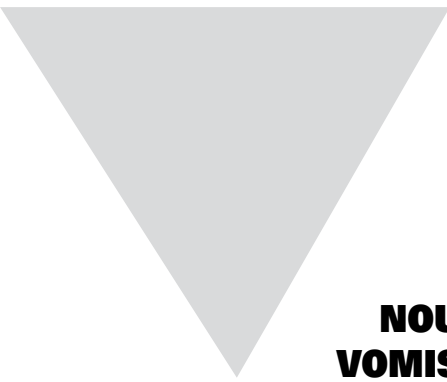




NOUVEAUTÉS SUR LES NAUSÉES-VOMISSEMENTS PÉRIOPÉRATOIRES

Martin R. Tramèr

Service d'Anesthésiologie, Hôpitaux Universitaires de Genève- CH-1211
Genève 14 Suisse. E.mail martin.tramer@hcuge.ch

INTRODUCTION

Ce texte se base principalement sur une revue qui est apparue récemment dans les Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation [1].

1. LA RÈGLE DETROIS

Ces dernières années, des progrès significatifs pour un contrôle efficace des nausées-vomissements péri-opératoires (NVPO) ont été accomplis. Ces progrès peuvent se résumer par la «règle de trois» [2]. Cette règle décrit une approche à la fois pragmatique et rationnelle de la prise en charge des NVPO :

- 1-Identifier le patient à risque selon des facteurs prédictifs.
- 2-Garder le risque de base aussi bas que possible en adaptant la technique d'anesthésie.
- 3-Donner des anti-émétiques de façon rationnelle, en tenant compte de l'efficacité et des risques liés aux anti-émétiques, ainsi que leur effet additif potentiel.

Cette approche se base principalement sur des données récoltées sur des patients adultes.

2. IDENTIFIER LE PATIENT À RISQUE

L'identification du patient à risque reste, malgré tous les efforts récents de recherche clinique, le point le plus faible dans le contrôle efficace des NVPO. Les NVPO sont clairement le résultat de plusieurs facteurs, liés à la fois à l'anesthésie, la chirurgie, et au patient lui-même. De nombreuses études chez l'adulte ont essayé d'identifier des facteurs prédictifs des NVPO et d'établir des «scores de risque» [3-6]. Ces études ont principalement confirmé ce qu'on présumait depuis longtemps : le sexe féminin, une anamnèse positive de NVPO, l'utilisation d'opiacés, et certaines chirurgies (par exemple, la chirurgie ophtalmologique, gynécologique, urologique) sont tous des facteurs qui augmentent le risque des NVPO. Les fumeurs semblent également vomir moins souvent que les

non-fumeurs [7], et la consommation d'alcool est associée à une diminution du risque de NVPO [8]. Les bases biologiques de l'effet protecteur du tabac et de l'alcool reste inconnues. D'autres facteurs prédictifs décrits sont, l'anamnèse de migraine [6] et l'inquiétude préopératoire [9]. L'intérêt théorique des «scores de risque» est de pouvoir cibler la prévention vers les patients qui, très probablement, en auront besoin. Cela présente un intérêt économique, mais devrait également tendre à diminuer la fréquence des effets indésirables liés à la prévention pharmacologique.

Malheureusement, l'efficacité des ces scores à identifier les patients qui souffriront ou non de NVPO est particulièrement décevante [9]. Dans des études d'évaluation indépendantes, la sensibilité et la spécificité de ces scores atteignent à peine 65 %. Il y aura donc toujours des patients dépourvus de facteurs de risque qui vomissent, et d'autres qui ne vomissent pas alors qu'ils présentent tous ces facteurs. Ces scores devraient donc être considérés comme des aides à la prise de décision, plutôt que comme des règles strictes. Il est intéressant de noter que l'anamnèse positive de NVPO reste, parmi les facteurs prédictifs, le plus important [9].

3. GARDER LE RISQUE DE BASE AUSSI BAS QUE POSSIBLE

Certains produits anesthésiques sont plus éméto-gènes que d'autres. La mesure la plus simple pour éviter les NVPO est d'éviter l'anesthésie générale et d'opter pour une anesthésie locorégionale lorsque cela est possible. Certains patients nécessitent pourtant une anesthésie générale, et certains d'entre eux ne doivent absolument pas vomir après l'opération (par exemple, après un blocage intermaxillaire). Pour diminuer le risque de vomissement chez ce patient dans la phase postopératoire, l'anesthésiste choisira une anesthésie intraveineuse avec du propofol et essaiera d'éliminer les substances qui augmentent les risques des NVPO (protoxyde d'azote, physostigmine, opiacés) [10, 11]. L'administration d'une anesthésie générale dépourvue de toute substance éméto-gène n'est cependant pas toujours possible ; les opiacés notamment ne peuvent souvent pas être éliminés complètement. Il ne faut pas non plus surestimer l'impact de chacune de ces mesures appliquées de façon isolée. Par exemple, la diminution de la dose d'opiacés par le biais d'administration des antalgiques non-opioïdes comme des AINS, qui peuvent exercer un effet d'épargne d'opioïdes, reste une mesure particulièrement peu efficace pour diminuer l'incidence des NVPO. Par contre, il a été démontré que l'association de plusieurs mesures préventives peut considérablement réduire le risque de base [12]. La réduction du risque de base devrait toujours être envisagée en association à une prévention pharmacologique des NVPO.

4. DONNER LES ANTI-ÉMÉTIQUES D'UNE MANIÈRE RATIONNELLE - LE COCKTAIL ANTIÉMÉTIQUE

Aujourd'hui, nous connaissons l'efficacité et les effets secondaires de la plupart des antiémétiques. L'information la plus importante qui sort de la littérature récente est qu'aucun des antiémétiques ne peut être considéré comme antiémétique de référence (gold standard), et qu'aucun n'est assez efficace pour être toujours utilisé seul. Pour prévenir des NVPO chez un patient à haut risque, environ 5 de ces patients doivent recevoir un antiémétique («number-

needed-to-treat» ou «NNT») [13]. Dès que ces antiémétiques sont combinés, leur efficacité s'améliore. On a alors créé le terme de «cocktail antiémétique». Parmi les molécules à combiner, on trouve les butyrophénones (dropéridol, halopéridol), les anti-sérotoninergiques (ondansétron, dolasetron, tropisetron, granisetron), et les stéroïdes (par ex. la dexaméthasone) [14, 15]. Toutes ces molécules et leurs combinaisons ont été testées et leur efficacité dans la prévention de NVPO est prouvée. Une approche multimodale, combinant une anesthésie à bas risque émétogène et un cocktail antiémétique prophylactique, est recommandée pour les patients à haut risque de NVPO [11]. Malheureusement, et malgré toutes ces précautions, environ 20 % des ces patients à haut risque, traités préventivement, vont quand même vomir ou être nauséeux[12, 16].

Les butyrophénones, comme le dropéridol et l'halopéridol, sont des anti-dopaminergiques. Ils ont un effet anti-nauséeux marqué même à des toutes petites doses ($10\text{-}15\text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ pour le dropéridol) [17, 18]. A des doses plus importantes, le dropéridol développe un effet anti-vomitif qui semble être dose-dépendant, mais aux prix d'effets secondaires désagréables (sédation). Si les effets secondaires de type extrapyramidal sont rares, ils sont surtout décrits chez l'enfant [17]. Dans le passé, le dropéridol a souvent été surdosé, surtout chez l'enfant (des doses entre 50 et $75\text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ étaient la règle, correspondant à 2,5 à 5 mg pour un adulte). Le risque d'effets secondaires cardiaques du type prolongation de l'intervalle QT avec le risque de torsades de pointes et de mort cardiaque, sont un risque inhérent à toutes les butyrophénones [19]. Cet effet secondaire potentiellement grave est clairement dose-dépendant [20]. Lorsque le dropéridol est utilisé comme médicament anti-psychotique, à des doses importantes pendant des semaines ou des mois, il peut augmenter le risque d'arythmies cardiaques [21]. L'apparition de tels troubles du rythme à des doses aussi faibles que celles qui sont utilisées pour l'effet anti-émétique est peu probable [22]. Chez l'adulte, l'impact du dropéridol, à doses anti-émétiques, sur l'intervalle QT n'est pas différent de celui du placebo [23] ou de l'ondansétron [24]. Il semble cependant prudent de ne pas surdoser le dropéridol et de ne pas le combiner à d'autres substances ayant tendance à prolonger le temps QT.

Contrairement aux butyrophénones, les anti-sérotoninergiques semblent avoir un effet sur les vomissements, et moins sur les nausées [25, 26]. A l'évidence il n'existe pas de différences pertinentes entre les différents anti-sérotoninergiques ; le clinicien pourra donc choisir le meilleur marché.

La dexaméthasone est le corticostéroïde le plus souvent utilisé comme anti-émétique en anesthésie mais également en chimiothérapie. Ce médicament a démontré son efficacité dans des multiples études chez l'adulte [16, 17] et chez l'enfant [27]. Par contre, la relation dose-effet n'a jamais été bien étudiée ; la dose la plus souvent utilisée chez l'adulte ($0,1\text{ mg.kg}^{-1}$) reste donc arbitraire. Les risques potentiels liés à l'administration d'une dose unique chez le patient chirurgical ne sont pas bien documentés.

Le métoclopramide est une substance potentiellement intéressante par son double effet anti-dopaminergique et anti-sérotoninergique. Alors que le métoclopramide est probablement l'antiémétique le plus populaire en anesthésie, ce médicament n'a jamais fait preuve de son efficacité en monothérapie, à des doses habituelles [28]. Une étude récente suggère néanmoins que, chez l'adulte, une dose importante de 50 mg, en combinaison avec la dexaméthasone, est légèrement plus anti-émétique que la dexaméthasone seule [8]. Le nombre

de patients devant recevoir cette dose importante de métoclopramide pour qu'un seul en profite (number needed to treat) est d'environ 12 [8]. De plus, les effets secondaires potentiels (surtout ceux liés à son effet anti-dopaminergique) limitent l'utilité du métoclopramide à ces doses. Une autre étude récemment publiée suggérait que chez l'enfant, l'ondansétron était plus efficace que le métoclopramide [29].

Finalement, une nouvelle classe d'antiémétiques, les antagonistes de la substance P ou antagonistes du récepteur de la neurokinine 1 (NK_1), semblent offrir un effet antiémétique prometteur. Le seul antagoniste NK_1 suffisamment étudié ce jour et approuvé dans la prévention des NVPO est l'aprepitant. L'aprepitant 40 mg per os administré 1 à 3 heures avant l'intervention a été supérieur à l'ondansétron 4 mg intraveineuse pour la prévention des vomissements [30]. Son effet sur les nausées reste néanmoins moins clair. La dose-réponse reste également à établir et chez l'enfant, ce médicament n'a pas encore été testé. Enfin, d'autres études cliniques sont nécessaires pour établir la place de ce nouveau groupe d'antiémétiques en association avec d'autres antiémétiques, et dans le traitement des NVPO établis. Pour l'aprepitant, il n'existe pas de forme injectable, et les autres antagonistes NK_1 pouvant être administrés par voie intraveineuse n'ont pas encore été suffisamment testés chez l'homme.

5. PRÉVENTION OUTRAITEMENT DES NVPO ?

Qui doit recevoir un traitement prophylactique, et pour qui une approche d'attente et d'observation («wait and see») devrait être préférée? Pour répondre à cette question, non seulement l'efficacité limitée des anti-émétiques mais également leurs coûts et leurs effets secondaires doivent être pris en considération. Il y a plus de 40 ans en arrière, on savait déjà que si certains patients vomissent, la plupart ne vomissent qu'une ou deux fois [31]. Cette observation est clairement un argument en faveur du « wait and see ». Si 30% des patients chirurgicaux souffrent des NVPO [13] et que, chez un quart de ces patients, les symptômes persistent, nous parlons d'une population cible pour la prévention de moins de 8 %.

Nous savons relativement peu de choses sur le traitement des NVPO établi chez l'adulte et chez l'enfant, les données pertinentes sont quasiment inexistantes. Curieusement, les doses d'anti-sérotoninergiques nécessaires pour le traitement des NVPO sont beaucoup plus basses que celles nécessaires pour la prévention [26]. Par exemple, la dose recommandée d'ondansétron pour la prévention des NVPO chez l'adulte est de 4 mg, alors que pour le traitement des NVPO, 1 mg est aussi efficace que 4 mg ou même 8 mg. Ce rapport d'un facteur d'environ 4 entre la dose préventive et la dose thérapeutique semble vrai pour tous les anti-sérotoninergiques [26]. La raison reste peu claire, mais c'est un argument en faveur de la thérapie. Concernant les autres antiémétiques, les études randomisées étudiant le traitement des NVPO manquent, ou sont de petites tailles. Extrapolant à partir d'études sur la prévention, on tend à conclure que, pour le traitement comme pour la prévention, un cocktail d'antiémétiques est plus efficace que chaque médicament séparément.

6. NAUSÉES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR LES OPIACÉS

Les nausées et vomissements induits par les opiacés ne sont pas, au sens propre, des NVPO. La plupart des patients chirurgicaux reçoivent des opiacés, et ces anti-douleurs sont émétogènes. Le cas le plus fréquent est celui du patient qui reçoit de la morphine (ou un autre opiacé fort) via une pompe PCA (patient-controlled analgesia) après une chirurgie majeure. Ce patient est à risque d'avoir des nausées (un peu moins de vomir). Il n'est pas rare que ces patients arrêtent d'utiliser la pompe PCA parce qu'ils préfèrent avoir mal plutôt que de souffrir de nausées. La dose-réponse de l'effet émétogène des opiacés reste peu claire. Nous ne savons toujours pas jusqu'à quel niveau la dose d'un opiacé doit être réduite pour diminuer le risque d'effets secondaires liés à l'opiacé. L'antalgie multimodale, qui associe des antalgiques non-opiacés à la morphine (par exemple le paracétamol, les inhibiteurs COX-2, des anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou la kétamine), a été testée dans un grand nombre d'études cliniques. L'évidence que l'effet d'épargne morphinique réduit les effets secondaires liés aux morphiniques n'est pas convaincante [32-34]. Si on veut vraiment éviter les nausées et vomissements liés aux opiacés, il ne faut pas seulement diminuer la dose des opiacés, mais les éliminer complètement.

Pour diminuer les risques de nausées et vomissements liées aux morphiniques, il est donc plus efficace d'ajouter un antiémétique, comme par exemple, le dropéridol, dans une pompe PCA avec de la morphine [35]. Il est important de noter que tous les antiémétiques ne sont pas aussi efficaces pour réduire les nausées et vomissements liés aux morphiniques, et qu'il peut y avoir des interactions pharmacologiques entre antiémétique et antalgique. Par exemple, le tramadol augmente le relargage de sérotonine, alors que l'ondansétron est un antagoniste du sous-type 3 des récepteurs sérotoninergiques. En conséquence, l'ondansétron diminue l'effet antalgique du tramadol et le tramadol interagit avec l'effet antiémétique de l'ondansétron [36].

Les anti-sérotoninergiques ne semblent pas avoir la même efficacité que les butyrophénones pour combattre les nausées et vomissements liés aux morphiniques. De plus, ils peuvent potentiellement aggraver une constipation induite par les opiacés [25].

7. PROGRAMMES DE RECHERCHE

Nous connaissons l'efficacité et les effets secondaires de la plupart des antiémétiques. Cela devrait avoir un impact sur la façon dont les anesthésistes traitent leurs patients, ainsi que sur le programme de recherche. Pour la plupart des antiémétiques, des études cliniques supplémentaires sont aujourd'hui inutiles. Des vieilles molécules utilisées pendant des années souvent sans aucune base scientifique, ont enfin été soumises à une appréciation critique et ont trouvé leur place en clinique [18, 37, 38].

Une des grandes faiblesses aujourd'hui reste le manque de données chez l'enfant. Les connaissances acquises chez l'adulte doivent être extrapolées à l'enfant. Les revues systématiques effectuées uniquement sur des études pédiatriques manquent souvent de puissance, ce qui rend leurs conclusions douteuses [39].

De nouvelles connaissances en pharmacogénétique vont peut-être nous aider à mieux cibler prévention et le traitement vers ceux qui sont le plus à même de pouvoir profiter de ces médicaments [40].

Finalement, des études pharmaco-économiques devraient nous guider dans le choix des algorithmes. Ainsi, un algorithme adapté à une population avec une distribution bien définie de facteurs de risque pourrait sensiblement améliorer l'efficacité des anti-émétiques et ainsi aider à mieux contrôler les coûts de la santé [41]. Il reste à espérer que les différentes activités de recherche vont encore améliorer le contrôle des NVPO, non seulement chez l'adulte, mais également chez l'enfant.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Tramèr MR. Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'enfant: une approche basée sur les preuves. *Ann Franç Anesth Réan* 2007;26:529-34
- [2] Tramèr MR. Rational control of PONV - the rule of three. *Can J Anaesth* 2004;51:283-5
- [3] Palazzo M, Evans R. Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *Br J Anaesth* 1993;70:135-40
- [4] Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Goepfert C, Usadel J, Sefrin P et al. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:495-501
- [5] Koivuranta M, Läärä E, Snåre L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997;52:443-9
- [6] Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2003;98:46-52
- [7] Sweeney BP. Why does smoking protect against PONV? *Br J Anaesth* 2002;89:810-3
- [8] Wallenborn J, Gelbrich G, Bulst D, Behrends K, Wallenborn H, Rohrbach A et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 2006;333:324
- [9] van den Bosch JE, Kalkman CJ, Vergouwe Y, Van Klei WA, Bonsel GJ, Grobbee DE et al. Assessing the applicability of scoring systems for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2005;60:323-31
- [10] Tramèr MR. Part II. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting. Evidence from systematic reviews. Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;14-9
- [11] Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Habib AS et al. Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007;105:1615-28
- [12] Habib AS, White WD, Eubanks S, Pappas TN, Gan TJ. A randomized comparison of a multimodal management strategy versus combination antiemetics for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2004;99:77-81
- [13] Tramèr MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45 :4-13.
- [14] Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000;90:186-94
- [15] 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 Anaesth* 2004;51:311-9
- [16] Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004;350:2441-51
- [17] Henzi I, Sonderegger J, Tramèr MR. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anesth* 2000;47:537-51

- [18] Büttner M, Walder B, von Elm E, Tramèr MR. Is low-dose haloperidol a useful antiemetic? A meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology* 2004;101:1454-63
- [19] Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774-82
- [20] Lischke V, Behne M, Doelken P, Schledt U, Probst S, Vettermann J. Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg* 1994;79:983-6
- [21] Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355:1048-52
- [22] Habib AS, Gan TJ. Food and drug administration black box warning on the perioperative use of droperidol: a review of the cases. *Anesth Analg* 2003;96:1377-9
- [23] White PF, Song D, Abrao J, Klein KW, Navarette B. Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: a placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2005;102:1101-5
- [24] Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, Legrand M, Samain E, Marty J. Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansétron. *Anesthesiology* 2005;102:1094-100
- [25] Tramèr MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansétron in prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 1997;87:1277-89
- [26] Kazemi-Kjellberg F, Henzi I, Tramèr MR. Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol* 2001;1:2
- [27] Steward DL, Welge JA, Myer CM. Do steroids reduce morbidity of tonsillectomy? Meta-analysis of randomized trials. *Laryngoscope* 2001;111:1712-8
- [28] Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting - a quantitative systematic review of randomised placebo-controlled studies. *Br J Anaesth* 1999;83:761-71
- [29] Bolton CM, Myles PS, Carlin JB, Nolan T. Randomized, double-blind study comparing the efficacy of moderate-dose metoclopramide and ondansetron for the prophylactic control of postoperative vomiting in children after tonsillectomy. *Br J Anaesth* 2007;99:699-703
- [30] Diemunsch P, Gan TJ, Philip BK, Girao MJ, Eberhart L, Irwin MG et al. Single-dose aprepitant vs ondansétron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2007;99:202-11
- [31] Adriani J, Summers FW, Antony SO. Is the prophylactic use of antiemetics in surgical patients justified? *JAMA* 1961;175:666-71
- [32] Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain - a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005;113:61-70
- [33] Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005;94:505-13
- [34] Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005;102:1249-60
- [35] Culebras X, Corpataux JB, Gaggero G, Tramèr MR. The antiemetic efficacy of droperidol added to morphine patient-controlled analgesia: a randomized, controlled, multicenter dose-finding study. *Anesth Analg* 2003;97:816-21
- [36] Arcioni R, della Rocca M, Romano S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A. Ondansétron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg* 2002;94:1553-7
- [37] Kranke P, Morin AM, Roewer N, Eberhart LH. Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:238-44
- [38] 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.
- [39] Bolton CM, Myles PS, Nolan T, Sterne JA. Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006;97:593-604

[40] Candiotti KA, Birnbach DJ, Lubarsky DA, Nhuch F, Kamat A, Koch WH et al. The impact of pharmacogenomics on postoperative nausea and vomiting: do CYP2D6 allele copy number and polymorphisms affect the success or failure of ondansetron prophylaxis? *Anesthesiology* 2005;102:543-9

[41] Kranke P, Eberhart LH, Gan TJ, Roewer N, Tramèr MR. Algorithms for the prevention of postoperative nausea and vomiting: an efficacy and efficiency simulation. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:856-67